

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

*На правах рукописи*

**МУХТАРОВА НОДИРА ТОЛИПОВНА**

**КАРДИОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ**

Специальность 5А720109 неврология

**МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ**

**На соискание степени магистра по неврологии**

**Научный руководитель:**

**д.м.н., профессор Джурабекова А.Т.**

**Самарканд - 2014**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b>		<b>5-7</b>
<b>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>		<b>8-26</b>
1.1. Влияние сопутствующих соматических заболеваний на течение и прогноз эпилепсии		8-18
1.2. Кардиоваскулярные расстройства у больных эпилепсией		18-26
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>		<b>27-36</b>
2.1. Общая характеристика обследованных больных		27
2.2. Методы исследования		28-36
2.2.1. Клинико-неврологическое обследование		28
2.2.2. Исследование вегетативного статуса		28-29
2.2.3. Нейрофизиологические методы исследования		29-34
2.2.4. Психо-эмоциональная сфера		34-35
2.2.5. Методы статистической обработки		36
<b>Глава 3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА</b>		<b>37-58</b>
<b>КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ, ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА И ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ</b>		
3.1. Кардиоваскулярные расстройства у больных эпилепсией в меж-приступном периоде		37-43
3.2. Кардиоваскулярные нарушения в зависимости от клинической формы эпилепсии		43-45
3.3. Кардиоваскулярные расстройства и полушарная латерализация эпилептического очага		45-46
3.4. Функциональное состояние вегетативной нервной системы и кардиоваскулярные расстройства		47-52
3.5. Суточная динамика артериального давления у больных эпилепсией		52-54
3.6. Состояние психо-эмоциональной сферы и кардиоваскулярные		54-58

расстройства

<b>Глава 4. ХАРАКТЕРИСТИКА И ДИНАМИКА ЭЭГ ИЗМЕНЕНИЙ БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ И ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА MgB6 В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ</b>	<b>59-69</b>
4.1. Взаимоотношение электрической активности мозга и сердца в межприступном периоде	59-63
4.2. Влияние препарата MgB6 на электрическую активность сердца и головного мозга больных эпилепсией	63-66
4.3. Динамика кардиоваскулярных расстройств и психо-эмоционального состояния больных эпилепсией на фоне применения MgB6	66-69
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	<b>70-77</b>
<b>ВЫВОДЫ</b>	<b>78</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b>	<b>79</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b>	<b>80-91</b>

**СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

<b>ИПА</b>	•	индекса пароксизмальной активности
<b>ГВ</b>	•	гипервентиляция
<b>ИМА</b>	•	индекса медленно-волновой активности
<b>СВД</b>	•	синдром вегетативной дистонии
<b>ВНЕ</b>	•	вегетативная нервная система
<b>ЧЕС</b>	•	частота сердечных сокращений
<b>АД</b>	•	артериальное давление
<b>ЭЭГ</b>	•	электроэнцефалография
<b>ЭКГ</b>	•	электрокардиограмма
<b>ВСР</b>	•	вариабельность сердечного ритма
<b>СМАД</b>	•	суточный мониторинг артериального давления
<b>ПГЭ</b>	•	первично-генерализованная эпилепсия
<b>ПЭ</b>	•	парциальная эпилепсия
<b>ВГЭ</b>	•	вторично-генерализованная эпилепсия
<b>ИЭ</b>	•	идиопатическая эпилепсия
<b>СЭ</b>	•	симптоматическая эпилепсия
<b>КВР</b>	•	кардиоваскулярные расстройства
<b>ИН</b>	•	индекс напряжения
<b>РТ</b>	•	реактивная тревожность
<b>ЛТ</b>	•	личностная тревожность

## ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсия - одно из наиболее распространенных заболеваний нервной системы. Распространенность эпилепсии в популяции в последние годы увеличилась от 0,8 до 1,2% [45]. Несмотря на успехи современной неврологии, до настоящего времени остаются актуальными многие вопросы, касающиеся соматической сферы больных эпилепсией. В частности недостаточно изучена проблема сердечно-сосудистой патологии этих больных.

При анализе работ посвященных физиологии и патофизиологии сердца, нарушениям сердечного ритма [61, 95], обращает на себя внимание определенная близость биоэнергетических механизмов, участвующих в нормальных и патологических механизмах, как сердца, так и головного мозга. Исходя из патофизиологических представлений, можно предполагать, что любой судорожный припадок отражается в гемодинамике и не только локальной, но и общей. Сосудистая система мозга тесно связана с коронарными сосудами. Об этом свидетельствует тот факт, что при острых нарушениях мозгового кровообращения с большим постоянством наблюдаются и коронарные нарушения.

В то же время сердечная аритмия является наиболее вероятным фактором риска внезапной смерти при эпилепсии [104, 106, 107]. Высокую значимость проблемы подтверждают показатели риска преждевременной смерти при этом заболевании, которые в 2-3 раза выше, чем в общей популяции [106].

Развитие сердечных аритмий при эпилепсии и их цереброгенный характер подтверждается многими исследователями. Ведущую роль в возникновении аритмического синдрома при эпилепсии отводят дисфункции надсегментарных вегетативных образований [100, 101, 116, 117]. Неоднократно предпринимались попытки выявить определенные связи между состоянием биоэлектрической активности головного мозга и

изменениями сердечного ритма, влияния отдельных структур мозга, в частности диэнцефально-лимбических отделов, на ритм сердечных сокращений. В эксперименте брадикардия была вызвана одновременной активацией гипоталамической и мезенцефальной областей [116, 122]. Обсуждается роль лимбической системы в аритмогенезе [113, 122].

Тем не менее, патофизиологический механизм вовлечения нейронов в патологический процесс остается неясным. Можно предположить, что наряду с существованием цереброкардиальных связей, возможно наличие положительных потенцирующих кардиоцеребральных влияний со стороны «органамишени». Но исследований, касающихся этого патофизиологического механизма, не проводилось.

#### **Цель исследования:**

Изучить закономерности взаимосвязи между эпилептическим процессом и состоянием кардиоваскулярной системы для оптимизации лечебно-диагностического процесса при эпилепсии.

#### **Задачи исследования:**

1. Проанализировать взаимосвязь кардиоваскулярных расстройств (КВР) с формой, клинической разновидностью, тяжестью течения эпилепсии.
2. Провести сравнительный анализ состояния вегетативной и психо-эмоциональной сфер с состоянием кардиоваскулярной системы у больных эпилепсией.
3. Проанализировать соотношение ЭЭГ и ЭКГ, с целью определения взаимоотношения электрической активности мозга и сердца в межприступном периоде у больных эпилепсией.
4. Изучить влияние препарата Магне В6 на состояние кардиоваскулярной, психо-эмоциональной сфер больных эпилепсией.

#### **Научная новизна**

Впервые проведено сравнительное сопоставление формы, клинической разновидности эпилепсии, частоты припадков, тяжести течения, латерализации эпилептического очага, получаемой противосудорожной

терапии на развитие КВР; изучены начальные клинические проявления КВР и их динамика в зависимости от динамики основного заболевания. Выявлена взаимосвязь функционального состояния вегетативной нервной системы, психо-эмоциональной и когнитивной сфер больных эпилепсией с выявленными КВР. С помощью сопоставления ЭЭГ и суточного мониторинга ЭКГ и АД определены взаимоотношения эпилептических расстройств и нарушений электрической активности сердца.

**Опубликованность результатов.**

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Роль сопутствующих соматических заболеваний при течении и прогнозе эпилепсии

Эпилепсия - это хроническое полиэтиологическое заболевание головного мозга, характеризующееся в зависимости от локализации патологического очага повторными судорожными, несудорожными и или психопатологическими пароксизмальными проявлениями в результате чрезмерных нейронных разрядов и развитием психических расстройств [85]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения в мире эпилепсией страдают более 40 млн. человек. В среднем в разных странах заболеваемость составляет от 6 до 9 случаев на 1000 человек населения. По данным Всемирной организации здравоохранения, эпилепсия является одним из самых распространенных заболеваний нервной системы. Внезапность развития эпилептических приступов, выраженные нарушения сознания и жизненных функций, их сопряженность с тяжелой органической патологией делают эпилепсию высокоинвалидизирующим заболеванием и обуславливают высокую стигматизацию больных эпилепсией в обществе.

В последние десятилетия определилась тенденция к увеличению заболеваемости эпилепсией, что обусловлено увеличением числа совместимых с жизнью случаев перинатальной патологии, повышением частоты транспортного, бытового и других видов травматизма, возрастанием частоты нейроинфекций, алкоголизма и других нейроинтоксикаций [46].

Эпилепсия возникает в результате сочетанного воздействия на организм экзогенных и эндогенных факторов. Среди экзогенных факторов основную роль играют инфекции, черепно-мозговые травмы, гораздо меньшую - различные интоксикации. К эндогенным факторам относятся детский возраст, когда особенно легко возникает судорожная реакция в ответ на различные вредности, эндокринные нарушения, вегетативную дистонию,

обменные расстройства [7, 9, 13, 21, 49, 103]. Считается, что эпилептическая болезнь зависит от трех факторов; 1) от судорожной предрасположенности, ведущей к снижению порога возбудимости мозга в отношении многих судорожных агентов, 2) от эпилептической вредности, представляющей в основном морфофункциональные изменения мозга и 3) от пускового фактора, вызывающего появление эпилептического приступа. В целом, выделяют две ведущие группы причин возникновения эпилепсии - наследственные факторы и органические повреждения головного мозга [33, 37, 46, 71]. Наследственный фактор может проявиться как моногенное наследование эпилепсии или полигенное наследование предрасположенности к ней в силу передачи определенной совокупности факторов риска развития эпилептических проявлений, К настоящему времени идентифицировано 11 локусов генов, контролирующих некоторые формы эпилепсии [76, 129], Генетически детерминированными могут быть особенности обмена тормозных и возбуждающих нейромедиаторов [79, 80].

Органическое повреждение мозга является самой частой причиной эпилепсии. Повреждение головного мозга может произойти в пре- и перинатальный период под влиянием гипоксии плода, родовой травмы и других патологических воздействий, могущих привести к повышенной возбудимости нейронов головного мозга, длительно не проявляющимся очаговым поражениям, чаще всего в височной доле, грубым очаговым или диффузным поражениям серого вещества головного мозга [76, 85, 108]. После перенесенных на протяжении жизни заболеваний ЦНС также может образоваться эпилептогенное очаговое нейродеструктивное поражение с изменениями различной степени выраженности - от очаговых биохимических нарушений до грубых морфологических дефектов [10, 76].

Соматические заболевания у больных эпилепсией отличаются широким спектром и достаточно серьезным влиянием не только на возникновение, но на течение эпилепсии.

Еще в глубокой древности, выдающиеся ученые Гиппократ и Цельс, обращали внимание в своих трудах о возможности непосредственной связи между патологией ЛОР - органов и заболеваниями других органов. В числе заболеваний, происхождение которых связано с патологическим состоянием ЛОР - органов, ряд авторов отмечали эпилепсию.

Патогенетическая связь осуществляется рефлекторным механизмом [96], при котором патологически измененные ЛОР - органы, особенно миндалины, превращаются в источник необычной патологической импульсации. Эти патологические импульсы на фоне измененной реактивности организма и повышенной сенсibilизации к различным агентам (бактериальным, токсическим, антигенным и др.) могут создавать в соответствующей области мозга очаг застойного возбуждения. Затяжные патологические раздражения постепенно извращают условно-рефлекторную деятельность сосудов, в результате чего возникает гиперэргическая и дисэргическая реактивность, поражается вегетативно-эндокринная система, развивается дизэнцефальная патология сосудистого характера, особенно страдают гипоталамические образования [12, 53, 96]. Все это способствует резким нарушениям активности ферментов клеточного дыхания, угнетению окислительно-восстановительных и обменных процессов [27, 34]. Возникает «порочный круг» [53, 57]. Часто повторяясь, функциональные изменения переходят в органические и приобретают необратимый характер со всеми вытекающими отсюда последствиями, как во внутренних органах и ЛОР - органах, так и в центральной нервной системе.

О судорожных припадках тонзилогенной и риносинусогенной этиологии при церебральных арахноидитах и менингитах сообщали В.М. Деминович (1972), А.Р.Ханамиров (1973), при арахноэнцефалитах и менингоэнцефалитах - А.Р.Рахимджанов (1972), Б.В.Глаголев (1972), В.М.Демидович (1972), А.Ходжиев (1972). Припадки той же этиологии при ревмоэнцефалитах, ревмоваскулитах и других церебральных инфекционно-аллергических васкулитах, протекающих на фоне хронических тонзиллитов

отмечали А.К.Компанцева (1972), В.И.Сычев (1972) и др., при диэнцефалитах тонзилогенного происхождения - Б.В.Глаголев (1972), Т.И. Глонти и соавт. (1972), Н.М. Маджидов и соавт. (1972). Описаны случаи полного излечения от эпилепсии после санации околоносовых пазух [62].

Необходимо отметить, что риск возникновения эпилепсии значительно варьирует в зависимости от возраста: около 2% детей в возрасте до 2 лет и около 5% восьмилетних уже имели, по крайней мере, один эпилептический припадок в анамнезе [43, 106, 107, 117]. Второй пик возникновения эпилептических приступов приходится на юношеский возраст [75].

В неврологической практике существует ряд патологий, связанных с возникающими в пубертатном периоде нейроэндокринными изменениями. Одной из них является эпилепсия, которая в свою очередь считается самой частой неврологической патологией подросткового периода [8, 36, 42, 49, 74].

Изучение функций эндокринно-гуморальной системы при эпилепсии представляет особый интерес. Во-первых, потому, что расположение эпилептического очага в лимбических структурах сопровождается рядом эмоционально-личностных, электроэнцефалографических и вегетативных нарушений, что, безусловно, сказывается на эндокринно-гуморальной регуляции. Во-вторых, изменение внутренней среды организма может влиять на возбудимость мембран рецепторных клеток не только органов-мишеней, но и возможно, имеет важное значение в патогенезе эпилепсии [9].

В общей популяции нейроэндокринные расстройства (ожирение, гинекомастия, гипосексуальность, нарушения менструальной функции) встречаются у 40-48% больных эпилепсией. В пубертатном же периоде нейроэндокринные нарушения встречаются у каждого третьего подростка с эпилепсией [51] как с частыми, так и с редкими приступами; при частых приступах физическое развитие чаще не соответствует возрасту в отличие от подростков, у которых приступы возникают редко [45, 46, 49, 75].

Показано, что частота нейроэндокринных нарушений при эпилепсии у подростков определяется тремя факторами: 1) ранним возрастом ее дебюта, 2) локализацией очага в медиобазальных отделах височной доли, 3) длительным приемом АЭП - индукторов микросомальных ферментов печени [78, 81]. У подростков, страдающих эпилепсией, обнаружена высокая частота задержки развития в пубертатном периоде (частота задержки полового развития среди мужчин в общей популяции составляет 0,4-2,5%). Клинически задержка пубертатного развития проявлялась отсутствием возникновения либидо (44% больных), эякуляцией (40%), либидо и эякуляцией (24%), отсутствием эрекции (12%). У подростков с наличием признаков сексуальности определялось более позднее появление либидо в 14 лет (в соответствии с нормативными данными это происходит в возрасте 12,8 года) и первой эякуляции - только к 15-16 годам (норма 14 лет) [49, 74].

Во время различных физиологических состояний в организме женщины (половое созревание, менструация, беременность, лактация), сопровождающихся колебанием уровня половых гормонов, происходит изменение течения эпилептических пароксизмов [107]. Половое созревание нередко влияет на возникновение эпилептических приступов и изменение их течения [18, 65]. Показана четкая взаимосвязь возникновения приступов с появлением менструаций у девушек, больных эпилепсией. G.Jogothetis и соавт., обследовав 25 женщин в возрасте 16-45 лет, страдающих эпилепсией менструально-зависимыми приступами, обнаружили, что у 64% больных заболевание дебютировало в период менархе [130]. На учащение эпилептических приступов в различные фазы менструального цикла указывают и другие авторы [7].

Известно, что эпилептический припадок представляет собой результат сочетания двигательного криза (судорог), висцеро-вегетативного криза и кризов гуморального и гормонального, возникающих вследствие активирования гипоталамо-гипофизарной системы [10,119].

В литературе имеется ряд работ, посвященных изучению роли вегетативной нервной системы при эпилепсии. Согласно одной из них состояние вегетативного тонуса и клиника СВД являются дополнительными дифференциально-диагностическими критериями между первичными и вторично-генерализованными эпилептическими пароксизмами.

В определении судорожной реактивности ЦНС большое значение имеет симпатическая нервная система, обеспечивающая адаптационно-приспособительную функцию всего организма. При удалении верхнешейных симпатических узлов припадки возникают легче и протекают тяжелее. Как в прошлые годы, так и в настоящее время в литературе ведутся оживленные дискуссии о разграничении обмороков при СВД и эпилепсий [35]. Одни авторы четко разграничивают пароксизмы синкопальные и эпилептические и считают, что наличие у больного указанных приступов, есть случайное совпадение и что существуют они независимо друг от друга, не имея общих патогенетических механизмов. Имеющееся феноменологическое сходство некоторых видов эпилептических пароксизмов и обмороков при СВД авторы объясняют участием в их возникновении одних и тех же структур головного мозга [12, 24, 26, 35].

Ряд авторов допускает возможность развития переходных состояний между упомянутыми пароксизмами. Многие гормоны по-разному влияют на порог судорожной готовности головного мозга. По Г.Н.Крыжановскому и Р.Н. Глебову, на эпилептическую активность воздействуют конвульсогены: АКТГ, кортизол, тироксин, трийодтиронин, эстрадиол, СТГ, вазопрессин; антиконвульсанты: АКТГ (амигдала), кортизол (амигдала), альдостерон, прогестерон, тестостерон, мелатонин [25, 44, 54, 56, 78].

Эффекты гормонов на нейрональную возбудимость лучше всего изучены благодаря эстрогену и прогестерону - основным стероидным гормонам яичников [70, 107]. Как таковые, яичниковые гормоны могут считаться фармакоактивными соединениями, изменяющими приступный порог чувствительности, - эстрогены действуют как проконвульсанты и

прогестероны - как антиконвульсанты [110]. Связываясь с интрацеллюлярным рецептором и трансформируя его в активную форму, они вызывают активирование гена и синтез протеина - процесс, требующий от 30 минут до нескольких часов. Это приводит к изменению функционального состояния клетки, в частности, изменяется чувствительность рецепторов мембраны к нейротрансмиттерам. Эстрогены могут активировать кортикальный очаг и углублять тяжесть фармакоиндуцированных приступов [107]. Недаром достаточно часто заболевание дебютирует или обостряется в пубертате, а именно по данным M.Morrell и соавт. - в 37% случаев. Они усиливают возбудимость нейронов в гиппокампе и амигдале, а также вызывают эпилепсию в таламусе и коре мозга. Прогестерон способен снижать возбудимость корковых нейронов. Он снижает частоту приступов, которые не купируются во время менструации. Прогестерон тормозит связывание кортикостероидов в гиппокампе и амигдале. В мозге специфические рецепторы для прогестерона не обнаружены. В норме уровень эстрогена и прогестерона во время менструации невелик, но до начала менструации количество прогестерона снижено более чем эстрогена. Возникновение эпилепсии может быть результатом усиления возбудимости нейронов вследствие повышения уровня эстрогенов в мозге (кровь-мозг), также удаления прогестерона или изменение концентрации одного или двух гормонов. По данным ряда авторов, эстрадиол вызывает эпилепсию, а прогестерон или тестостерон - антиэпилепсию [58, 70]. Как нормальные гормональные изменения в период менструального цикла могут влиять на частоту приступов, так и сама эпилепсия может воздействовать на гормональный баланс. Репродуктивные эндокринные нарушения, часто могут быть следствием, как эпилепсии, так и применением АЭП [4, 44, 48]. Следует отметить, что антиконвульсанты могут влиять на выделение некоторых гормонов [81]. Например, фенобарбитал оказывает выраженное стимулирующее воздействие на выделение соматотропного гормона [107, 115], у больных эпилепсией, постоянно получающих

антиконвульсионную терапию, обнаруживаются признаки гиперплазии надпочечников без особых признаков гиперкортицизма, однако с чрезвычайно высоким содержанием кортизола в плазме. Также действие карбамазепина связывается с прогрессирующим повышением в сыворотке крови гормоно-связывающего глобулина и соответственно снижением свободной его фракции, а также биоактивного тестостерона [25]. У мужчин вальпроат имеет незначительное влияние на эндокринную функцию, но в последних исследованиях показано его воздействие на концентрацию сывороточных андрогенов и гонадотропина [48, 50, 84]. Исследователями отмечено преобладание поликистоза яичников и гиперандрогений у женщин, долгое время получавших вальпроаты [68, 107].

Таким образом, нейроэндокринная регуляция адаптационной деятельности организма во многом предопределяется функцией системы гипофиз-кора надпочечников. АКТГ и кортикостероиды оказывают непосредственное влияние на возбудимость ЦНС, недостаток их в крови может явиться одной из причин появления судорожной готовности головного мозга [3, 7, 47]. Нарушения же внутрицеребральных взаимоотношений при судорожных припадках в свою очередь сопровождается рядом висцеро-вегетативных и обменно-эндокринных расстройств [54, 75].

Давно отмечена тесная патогенетическая связь между функцией щитовидной железы и эпилепсией [1, 2, 29]. Тиреоидные гормоны регулируют метаболизм и величину электрической продукции мозговой ткани, распределение ионов по разные стороны клеточных мембран, работу «ионного насоса» и, следовательно, возбудимость мембранных структур.

В ткани головного мозга специфических рецепторов для тиреоидных гормонов больше всего в ядрах нейронов коры [7, 54]. Дефицит тиреоидных гормонов замедляет развитие нейронов, дендритов, аксонов, синапсов и миелогенез, снижает синтез белков и нуклеиновых кислот, дыхание, гликолиз, активность ферментов медиаторного обмена, тем самым снижая поддержание жизнедеятельности организма во время эпилептического

припадка. Истощение энергетических запасов происходит вследствие необходимости компенсировать энергетический дефицит, возникший в результате «энергетического обеспечения» припадка и вследствие активации эндогенных противосудорожных механизмов [1].

Тиреоидные гормоны влияют на уровень и синтез биогенных аминов и ГАМК. Так, при дефиците тиреоидных гормонов наблюдается снижение метаболизма мозга [16], что может объяснять снижение судорожного порога, удлинение клонической фазы судорог, удлинение времени восстановления после приступных разрядов [1, 2, 19].

Особенно тесной является связь функциональным состоянием щитовидной железы и пароксизмальной активностью при височной эпилепсии. При височной эпилепсии [51, 101] отмечается гипофункция щитовидной железы или отчетливая тенденция к снижению ее гормональной активности более чем у половины больных. Несколько реже встречается гиперфункция или йодный обмен на уровне максимального определения.

Одна из особенностей эпилепсии, протекающей на фоне гипофункции щитовидной железы в условиях йоддефицита, - частота психопатологических расстройств, их выраженность и прогрессирующий характер [1, 2, 16, 101]. У части больных при этом отмечались снижение памяти, изменение личности по эпилептическому типу [29, 30, 31]. Клиническое же течение с гиперактивностью щитовидной железы можно охарактеризовать как доброкачественное [2]. Таким образом, чрезвычайно выраженный нейрогенный характер влияния, столь свойственных тиреоидным гормонам, существенно сказывается на состоянии многих функциональных систем мозга и опосредовано меняет течение сложного эпилептического процесса.

В пожилом и старческом возрасте риск развития эпилепсии увеличивается [99, 108, 109, 111]. Sander J.W.A.S. в 1990 году отмечает, что в 25% случаев впервые выявленных эпилептических приступов приходится на лиц старше 60 лет. В некоторых исследованиях приводятся данные, что риск возникновения эпилепсии у пациентов в возрасте старше 70 лет даже выше,

чем в первые 10 лет жизни [66, 67, 99, 105]. По мнению P.Jailon (1995) риск развития различных заболеваний ЦНС возрастает в связи с увеличением продолжительности жизни.

Наиболее частыми причинами возникновения эпилепсии в пожилом и старческом возрасте являются цереброваскулярная болезнь, опухоли головного мозга, дегенеративные заболевания и деменция, в том числе болезнь Альцгеймера. В сочетании с нарушениями, возникающими в нейроглии, количественными и качественными изменениями, происходящими в нейротрансмиттерных системах. Эпидемиологические исследования показали, что распространенность эпилепсии зависит не только от возраста, но и от пола пациентов. Так, W.A.Hauser в 1995 году отмечал, что в старших возрастных группах чаще страдают мужчины. Это преобладание обусловлено тем, что у мужчин большее количество факторов риска возникновения эпилепсии, таких как мозговой инсульт, атеросклероз, дислипидемия и гиперлипидемия, курение и др. Более детально возрастные группы больных с впервые выявленными эпилептическими припадками изучил L.Forsgren с соавт. в 1996 году. Была выявлена тенденция к увеличению возникновения эпилептических припадков в возрастной группе мужчин 60-69 лет, такой же всплеск увеличения возникновения эпилептических припадков у женщин приходится на 70-79 лет. Также было отмечено увеличение количества впервые выявленной эпилепсии в данной возрастной группе больных, а также, у пациентов старше 80 лет за последние 10 лет по сравнению с предыдущим исследованием. По мнению N.A.Hauser и соавт. (1996) позднее начало эпилептических припадков чаще всего обусловлено сосудистыми причинами, он выделяет наиболее важные факторы риска развития "мозговой катастрофы", общие у пациентов, перенесших мозговой инсульт без эпилептических припадков, и пациентов с постинсультной эпилепсией, такие, как высокое артериальное давление, ишемическая болезнь сердца, атеросклеротическое поражение периферических, коронарных и мозговых сосудов, диабет, курение. Цереброваскулярные заболевания являются одной из наиболее частых

причин развития эпилептических припадков у пациентов старших возрастных групп, наряду с опухолями и травматическими повреждениями головного мозга. Частота встречаемости эпилептических припадков при разных расстройствах ЦНС по данным различных авторов неодинаковы. Так, N.A. Hauser (1996) выявил, что в 30 случаев развития эпилептических припадков у лиц старше 60 лет были связаны с нарушением мозгового кровообращения, такие же цифры представлены в работе Luhdorf et al. (1986, 1987). Такой большой процент встречаемости эпилептических припадков был обусловлен тем, что в группу обследованных пациентов были включены больные геморрагическими инсультами, включая венозные тромбозы, травматические повреждения мозга, сосудистые мальформации и субдуральные гематомы. В дальнейших исследованиях процент встречаемости эпилепсии у больных старших возрастных групп приводился отдельно по каждому заболеванию, являющемуся причиной развития эпилепсии. Авторами, при обследовании 342 больных старше 60 лет, страдающих эпилептическими припадками, было установлено, что в 35% случаев причиной эпилептических припадков были цереброваскулярные заболевания, 21% - травмы головного мозга, 10% - метаболические нарушения, 8% - опухоли головного мозга, 11% - полиэтиологические причины и 2% - инфекции ЦНС [109]. По данным N.A. Hauser (1995) в большинстве экономически развитых стран причиной эпилепсии у лиц старших возрастных групп являются цереброваскулярные заболевания, на первое место среди причин эпилепсии в развивающихся странах выступают различные инфекции ЦНС и различные интоксикации ЦНС (алкоголизм, наркомания и др.) [73, 84, 111, 112, 114].

## **1.2. Кардиоваскулярные расстройства у больных эпилепсией.**

Об изменении сердечного ритма во время эпилептических приступов известно давно. Еще W. Penfield и T. Erikson в 1941 году демонстрировали возникновение эпизодов пароксизмальной аритмии при приступах височной

эпилепсии [цитируется по Синькову А.В. и Синьковой Г.М., 2001]. Детальное изучение патофизиологических механизмов, по-видимому, связано с признанием роли сердечной аритмии, как фактора риска внезапной смерти из-за развития во время приступа фатальной аритмии [116, 104, 116, 117]. Кроме того, доказано, что нарушения ритма и проводимости существуют у больного постоянно, а не только во время эпилептических приступов [100]. S.Tigaran и др. (2003) определили депрессию сегмента S-T в 40% случаев, связанную с высокой ЧСС во время приступа. Неблагоприятным фоном для развития фатальных аритмий и риска внезапной смерти может быть наличие сопутствующей кардиальной патологии [112, 115]. Увеличение ЧСС во время приступа отмечают большинство исследователей [123, 111]. Брадикардия фиксируется реже [102, 109, 117], а возникновение асистолии оценивается с частотой менее 0,15% [106]. Изменения сердечной деятельности наблюдаются чаще при генерализованных припадках [102, 103, 106, 114] и височной эпилепсии [106]. Ведущую роль в возникновении аритмического синдрома при эпилепсии отводят дисфункции надсегментарных вегетативных образований [100, 106, 111, 121]. В эксперименте брадикардия была вызвана одновременной активацией гипоталамической и мезенцефальной областей [103, 104]. Обсуждается роль лимбической системы в аритмогенезе [112, 117].

При многих заболеваниях сердца, вызывающих аритмию, отмечается тенденция к деполяризации мембран сердечных клеток. В клетках водителей ритма диастолический потенциал самопроизвольно отклоняется от максимального отрицательного уровня в сторону деполяризации, что характерно для проводящих кардиомиоцитов. Вместе с тем, в условиях повреждения сократительные кардиомиоциты также могут генерировать электрические импульсы [94]. Рассматривая эпилептогенез на клеточном уровне и уровне нейронных сетей, Л.Р.Зенков (2002) описывает похожие перестройки. Характерен деполяризационный сдвиг потенциала мембраны

клеток нейронов, что определяет их повышенную склонность к генерации потенциала действия. При этом растормаживаются пути и связи, которые в норме заторможены. У нейронов появляется способность вступать в синхронизированную активность. Также установлено, что в основе возникновения эпилептических припадков лежит триггерный механизм, носителем которого является популяция нейронов, обладающих особыми патофизиологическими свойствами [103]. В то же время ринэтри, как патофизиологический механизм характерный для тканей сердца, подразумевает циркуляцию импульса по кругу и генерацию возбуждения окружающей ткани. В частности, это характерно для развития пароксизмальной тахикардии при наличии дополнительных путей проведения возбуждения (пучки Кента, Джеймса и Махейма). Возникновение эктопических импульсов может быть связано с триггерной активностью [3].

Таким образом, можно предположить определенное сходство патофизиологических процессов, протекающих на клеточном и органном уровнях при поражении сердца и эпилепсии. Данное предположение может косвенно подтверждаться фактом использования фенитоина (противоэпилептического препарата) в качестве антиаритмического средства [59].

Во время синхронной записи ЭЭГ и ЭКГ у пациентов, страдающих эпилепсией, в ряде случаев отмечено появление нарушений сердечного ритма, предшествующих пароксизмальным изменениям на ЭЭГ [32].

М.Nei и др. (2000) приводят наблюдения о большей продолжительности приступов у пациентов с аритмиями на ЭКГ при суточном мониторинге ЭЭГ совместно с одним каналом ЭКГ.

П.К.Анохин (1975) сформулировал положение о функциональной системе как замкнутом физиологическом образовании с обратной связью. Такого же принципа саморегуляции придерживаются и другие исследователи [5, 55, 92]. Дизадаптивное и патогенное значение является существенным биологическим признаком патологической системы. Деятельность

патологической системы не имеет целенаправленной программы. Она определяется неуправляемой активностью патологической доминанты и недостатком или отсутствием контроля за поведением системы. Сформировавшись, патологическая система может развиваться прогрессивно [55]. При пароксизмальных тахикардиях имеется вероятность «электрического ремоделирования» сердца, когда отмечается постоянное нарастание электрофизиологических нарушений [3]. Гиперактивный отдел центральной нервной системы, под влиянием которой формируется новая патодинамическая система, играет роль доминанты. Если патологическая система имеет выход на периферию, то в её структуру входит также периферический орган, который становится «органом-мишенью». Наряду с нарастающей недостаточностью тормозных связей, положительные потенцирующие связи между частями патологической системы со временем, напротив, упрочиваются вследствие их постоянной активности и закрепляются пластическими процессами [63].

Общность патофизиологических механизмов на клеточном уровне, данные о наличии как прямых, так и обратных связей на уровне органов и систем позволяют предположить формирование патологической системы, вовлекающей ось «мозг-сердце», с образованием положительных потенцирующих связей.

Частые приступы составляют главный фактор риска внезапной смерти при эпилепсии [113, 118].

Lhato S.D. приводит данные о возможной связи внезапной смерти при эпилепсии с приемом карбамазепина, который может удлинять интервал Q-T. Суммируясь с проаритмическим действием эпилептических разрядов, данный феномен может вести к нестабильности миокарда. Другие авторы предполагают, что только высокие дозы этого препарата ответственны за появление данного феномена [108]. С другой стороны, рядом исследователей не отмечается риск внезапной смерти при эпилепсии, связанный с приемом противоэпилептических препаратов [102, 104, 112].

S.Tigaran и др. (2003) предлагает использовать кардиоактивные препараты у пациентов с рефрактерной эпилепсией. Основанием служат находки изменения сегмента S-T и предполагаемая ишемия миокарда во время припадка. Наличие брадикардии и асистолии служат показаниями для имплантации электрокардиостимулятора [111, 117].

В настоящее время для коррекции аритмического синдрома при эпилепсии предложено использование панангина [87].

Тем не менее, большинство авторов считают, что политерапия и низкие уровни противоэпилептических препаратов в крови являются основными препятствиями для достижения контроля над припадками и факторами осложнений [96, 106, 117].

Таким образом, оптимизация противоэпилептической терапии является основой коррекции цереброгенных аритмий при эпилепсии. Но, несмотря на прогресс в разработке новых методов лечения, 20-30% форм эпилепсии остаются фармакорезистентными. Политерапия была введена из соображений, что суммация эффектов при меньших дозах противоэпилептических препаратов [ПЭП] может усилить эффективность каждого отдельного препарата. В действительности оказалось, что суммируются в большей степени токсические эффекты [103]. Сопоставление доли фармакорезистентных случаев с данными, что 1% населения [85, 103] страдает эпилепсией, демонстрирует высокую значимость проблемы.

Использование существующих антиэпилептических препаратов связано со многими побочными эффектами, включая смерть, и заболевание не контролируется у 20% с первично-генерализованной и у 35% с парциальной эпилепсией [120]. Обычно назначаемая противосудорожная терапия усугубляет нарушения метаболизма, вызываемые повторяющимися приступами судорог [90].

Предполагается развитие методов лечения и поиск препаратов, оптимизирующих физиологическое состояние мозга. Данный подход должен учитывать патофизиологические механизмы, ведущие к нейрональной

гипервозбудимости и приступам, следующие из неадекватного производства энергии. Известно, что эпилепсия сопровождается стойкими нарушениями энергетического обмена [79]. Данные состояния связываются с гипоксией мозга [9]. Комплексный подход к лечению эпилепсии, учитывающий данное звено патогенеза, является оправданным. Этот подход реализуется по разным направлениям. По данным Е.В.Старых (2002), использование в комплексном лечении больных эпилепсией прерывистой нормобарической гипоксии является фактором оптимизации функционального состояния организма. Эффект воздействия подтверждается повышением результативности противоэпилептических препаратов. Деятельность нейронов при эпилепсии реализуется в условиях неустойчивого равновесия. Использование метода адаптации к гипоксии при лечении эпилепсии обеспечивает приспособление организма к недостатку кислорода и вызывает широкий спектр защитных реакций [34, 60], включая усиление васкуляризации мозга [53]. Следует также учесть, что при этом виде лечения наблюдается повышение уровня антиоксидантной защиты, что приводит к снижению накопления продуктов перекисного окисления липидов и уменьшению деструктивных изменений мембран [27]. Спектр этих нарушений характерен для гипоксии [116]. Применение гипокситерапии при эпилепсии приводило к нейрофизиологической нормализации на ЭЭГ, что коррелировало с устойчивостью терапевтического эффекта, проявившегося уменьшением частоты припадков [91]. Предлагается и непосредственная коррекция дыхательных нарушений. Выдвинуто предположение, что нарушение дыхания во время сна у больных эпилепсией может вносить вклад в возникновение приступов. Исследованы 8 пациентов с парциальной эпилепсией, сочетающейся с хронической обструктивной болезнью легких и другими нарушениями дыхания. Коррекция респираторных нарушений сочеталась с уменьшением разрядов спайков во время сна. Рекомендуется исследовать дыхательные нарушения у пациентов с рефрактерной эпилепсией [114].

Как уже ранее нами было сказано, что основной электрофизиологической характеристикой эпилептических нейронов является наличие длительного деполяризационного сдвига, определяющий их повышенную возбудимость и склонность к большей частоте генерирования потенциалов действия [3, 55]. Повышение возбудимости нейронов может возникнуть вследствие увеличения проводимости мембраны нервной клетки, нарушения работы калий-натриевого насоса, как нейронов, так и глиальных клеток, повышения эффективности (потенциации) возбуждающих синапсов, особенно в цепях возвратного и латерального возбуждения [76]. Также установлено, что в основе возникновения эпилептических припадков лежит триггерный механизм, носителем которого является популяция нейронов, обладающих особыми патофизиологическими свойствами [103].

При многих заболеваниях сердца, вызывающих аритмию, отмечается тенденция к деполяризации мембран сердечных клеток [69]. В клетках водителей ритма диастолический потенциал самопроизвольно отклоняется от максимального отрицательного уровня в сторону деполяризации, что характерно для проводящих кардиомиоцитов. Кроме того, важной биохимической составляющей эпилептогенеза является значительное угнетение окислительного фосфорилирования и активности энергетических ферментов. В эпилептических очагах снижается синтез и распад АТФ, чему соответствует ослабление функции АТФ-азы, активной транспортной системы синаптических терминалей, особенно  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ -АТФ-азы.

Магне-В6 - это комбинированный метаболический препарат, состоящий из двух основных действующих компонентов: магния лактат и магния пидолат - наиболее легкоусваиваемые биоорганические соли магния, а также витамина В6 (пиридоксин гидрохлорид). Биохимические функции витамина В6: транспортная - участие пиридоксина в процессе активного переноса некоторых аминокислот через клеточные мембраны; каталитическая - участие в качестве кофермента в широком круге

ферментативных реакций. Витамин В6 играет важную роль в катаболизме L - триптофана (предшественник серотонина) и биосинтезе никотиновой кислоты, а также метаболиты его в частности глутаматдекарбоксилаза мозга, катализирующая в нервных клетках превращение глутамата в гамма-аминомасляную кислоту, имеет существенное значение для регуляции процессов возбуждения и торможения в ЦНС. В настоящее время известна роль различных нейромедиаторов в регуляции сна. Снижение уровня серотонина приводит к уменьшению или исчезновению ортодоксального сна, а ингибиторы моноаминоксидазы, способствующие повышению уровня серотонина, приводят к увеличению ортодоксального сна и уменьшению парадоксального сна. Снижение уровня норадреналина ведет к редукции парадоксального сна. Повышение уровня ДОФА вызывает как парадоксальный, так и ортодоксальный сон. Ацетилхолин предотвращает распад и усиливая синтез ГАМК способствует наступлению сна. При различных патологических состояниях (эпилепсии, интоксикации и др.), сопровождающихся снижением уровня витамина В6, имеет место угнетение синтеза ГАМК и серотонина, приводящее к недостаточности центральных тормозных механизмов и соответствующим нарушениям в электрогенезе мозга, а также серотонин опосредованным изменениям в эмоционально-поведенческой сфере. Витамин В6 способствует проникновению ионов магния во внутриклеточное пространство. Ионы магния являются физиологически значимым, принимающим участие в реализации ряда важнейших клеточных функций, а также уменьшают возбудимость нейронов и замедляют нервно-мышечную передачу, и участвуют во многих ферментативных реакциях и стабилизируют биоэлектрическую активность головного мозга

В заключение ещё раз подчеркнем, что одной из серьёзных нерешенных проблем остается проблема внезапной смерти. Риск этого грозного осложнения при эпилепсии в 2-3 раза выше, чем в общей популяции. Наиболее вероятной причиной смерти является развитие

фатальных аритмий. Цереброгенный характер аритмического синдрома при эпилепсии подтверждается многими авторами, но патофизиологические механизмы остаются недостаточно изученными. Исследование цереброкардиальных связей в рамках дизрегуляторной патологии при эпилепсии не проводилось. Несмотря на прогресс в разработке новых методов лечения, 20-30% форм эпилепсии остаются фармакорезистентными. Остаётся актуальным поиск препаратов, оптимизирующих функциональное состояние эпилептического мозга и усиливающих действие противоэпилептических препаратов.

## **Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Общая характеристика обследованных лиц**

В своей работе мы пользовались пересмотренной классификацией эпилепсии и эпилептических синдромов, принятой на международном конгрессе Международной Лигой по борьбе с эпилепсией (Нью-Дели, 1989).

### **2.2. Методы исследования**

#### **2.2.1. Клинико-неврологическое обследование**

Все больные подвергались детальному неврологическому анализу. Большое внимание уделялось правильному сбору анамнестических данных. При сборе анамнеза обращалось внимание на давность развития приступов, характер течения, возраст начала пароксизмов, зависимость от времени суток, частоту приступов, циклическую периодичность и их связь с возможными провоцирующими факторами.

Далее больные подвергались тщательному клинико-неврологическому обследованию. Обращалось внимание на наличие и степень выраженности недостаточности со стороны черепно-мозговой иннервации, двигательных и чувствительных расстройств, расстройств координации, наличие нарушений высших мозговых функций. Исследование неврологического статуса проводилось по общепринятой схеме (Гусев Е.И. и др. 1988) с детальной

оценкой общемозговых симптомов, состояния черепных нервов, двигательной, чувствительной сферы, вегетативной нервной системы.

### **2.2.2. Исследование вегетативного статуса**

Особое внимание уделялось исследованию вегетативной нервной системы. Наличие СВД и его семиологические особенности оценивались при помощи стандартизированных вопросников и схем, разработанных Российским научно-методическим центром вегетативной патологии под руководством А.М.Вейна [12]. «Вопросник для выявления признаков вегетативных изменений» заполнялся обследуемым, а «Схема исследования для выявления признаков вегетативных нарушений» заполнялась исследующим. Обследуемый подчеркивал соответствующий ответ «да» или «нет». Общая сумма баллов, полученная при исследовании по вопроснику и превышающая 15, расценивалась, как наличие СВД. Аналогично, общая сумма баллов, полученная при исследовании по схеме и превышающая 25 баллов, также свидетельствовала о наличии у больного СВД. Помимо количественной оценки наличия и выраженности СВД, по данным вопросника и схемы проводилась и качественная оценка семиологических особенностей СВД.

Состояние вегетативной нервной системы исследовалось при помощи таблицы Гийома-Вейна, согласно которой оценивалось состояние вегетативного тонуса. Исследовались вегетативные показатели, исходя из которых оценивался исходный вегетативный тонус в различных функциональных системах по таблице Гийома-Вейна.

### **2.2.3. Нейрофизиологические методы исследования**

**Фоновые ЭЭГ исследования** больным проводились на 32-канальном цифровом электроэнцефалографе "MEDELEK" Англия. Для исследования на

голову больного надевался шлем с установленными электродами. Схема наложения электродов соответствовала Международной схеме 10/20 в модификации Юнга (Yung, 1953, цит. по Зенкову Л.Р., Ронкину М.А., 1991). Индифферентные электроды накладывались на мочки ушей. Биопотенциалы мозга регистрировались в монополярных и биполярных отведениях. При ЭЭГ исследовании использовались стандартные стимуляционные пробы (фотостимуляция и гипервентиляция). При обработке ЭЭГ проводился количественный анализ частотно-амплитудных характеристик  $\alpha$ -ритма и медленно-волновой активности в покое и на второй минуте после окончания пробы с гипервентиляцией. Для этого на 60 ти секундном отрезке безартефактной записи проводился количественный подсчет  $\alpha$ -волн и медленных колебаний в диапазоне тета и дельта ритма. Учитывались волны амплитудой более  $1/3$  от максимальной амплитуды волны данного диапазона на исследуемом отрезке записи. Вычислялись средняя амплитуда, средняя частота и индекс  $\alpha$ -ритма и медленной активности. Кроме того, в том же отрезке записи, проводился комплексный подсчет числа пароксизмальных элементов в виде острых волн, пиков, комплексов пик - волна, острая волна - медленная волна.

Запись проводилась в динамике в течение 2-х лет (каждые 6 месяцев).

**Спайк.** Длительность его 5-50 мс. Амплитуда, как правило, превосходит амплитуду фоновой активности и может достигать сотен или даже тысяч микровольт. Спайки чаще всего группируются в короткие или более длинные пачки, образуя феномен, носящий название «множественные спайки».

**Острая волна.** Феномен близкий по происхождению. Длительность острой волны больше 50 мс. Амплитуда может достигать тех же значений, что и амплитуда спайков. Поскольку  $\beta$  - волны имеют небольшую длительность, при возрастании их амплитуды более чем до 40-50 мкВ они автоматически приобретают заостренную форму, что характерно для некоторых форм эпилепсии.

**Спайк-волна.** Комплекс, возникающий от комбинации спайка с медленной волной. Комплексы спайк-волна обычно следуют сериями повторяющихся феноменов, иногда стереотипны.

**Острая волна - медленная волна.** Этот комплекс напоминает по форме комплекс спайк-волна, но имеет большую длительность. Частота комплексов спайк-волна 2,5-6 Гц, соответственно период составляет 400-600 мс, частота комплексов острая волна - медленная волна обычно 0,7-2 Гц, период - 1300-500 мс.

Наличие названных эпилептиформных феноменов в ЭЭГ является прямым свидетельством, что в соответствующей области происходят гиперсинхронные, патологические разряды больших групп нервных клеток.

В качестве условно эпилептиформных феноменов, расцениваемых обычно как признаки снижения порога судорожной готовности, могут иметь значение следующие элементы на ЭЭГ:

1. Гиперсинхронный, заостренный по форме  $\alpha$ -ритм. Эти колебания имеют частоту нормального  $\alpha$ -ритма, соответствующее распространение в мозге и амплитуду, превышающую 100-110 мкВ. Волны имеют заостренные вершины, нередко на фоне регулярных веретен появляются компактные группы  $\alpha$ -волн, существенно превышающих амплитуду фона. Гиперсинхронный  $\alpha$ -ритм может распространяться также на передние отделы или преобладать по амплитуде в определенной области или в одном полушарии. Принадлежность этого ритма к эпилептиформным феноменам подтверждается с помощью электрокортикографии, которая показывает, что такие колебания при отведении непосредственно от коры носят характер типичных судорожных разрядов типа острых волн.
2. Гиперсинхронный ( $\beta$ -ритм). В норме амплитуда  $\beta$ -ритма обычно не превышает 15 мкВ. Условно эпилептиформной активностью можно считать  $\beta$ -ритм амплитудой более 20 мкВ. Обычно он представлен в виде веретен, часто распространяющихся за пределы нормальной его локализации (лобноцентральной области). Поскольку он имеет

относительно высокую частоту (14-40 Гц), увеличение его амплитуды приводит к преобразованию его в группы острых волн. Следует отметить, что гиперсинхронный  $\beta$ -ритм с амплитудой более 40 мкВ следует рассматривать как явно патологический феномен. Патологический  $\beta$ -ритм необходимо дифференцировать от варианта нормальной ЭЭГ, на которой вместо обычного  $\alpha$ -ритма регистрируется ритм 14-20 Гц, имеющий все остальные характеристики  $\alpha$ -ритма.

3. Вспышки высокоамплитудных  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\theta$  и  $\gamma$ , или полифазных волн с крутыми фронтами, возникающие билатерально-синхронно или локально на фоне относительно нормальной или дезорганизованной активности.

Феномены этого типа отличаются от неэпилептической активности внезапностью возникновения и исчезновения, явной активацией их при гипервентиляции, резким превышением основного фона по амплитуде (обычно в 3-5 раз).

**Суточный ЭКГ мониторинг** (холтеровское мониторирование). При изучении нарушений сердечной деятельности, а также variability ритма сердца больным проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ по коротким участкам при помощи мониторингового комплекса «Astrocard» с одноименным программным обеспечением. Запись коротких участков ЭКГ выполнялась с соблюдением следующих условий: начало обследования не ранее чем через 1,5-2 часа после еды, в тихой затененной комнате, в положении больного лежа на спине, в состоянии бодрствования, после периода адаптации в течение 5-10 минут.

Сердце является весьма чувствительным индикатором всех происходящих в организме процессов. Ритм сердца, а также сила его сокращений, регулируемые через симпатический и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы, очень чутко реагируют на любые внешние воздействия. Поэтому исследование ВСП позволяет оценить в совокупности качество нервно-гуморальной регуляции и образующих ее

элементов, ее стрессовую устойчивость и физиологические реакции на стресс:

- состояние регуляторных (адаптационных) систем организма: высокие адаптационные резервы, средние, низкие, срыв адаптации;
- функциональное состояние организма: физиологическая норма, умеренное напряжение регуляторных систем, выраженное напряжение, истощение регуляторных систем;
- состояние отдельных звеньев вегетативной регуляции кровообращения;
- состояние вегетативной нервной системы (вегетативный баланс): степень преобладания одного из отделов вегетативной нервной системы, тип вегетативной регуляции ваго-, нормо- или симпатотония;
- оценка выраженности адаптационного ответа организма при воздействии различных стрессоров: индекс напряжения регуляторных систем.

На основании результатов холтеровского мониторирования ЭКГ проводился автоматизированный анализ спектральных и временных показателей variability ритма сердца. В состоянии покоя доминирует тонус вагуса [103] и вариации сердечной периодики в значительной степени зависят от вагусной модуляции [115]. Вагусная и симпатическая активность находятся в постоянном взаимодействии. Поскольку синусовый узел богат холинэстеразой, действие любого вагусного импульса краткосрочно, так как ацетилхолин быстро гидролизуется. Преобладание парасимпатических влияний над симпатическими может быть объяснено двумя независимыми механизмами: холинергически индуцируемым снижением высвобождения норадреналина в ответ на симпатическую стимуляцию и холинергическим подавлением ответа на адренергический стимул. Вариации интервала RR в состоянии покоя представляют собой точную подстройку механизмов контроля сердечбиений [104, 113]. Аfferентная вагусная стимуляция приводит к рефлекторному возбуждению эfferентной вагусной активности и ингибированию эfferентной симпатической активности [125]. Эффекты противоположно ориентированного рефлекса опосредуются стимуляцией

афферентной симпатической активности [102]. Эфферентная вагусная активность также находится под тоническим сдерживающим влиянием афферентной кардиальной симпатической активности [113]. Эфферентная симпатическая и вагусная импульсации, направленные на синусовый узел, характеризуются разрядом, преимущественно синхронизированным с каждым сердечным циклом, который модулируется центральными (например, вазомоторным и дыхательным центрами) и периферическими (например, колебаниями артериального давления и дыхательными движениями) осцилляторами [111]. Эти осцилляторы генерируют ритмичные колебания нейрональных разрядов, проявляющихся в коротко- и долгосрочных колебаниях сердечной периодики. Анализ этих колебаний может позволить судить о состоянии и функции (а) центральных осцилляторов, (б) симпатической и вагусной эфферентной активности, (в) гуморальных факторов и (г) синусового узла.

### **Суточный мониторинг АД (СМАД)**

Для измерения суточного артериального давления использовался монитор суточного артериального давления СМАД. Устройство TANAPORT - V, GECardioSoftV6.51 представлял собой малогабаритный закрепленный на теле пациента монитор неинвазивного измерения артериального давления. Артериальное давление измерялось по осциллометрической методике. В течение 24 часов прибор регистрировал артериальное давление пациента через заданные интервалы и сохранял результаты измерений.

На основании результатов суточного мониторирования АД проводился анализ:

- систолического давления (S/mmHg)
- диастолического давления (D/mmHg)
- частоты пульса (HR/min)

### **2.2.4. Психо-эмоциональная сфера**

Психо-эмоциональное состояние (выявление реактивной и личностной тревожности) изучали с помощью методики Ч.Д.Спилбергера (1976) в русском адаптированном варианте.

Личностная тревожность - относительно устойчивая характеристика, черта, дающая представление о предрасположенности человека к тревожности, то есть, о его склонности воспринимать достаточно широкий круг ситуаций как угрожающие и реагировать на них состоянием тревожности различного уровня.

Реактивная тревожность - состояние, которое характеризуется субъективно переживаемыми эмоциями напряжения, беспокойства, озабоченности, нервозности, сопровождаемыми активацией вегетативной нервной системы. Состояние тревожности как эмоциональная реакция на стрессовую ситуацию может быть различной интенсивности и является достаточно динамичной и изменчивой во времени.

Тестовая шкала Спилбергера имеет 40 вопросов: с 1-го по 20-й - реактивная тревожность "самочувствие на данный момент", с 21-го по 40-й - личностная тревожность - "как вы себя чувствуете обычно". На каждую из шкал имеется по 4 градации ответов различной степени интенсивности: для состояния реактивной тревожности - "вовсе нет", "пожалуй так", "верно", "совершенно верно"; для личностной тревожности по частоте соответственно - "почти никогда", "иногда", "часто", "почти всегда". Общий итоговый показатель каждой шкалы от 20 до 80 баллов, при этом, чем выше итоговый показатель, тем больше уровень тревожности (реактивной или личностной).

Выраженность 30 баллов соответствует низкотревожной группе, 31-45 - среднетревожной (умереннотревожной), больше 46 баллов - высокотревожная группа (для обеих форм тревожности).

Также в нашей работе мы применили Госпитальную Шкалу Тревоги и Депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale) (Zigmond A.S., Shaith R.P.,

1983), которая была разработана как инструмент выявления и оценки тяжести тревоги и депрессии в общемедицинской практике.

Шкала является самоопросником. Всего в шкале имеется 14 утверждений. При этом нечетные пункты (1, 3, 5, 7, 9, 11, 13) составляют субшкалу тревоги, а четные (2, 4, 6, 8, 10, 12, 14) - субшкалу депрессии. Каждому утверждению соответствует 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака, кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 до 3. Итоговая сумма подсчитывалась отдельно для субшкалы тревоги и депрессии: 0-7 баллов - норма, 8-10 баллов - субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 и более баллов - клинически выраженная тревога/депрессия.

К основным достоинствам этого теста относятся простота его применения и обработки получаемых данных. Для достижения валидных результатов важно, чтобы пациент заполнял опросник самостоятельно; для обеспечения спонтанности ответа желательно установить пациенту четкие временные рамки для заполнения анкеты (не более 20-30 мин).

### **2.2.5. Методы статистической обработки**

Полученные при исследовании данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2003, включая использование встроенных функций статистической обработки и Biostatistics для Windows (версия 4.03). Применялись методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя ( $M$ ), среднего квадратического отклонения ( $\sigma$ ), стандартной ошибки среднего ( $m$ ), относительных величин (частота, %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних количественных величин определялось по критерию Стьюдента ( $t$ ) с вычислением вероятности ошибки ( $P$ ) при проверке нормальности

распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F - критерий Фишера).

### **Глава 3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ, ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА И ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ**

#### **3.1. Кардиоваскулярные нарушения у больных эпилепсией в межприступном периоде**

Нами обследованы 76 больных эпилепсией в возрасте 18-45 лет. Все больные в зависимости от клинической формы были разделены на 2 группы: идиопатическую и симптоматическую форму, они в свою очередь были разделены на подгруппы в зависимости от клинической формы припадка (табл. 3.1).

**Таблица 3.1**

**Клинические разновидности эпилепсии и эпилептических припадков  
у обследованных больных**

Клинические формы эпилепсии	Идиопатическая эпилепсия, %	Симптоматическая эпилепсия, %
Первично-генерализованные	61,3±6,2	26,3±7,1**
- судорожные	41,9±6,3	18,4±6,3**
- бессудорожные	19,4±5,0	7,9±4,4
Парциальные	29,0±5,8	26,3±7,1
- простые	19,4±5,0	15,8±5,9
- комплексные	9,7±3,8	10,5±5,0
Вторично-генерализованные приступы	9,7±3,8	47,4±8,1***
Всего	62,0±4,9	38,0±4,9***

**Примечание:** \* - различия относительно данных группы идиопатической эпилепсии значимы (\*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,001$ )

Эпилептические припадки по типу первично-генерализованных (ПГЭ), парциальных (ПЭ) и вторично-генерализованных (ВГЭ) наблюдались внутри групп как идиопатической так и симптоматической эпилепсией. Было выявлено некоторое преобладание пациентов с генерализованной формой эпилепсии в группе с идиопатической эпилепсией (ИЭ) и вторично-генерализованной формой эпилепсии в группе симптоматической эпилепсии (СЭ). Что касается бессудорожных форм эпилепсии (абсансов), то при некотором преобладании таких клинических форм пароксизмов в группе ИЭ несколько чаще выявлялись больные с атипичными формами абсансов.

Одним из наиболее часто выявляемых соматовегетативных расстройств у больных страдающих эпилепсией являются разнообразные варианты кардиоваскулярных расстройств. Как показывают клинические наблюдения, если в межприступном периоде эпилепсии кардиоваскулярные расстройства (КВР) имеют перманентные проявления, на что на практике не

уделяется особого внимания, то во время эпилептического приступа они проявляются грубыми и тяжелыми пароксизмальными расстройствами сердечного ритма, функции проведения и т.д. Несомненно, пароксизмальные кардиоваскулярные проявления, сопровождающие эпилептический приступ, могут отягощать состояние больных, в связи с чем требуют активного вмешательства в целях их коррекции. Так на практике имеет место, развитие острого инфаркта миокарда после тяжелого генерализованного эпилептического приступа, или развитие острой сердечно-сосудистой недостаточности, отека легкого и часто приводят к внезапной смерти больного. Следовательно, комплекс соматовегетативных и соматоневрологических расстройств во многом определяют тяжесть течения заболевания, а кардиоваскулярная дисфункция, имеющая место в межприступном периоде, создают предпосылку возникновения тяжелых КВР во время эпилептического приступа.

Но, несмотря на актуальность и практическую значимость проблемы, многие вопросы этиопатогенеза КВР у больных эпилепсией остаются неизученными и требуют детального анализа, а пути их коррекции и профилактики остаются вообще не разработанными.

Необходимо, так же отметить, что КВР, выявляемые в группе исследования, нуждаются в уточнении причинно-следственной связи с дисфункцией надсегментарного отдела ВНС эпилептического генеза, т.к. КВР в той или иной степени выявлялись и в группе сравнения.

В целях выявления КВР, установления их связи с дисфункцией надсегментарного отдела ВНС эпилептического происхождения, а так же выявления особенностей проявления КВР в зависимости от клинической формы эпилепсии, мы провели Холтеровское суточное мониторирование сердца 76 больным эпилепсией и 15 испытуемым контрольной группы. Исследование было проведено в амбулаторных условиях, с предварительным объяснением сути методики и получением согласия испытуемых. Полученные данные были обработаны специальной компьютерной

программой, а анализ результатов и заключение произведены при участии межклинической лаборатории клиники СамМИ.

Результаты суточного мониторирования ЭКГ в 3-х случаях позволило выявить КВР в контрольной группе, хотя её составили практически здоровые лица разных полов и аналогичной возрастной группы, подобранные по принципу случайного подбора. Из них у 13,3% испытуемых выявлены нарушения образования импульса, а у 6,7% - нарушение проводимости.

Эти расстройства носили функциональный характер, выявлялись только на суточном ЭКГ мониторинге, и не имели клинического проявления. Нарушения образования импульса в виде суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии отмечено по одному случаю, у лиц мужского пола 23 и 26 лет. Они имели нормостенический тип телосложения, а вегетативный тонус отличался симпато-адреналовой направленностью. У одного испытуемого в возрасте 19 лет, имеющего астенический тип телосложения и вагоинсулярную направленность вегетативного тонуса, была зарегистрирована АВ блокада I ст.

Для выявления корреляции между нарушениями сердечно-сосудистой системы и различными формами эпилепсии, нами было обследовано 76 больных эпилепсией. Особенности нарушений ритма и проводимости сердца у этих больных мы изучали с помощью метода холтеровского мониторирования ЭКГ.

Из обследованных 76 больных эпилепсией суточный мониторинг ЭКГ выявил сердечно-сосудистые нарушения у 66,0% пациентов. Среди больных эпилепсией с выявленными сердечно-сосудистыми нарушениями группу ИЭ составили 56,5%, а группу СЭ - 81,6%. Таким образом, было выявлено, что среди больных СЭ КВР встречались на 25,1% чаще, чем в группе ИЭ, что может говорить о большей частоте встречаемости сердечно-сосудистых нарушений у больных с органическими изменениями головного мозга.

При этом представленность сердечно-сосудистых нарушений имела определенные различия между группами больных с идиопатической и

симптоматической эпилепсией. Полученные данные представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2

**Кардиоваскулярные нарушения в зависимости от этиологической формы эпилепсии**

Кардиоваскулярные нарушения	Идиопатическая эпилепсия, %	Симптоматическая эпилепсия, %	Контрольная группа, %
Нарушение образования импульса	97,1±2,8***	71,0±8,2***	13,3±8,8
Нарушения проводимости	17,1 ±6,4	41,9±8,9**	6,7±6,4

**Примечание:** \* - различия относительно данных контрольной группы идиопатической эпилепсии значимы (\*\* - P<0,01, \*\*\* - P<0,001)

При анализе полученных данных, было выявлено, что в целом нарушения образования импульса встречались в 84,8%, а нарушения проводимости в 13,6% случаях, что было на 71,2% меньше нарушений ритма. В обеих группах больных нарушения ритма и проводимости встречались чаще, чем в контрольной группе, однако в группе больных с идиопатической эпилепсией нарушения ритма преобладали на 26,1%, тогда как в группе симптоматической эпилепсии на 24,8% чаще встречались нарушения проводимости.

При более детальном исследовании выявленных кардиоваскулярных нарушений нами были получены следующие данные (табл. 3.3).

Из полученных данных видно, что в целом различные формы нарушения электрической активности сердца встречались чаще у больных эпилепсией, чем в контрольной группе. Наиболее часто встречаемой патологией были СПРЖ, причем встречаемость этой патологии в группе идиопатической эпилепсии составила 22,9% (P<0,01), а в группе

симптоматической эпилепсии 12,9% ( $P<0,05$ ), значительно превосходя общепопуляционные данные - 1,5-10,4% [69].

Кроме СПРЖ, в обеих группах больных, наиболее часто встречались такие КВР, как синусовая брадикардия ( $11,4\pm 5,4$ ) ( $P<0,05$ ), синусовая тахикардия ( $20,0\pm 6,8\%$ ) ( $P<0,01$ ), медленные выскальзывающие ритмы и комплексы ( $12,9\pm 6,0$ ) ( $P<0,05$ ), синоатриальная блокада ( $19,4\pm 7,1$ ) ( $P<0,01$ ), суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия ( $11,4\pm 5,4$ ) ( $P<0,05$ ), суправентрикулярная экстрасистолия ( $22,9\pm 7,1$ ), желудочковая экстрасистолия ( $14,3\pm 5,9$ ).

**Таблица 3.3**

**Разновидности клинических форм нарушений ритма и проводимости сердца в зависимости от этиологической формы эпилепсии**

Клинические формы нарушений ритма и проводимости	Всего	Идиопатическая эпилепсия, %	Симптоматическая эпилепсия, %	Контрольная группа, %
Выраж. син-ая брадикардия	9,1±3,9	11,4±5,4*	6,5±4,4	0
Выраж. син-ая тахикардия	15,2±4,9	20,0±6,8**	9,7±5,3	0
Синусовая аритмия	6,1±3,3	2,9±2,8	9,7±5,3	0
Медленные выскальзывающие ритмы и комплексы	9,1±3,9	5,7±3,9	12,9±6,0*	0
Миграция суправентрикулярного	7,6±3,6	8,6±4,7	6,5±4,4	0

водителя ритма				
Суправентрикулярная экстрасистолия	16,7±5,1	22,9±7,1	9,7±5,3	6,7±6,4
Желуд. экстрасистолия	10,6±4,2	14,3±5,9	6,5±4,4	6,7±6,4
Суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия	10,6±4,2	11,4±5,4*	9,7±5,3	0
Синоатриальная блокада	15,2±4,9	11,4±5,4*	19,4±7,1**	0
Атриовентрикулярная блокада I степени	9,1±3,9	5,7±3,9	12,9±6,0	6,7±6,4
Внутрижелудочковые блокады	4,5±2,9	0	9,7±5,3	0
СПРЖ	18,2±5,3	22,9±7,1**	12,9±6,0*	0

**Примечание:** \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\* -  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ )

Однако, синусовая брадикардия ( $P < 0,05$ ), синусовая тахикардия ( $P < 0,01$ ), суправентрикулярная экстрасистолия, суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия ( $P < 0,05$ ), суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолии, миграция суправентрикулярного водителя ритма, СПРЖ ( $P < 0,01$ ) встречались чаще в группе больных с ИЭ, тогда как у больных с СЭ преобладали такие виды кардиоваскулярной патологии как синусовая аритмия, синоатриальная блокада ( $P < 0,01$ ), атриовентрикулярная блокада I степени, медленные выскальзывающие ритмы и комплексы ( $P < 0,05$ ), внутрижелудочковые блокады.

Следует отметить, что ни в одной из групп мы не выявили нарушений ритма в виде пароксизмов фибрилляций предсердий и пароксизмов желудочковой тахикардии, которые по данным М.С.Кушаковского (1998), в 98% случаев обусловлены органической патологией сердца.

### 3.2. Кардиоваскулярные нарушения в зависимости от клинической формы эпилепсии

Получив данные о достоверности различий КВР у больных идиопатической и симптоматической эпилепсией, нами было изучена их зависимость от клинической формы эпилепсии. Для этого, в зависимости от клинических проявлений, все приступы были разделены на первично-генерализованные, парциальные и вторично-генерализованные формы. В ходе исследований была выявлена зависимость частоты нарушений ритма и проводимости сердца от клинической формы эпилепсии (табл. 3.4).

Было обнаружено, что из больных с первично-генерализованной формой эпилепсии - 62,5% больных имели кардиоваскулярную патологию, среди больных с парциальной эпилепсией эту патологию имели 60,7%, но наиболее часто нарушения ритма и проводимости встречались среди больных со вторично-генерализованной эпилепсией - 79,2%.

**Таблица 3.4**

#### Формы нарушений ритма и проводимости сердца в зависимости от клинической формы эпилептического припадка

Группа	Клинические формы кардиоваскулярных нарушений	
	нарушение образования импульса, %	нарушение проводимости, %
Контрольная	13,3±8,8	6,7±6,4
Генерализованные	90,0±5,5***	10,0±5,5
Парциальные	88,2±7,8***	47,1±12,1**
Вторично-генерализованные	73,7±10,1**	42,1±11,3**

Всего	87,9±4,0	30,3±5,7
-------	----------	----------

**Примечание:** \* - различия относительно данных контрольной группы идеопатической эпилепсии значимы (\*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\*-  $P < 0,001$ )

Необходимо отметить, что во всех трех группах были выявлены нарушения ритма, однако в группе ПГЭ они выявлялись чаще, чем в группах ПЭ и ВГЭ на 1,8 и 16,3% соответственно. Тогда, как в группах ПЭ и ВГЭ нарушения проводимости встречались чаще, чем у больных с ПГЭ на 37,1 и 32,1% соответственно.

В целом нарушения ритма и проводимости сердца у больных эпилепсией характеризовались большим разнообразием и выраженностью. Так, в группе ПЭ их приходилось 1,4 случая КВР на 1 больного, у больных ВГЭ частота составила 1,2 случая, а у больных ПГЭ КВР выявлялись в соотношении 1:1.

Сопоставление данных холтеровского мониторинга ЭКГ в зависимости от клинической формы эпилептического припадка, у больных с ПГЭ, ПЭ, ВГЭ, выявило значимо более высокую встречаемость нарушений ритма и проводимости сердца по сравнению с группой контроля. У больных с ПГЭ преобладающими кардиоваскулярными нарушениями были синусовая тахикардия (16,7±6,8) ( $P < 0,05$ ), суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия (13,3±6,2) ( $P < 0,05$ ), СПРЖ (16,7±6,8) ( $P < 0,05$ ), суправентрикулярные (20,0±7,3) и желудочковые экстрасистолы (13,3±6,2), а также миграция суправентрикулярного водителя ритма (10,0±5,5). У больных с ПЭ встречались различные виды КВР, однако преобладающими среди них были: синусовая аритмия (11,8±3,3), медленные выскальзывающие комплексы и ритмы (17,6±9,2), синоатриальная блокада (23,5±10) ( $P < 0,05$ ), и внутрижелудочковые блокады (11,8±7,8). Среди больных со ВГЭ из большого разнообразия КВР достоверно чаще встречались синоатриальная

блокада ( $21 \pm 9,4$ ) ( $P < 0,05$ ), атриовентрикулярная блокада I степени ( $15,8 \pm 8,4$ ) и СПРЖ ( $21 \pm 9,4$ ) ( $P < 0,05$ ).

Обращало на себя внимание существенное преобладание в группах ПЭ и ВГЭ нарушений проведения (синоатриальных, атриовентрикулярных, внутрижелудочковых блокад), которые по данным некоторых авторов (Дабровски Б. 1998, Кушаковский М.С. 1998), обусловлены повышением тонуса парасимпатической нервной системы. В тоже время такие нарушения ритма как синусовая аритмия и миграция суправентрикулярного водителя ритма также может оцениваться как ваготония. Тогда, как синусовая тахикардия, суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия, чаще встречающаяся в группе ПГЭ, свидетельствует о повышении тонуса симпатической нервной системы.

### **3.3. Кардиоваскулярные нарушения в зависимости от частоты эпилептических припадков**

При обследовании больных эпилепсией с КВР нас интересовал вопрос: имеется ли связь нарушений в кардиоваскулярной системе от частоты пароксизмов? С этой целью все больные с выявленными КВР были разделены на группы в зависимости от частоты приступов. Так, 1 группу составили лица с редкими эпилептическими припадками (до одного раза в год) - 11 больных, 2 группу составили больные со средней частотой эпилептических приступов (более 1 раза в год) - 25, наибольшее число больных с КВР пришлось на 3 группу - с частыми пароксизмами (более 1 раза в месяц).

При проведении сравнительного анализа КВР по частоте эпилептических пароксизмов была выявлена взаимосвязь встречаемости нарушений ритма и проводимости сердца у больных эпилепсией с частотой пароксизмов.

С ростом частоты эпилептических припадков прямопропорционально увеличивалась частота КВР, так, у больных с частотой приступов более 1

раза в месяц встречаемость нарушений электрической активности сердца выявлялись чаще, чем у больных с редкими эпилептиками.

Кроме того, обращает на себя внимание тот факт, что у больных с пароксизмами более 1 раза в месяц чаще наблюдалось сочетание нескольких видов КВР. В группе больных с частыми пароксизмами (более 1 раза в месяц) было зарегистрировано 46 случаев КВР на 30 больных, что составило 1,5 случая КВР на одного пациента, тогда как в группах «более 1 раза в год» и «до 1 раза в год» эта цифра составляла 1,2 и 0,9 соответственно.

Следует отметить, что больные с частотой припадков до 1 раза в год, реже предъявляли жалобы кардиального характера: дискомфорт в области сердца, сердцебиение, чувство «замирания», «переворачивания» сердца и т.д. Интересно, что значимой корреляции между частотой нарушений ритма и проводимости сердца и продолжительностью эпилепсии мы не выявили.

Полученные данные свидетельствуют о том, что частота эпилептических припадков является фактором риска развития нарушения ритма и проводимости, и выраженность КВР растет пропорционально росту частоты пароксизмов.

### **3.4. Функциональное состояние вегетативной нервной системы и кардиоваскулярные нарушения**

Оценка состояния ВНС у обследуемых лиц проводилась на основании неврологического обследования с использованием традиционной схемы изучения ВНС.

Для более точной клинической оценки вегетативных расстройств в обследованных нами группах больных использована унифицированная схема для выявления перманентных и пароксизмальных признаков синдрома вегетативной дистонии с дальнейшей сравнительной балльной оценкой полученных данных между группами больных. Общая сумма баллов,

полученная при исследовании по вопроснику и превышающая 15, расценивалась, как наличие СВД. Аналогично, общая сумма баллов, полученная при исследовании по схеме и превышающая 25 баллов, также свидетельствовала о наличии у больного СВД.

Особое внимание уделялось окраске кожных покровов, регистрировалось наличие кожных вазомоторных нарушений по типу общей и локальной гиперемии, бледности, цианотичности. Отмечали наличие трофических изменений кожи, локального и общего гипергидроза. Оценивался характер местного дермаграфизма. Проводилась термометрия с оценкой общей характеристики температуры кожных покровов. Особое внимание обращали на признаки лабильности со стороны сердечно-сосудистой системы (лабильность пульса в период обследования более чем на 10 ударов в минуту, лабильность АД в период обследования более чем на 20-30 мм рт. ст.). Анализировались визуальная глубина и ритм дыхания. Обращалось внимание на состояние желудочно-кишечного тракта.

Результаты клинического исследования показали, что у больных эпилепсией имеются признаки дисфункции со стороны ВНС (табл. 3.5).

Количественное исследование наличия и выраженности СВД показало, что в целом при симптоматической эпилепсии бальная выраженность СВД была достоверно выше, чем при идиопатической, особенно значимой была разница в группе ПГЭ ( $P < 0,001$ ), причем показатели СВД были выше как по данным опросника, так и схемы.

Кроме того, было проведено межгрупповое сопоставление показателей СВД, которое выявило, что у больных с ПЭ и ВГЭ выраженность СВД выше, чем у больных с ПГЭ ( $P < 0,001$ ), причем как у больных с идиопатической, так и с симптоматической эпилепсией. Однако, необходимо отметить, что наибольшая бальная выраженность СВД по данным схемы, приходилась на парциальную форму симптоматической эпилепсии ( $P < 0,05$ ).

**Таблица 3.5**

## Выраженность СВД у больных эпилепсией по данным вопросника и схемы

Клинические формы		Вопросник (в баллах)	Схема (в баллах)
Идиопатическая эпилепсия	ПГЭ	27±0,80	35±1,04
	ПЭ	38±0,94 <sup>^^</sup>	49±1,31 <sup>^^^</sup>
	ВГЭ	39±1,25 <sup>^^</sup>	52±2,08 <sup>^^^</sup>
Симптоматическая эпилепсия	ПГЭ	35±1,06 <sup>***</sup>	45±1,56 <sup>***</sup>
	ПЭ	40±1,15 <sup>^^</sup>	53±1,20 <sup>*^^^</sup>
	ВГЭ	43±1,13 <sup>*^^^</sup>	49±1,40 <sup>•</sup>

**Примечание:** \* - различия между данными группы идиопатическая и симптоматическая эпилепсия значимы (\* -  $P < 0,05$ , \*\*\* -  $P < 0,001$ ), ^ - различия относительно данных группы ПГЭ значимы (^ -  $P < 0,05$ , ^^ -  $P < 0,001$ ), • - различия относительно данных группы ПЭ значимы (• -  $P < 0,05$ )

Представленность определенных симптомов СВД отмечалась больше со стороны кожных покровов, сердечно-сосудистой, дыхательной системах, а также со стороны желудочно-кишечного тракта и имела определенные различия между клиническими группами больных эпилепсией. Так, например, у больных ПГЭ чаще наблюдались розовый и белый дермографизм, не выраженный рисунок кожи, повышенная сухость кожных покровов, тахикардия, лабильность сердечного ритма и АД, склонность к поносам, нарушения сна, чаще инсомнии, довольно часто наблюдались наличие повышенной тревожности, что косвенно говорит о симпатической направленности ВНС. Тогда как в группах ПЭ и ВГЭ преобладали признаки парасимпатической направленности ВНС, о чем свидетельствовали гиперемия лица, красный дермографизм, повышенное выделение жидкого пота, повышенная сальность кожи, брадикардия, снижение АД, плохая

переносимость холода, ощущение «замирания» сердца, склонность к запорам.

Необходимо отметить, что у обследованных нами больных СВД в кардиоваскулярной системе проявлялось в виде разнообразных клинических симптомов субъективного и объективно-функционального характера без наличия органических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Вегетативный тонус определялся по стандартизированной таблице, предложенной А.М.Вейном. Оценивали клинико-параклинических признака, характеризующих состояние кожных покровов, слизистых, периферические вазомоторные проявления, дермографизм, температуру кожи, функциональные показатели сердечно-сосудистой, респираторной и пищеварительной систем. Вычислялась сумма симпатических и парасимпатических показателей, затем производился расчет вероятности процента преобладания симпатических и парасимпатических проявлений математическим методом согласно вышеуказанной формуле. Данные представлены в таблице 3.6.

Как видно из таблицы 4.2, у больных с ПГЭ был более выражен тонус симпатической нервной системы, а у больных с ПЭ и ВГЭ преобладала парасимпатическая нервная система. Эти показатели совпадали в как в группе ИЭ, так и СЭ, однако в группе идиопатической эпилепсии показатели симпатического тонуса были достоверно выше ( $P < 0,001$ ) у больных с ПГЭ, а в группе симптоматической ВГЭ достоверно преобладали показатели парасимпатического тонуса ( $P < 0,01$ ). Межгрупповое сопоставление этих показателей выявил некоторое преобладание парасимпатического тонуса в группе парциальной идиопатической и вторично-генерализованной симптоматической эпилепсии ( $P < 0,05$ ).

**Таблица 3.6**

**Вегетативный тонус (Гийома-Вейна) у больных в зависимости от клинической формы эпилепсии (в процентах)**

	Клинические формы эпилеп-	Вегетативный тонус
--	---------------------------	--------------------

	тических пароксизмов	СТ	ПТ
Идиопатическая эпилепсия	ПТЭ	72,2±7,5	27,8±7,5***
	ПЭ	38,9±11,5^	61,1±11,5^
	ВГЭ	33,3±19,2	66,7±19,2
Симптоматическая эпилепсия	ПТЭ	70,0±14,5	30,0±14,5
	ПЭ	30,0±14,5	70,0±14,5
	ВГЭ	27,8±10,6^	72,2±10,6**^

**Примечание:** \* - различия относительно данных группы СТ значимы (\*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,001$ ); ^^ - различия относительно группы ПГЭ значимы (^ -  $P < 0,05$ )

Для определения циркадных колебаний вегетативного тонуса мы проводили мониторинг суточной вариабельности сердечного ритма (ВСР) с помощью Холтеровской системы мониторинга. Анализ показателей ВСР проводился в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Северо-Американского общества по электростимуляции и электрофизиологии.

При исследовании определяли такие временные показатели ВСР: SDNN - среднеквадратичное отклонение последовательных интервалов RR, RMSSD - стандартное (среднеквадратичное) отклонение разности последовательных интервалов RR, PNN50 - частота последовательных интервалов RR, разность между R-R, которая превышает 50 мс. Вычисляли такие спектральные показатели ритма сердца: VLF - мощность спектра с частотой меньше 0,05 Гц, LF - мощность спектра с частотой 0,05-0,15 Гц, HF - мощность спектра с частотой 0,16-0,4 Гц, LF/HF - соотношение низко- и высокочастотных компонентов, показатель баланса симпатической и парасимпатической частей ВНС, а также показатель вариационной пульсометрии - индекс напряжения (ИН), что отображает активность парасимпатической части ВНС.

Более значимыми, на наш взгляд, явились результаты анализа спектральных показателей variability сердечного ритма. Так, было установлено, что во всех 3-х группах эпилепсии максимум мощности спектра сердечного ритма находится в диапазоне очень низких частот (VLF), который, по данным Н.Б.Хаспековой [88], отражает степень активации церебральных эрготропных систем. Паттерны регуляции вегетативного тонуса -  $VLF > LF > HF$  качественно отличались от нормального, «ненапряженного» вегетативного баланса ( $LF > HF > VLF$ ) были более выражены у больных ПГЭ и могли быть охарактеризованы как «абсолютная симпатикотония с участием эрготропных систем» и как «напряженный вегетативный баланс» соответственно [88].

Из вышесказанного следует, что дисфункция надсегментарных вегетативных центров с чрезмерной активацией церебральных эрготропных систем, сопровождающаяся увеличением мощности спектра сердечного ритма в диапазоне VLF и перемещением его на первые позиции относительно диапазонов LF и HF, может считаться одним из значимых факторов аритмогенеза при эпилепсии. Кроме того, имело место, достоверное снижение ИН у больных ПГЭ  $P < 0,001$ , а также отмечалась тенденция к повышению показателя симпато-парасимпатического тонуса LF/HF в группе больных ПГЭ  $P < 0,001$ .

Временные показатели ВРС оказались ниже у больных эпилепсией, чем в группе контроля. Достоверное снижение выявлено в показателях SDNN, RMSSD, pNN50% во всех группах больных эпилепсией, однако в группе ПГЭ они были более снижены  $P < 0,001$ .

Исходя из этого можно утверждать, что в подгруппе больных ПГЭ отмечается преобладание симпатических влияний на сердечный ритм по сравнению с больными ПЭ и ВГЭ  $P < 0,01$ .

Таким образом, у больных эпилепсией имеет место нарушение вегетативной регуляции сердечной деятельности, проявляющееся снижением абсолютного большинства временных и геометрических показателей

вариабельности ритма сердца, а в группе больных ПГЭ отмечается преобладание симпатических влияний на сердечный ритм.

Эти данные подтверждали клиническую картину активации симпатического или парасимпатического тонуса, выявляемого с помощью соматического обследования (изменение ширины зрачков - мидриаз при симпатикотонии или миоз при ваготонии, патологическая сухость слизистой оболочки рта и кожи или гиперсаливация и гипергидроз, бледность кожи, лабильность вазомоторов лица, тахи- или брадикардия, сосудистая гипо- или гипертензия, запор или понос, наличие болевого синдрома и т.д.) и исследования тонуса ВНС (по таблице Гийома-Вейна)

### **3.5. Суточная динамика артериального давления у больных эпилепсией**

Нами было проведено суточное мониторирование артериального давления у всех больных эпилепсией, для выявления корреляционной связи динамики колебания АД с формой эпилепсии

Причем у одного и того же больного мы наблюдали как повышение, так и снижение АД в течение суток, однако при интерпретации показателей СМАД учитывались среднедневное и средненочное АД. Результаты исследований представлены в таблице 3.7..

Таблица 3.7

## Суточная динамика АД у больных эпилепсией

Клинические формы эпилепсии и эпилептиформных приступов	Больные с повышением АД		Больные со снижением АД	
	Преимущественно в дневное время	Преимущественно в ночное время	Преимущественно в дневное время	Преимущественно в ночное время
	%	%	%	%
Идиопатическая эпилепсия	55,6±7,4	22,2+6,2***	11,1±4,7^^^	11,1+4,7
Симптоматическая эпилепсия	13,9±5,8	16,7+6,2	27,8+7,5	41,7±8,2^
Первично-генерализованная эпилепсия	67,6±8,0	29,4+7,8**	0	2,9±2,9^^
Парциальная эпилепсия	16,7+7,6	16,7+7,6	29,2+9,3	37,5+9,9
Вторично-генерализованная эпилепсия	13,0+7,0	8,7+5,9	34,8+9,9	43,5±10,3^^

**Примечание:** \* - различия относительно данных группы дневное время значимы (\*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,001$ ); ^ - различия относительно данных группы с повышением АД и снижением АД значимы (^ -  $P < 0,05$ , ^^  $P < 0,01$ , ^^^- $P < 0,001$ )

Как видно из таблицы 3.7, колебания АД в дневное время чаще встречались в группе с ИЭ (25 больных - 55,6 % с повышением, 5 больных - 11,1% со снижением АД), причем больший удельный вес дневных колебаний АД в сторону повышения приходился на группу больных с ПГЭ (23 больных - 67,6 %). Кроме того, в группе ПГЭ наблюдалось недостаточное снижение АД в ночное время. В группе больных с СЭ эпизоды колебания давления чаще происходили в ночное время (41,7% со снижением, 16,7% с повышением), достоверно часто при этом наблюдалось чрезмерное снижение АД в группе больных с ПЭ (16 больных - 66,7%) и ВГЭ (18 больных - 78,3%).

Учитывая результаты вышеизложенных исследований проведенных нами, такое колебание среднесуточного АД можно объяснить с точки зрения вегетативной дисфункции. В частности, колебание АД в сторону повышения у больных с ПГЭ имеющие идиопатическое происхождение можно объяснить как повышение тонуса симпатической нервной системы; тогда как снижение АД у больных с ПЭ и ВГЭ больше в ночное время можно интерпретировать как ваготонию.

### **3.6. Состояние психоэмоциональной сферы и кардиоваскулярные нарушения**

Появление психоэмоциональных расстройств у больных эпилепсией считается распространенным и типичным признаком для данного заболевания. Известно, что помимо традиционных травмирующих факторов (конфликты на работе, неурядицы в быту и личной жизни), далеко не постоянно присутствующих в жизни каждого человека, у больных эпилепсией есть особый травмирующий фактор - судорожные припадки, что находит свое отражение в клинической картине психо-эмоциональных расстройств у таких пациентов.

Изучение состояния психо-эмоциональной сферы проводилось с использованием Госпитальной Шкалы Тревоги и Депрессии (Hospital Anxiety

and Depression Scale) (Zigmond A.S., Shaith R.P., 1983), которая была разработана как инструмент выявления и оценки тяжести тревоги и депрессии в общемедицинской практике.

**Таблица 3.8**

**Сравнительный анализ показателей тревожности по шкале HADS между различными клиническими группами эпилепсии**

Показатели тревожности	Контрольная	ПГЭ
	%	%
Норма	93,3±6,4	37,5±7,0***
Субклиническая тревога	6,7±6,4	41,7±7,1 ***
Клинически выраженная тревога	0	20,8±4,5***
Показатели тревожности	ПЭ	ВГЭ
	%	%
Норма	53,6±9,4***	50,0±10,2***
Субклиническая тревога	28,6±8,5*	33,3±9,6*
Клинически выраженная тревога	17,9±7,2*	16,7±7,6*

**Примечание:** \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\* -  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,001$ )

Как видно из таблицы 4.5, в целом у больных эпилепсией показатели тревожности были достоверно выше, чем в контрольной группе. Необходимо отметить, что клинически выраженная тревога в 90% случаев отмечалась у больных с дневными приступами и проявлялась тревогой ожидания следующего приступа, страхом публичного приступа, страхом смерти. Субклиническая тревога встречалась во всех 3 группах и проявлялась поведенческими расстройствами: навязчивыми мыслями, снижением либидо, раздражительностью, инсомнией.

При межгрупповом сопоставлении результатов, по данному показателю, выявлено, что в группе ПГЭ показатели субклинической тревоги были достоверно выше  $P < 0,001$  аналогичных показателей в группах ПЭ и ВГЭ  $P < 0,05$ , преобладая на 13,1% и 8,4% соответственно, а показатели клинически выраженной тревоги были выше на 2,9% и 4,1% соответственно.

Оценка тяжести депрессии и ее сравнительная характеристика между различными формами эпилепсии показали следующие результаты (табл. 3.9).

**Таблица 3.9**

**Сравнительная характеристика показателей депрессии по шкале HADS между различными клиническими группами эпилепсии**

Показатели депрессии	Контрольная	ПГЭ
	%	%
Норма	93,3±6,4	60,4+7,1***
Субклиническая депрессия	6,7±6,4	29,2+6,6*
Клинически выраженная депрессия	0	10,4+4,4*
Показатели депрессии	ПЭ	ВГЭ
Норма	53,6+9,4***	50,0+10,2***
Субклиническая депрессия	32,1+8,8*	33,3+9,6*
Клинически выраженная депрессия	14,3+6,6*	16,7+7,6*

**Примечание:** \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\* -  $P < 0,05$ , \*\*\* -  $P < 0,001$ )

Как видно из таблицы 3.9, уровень депрессии был достоверно выше у больных эпилепсией, чем в контрольной группе. У больных с той или иной степенью депрессии отмечалось снижение фона настроения, работоспособности, темпа мышления.

Депрессия достоверно чаще выявлялась в группе ВГЭ  $P < 0,05$ , чем в двух других группах. Субклиническая депрессия в группе ВГЭ встречалась

чаще на 4,1% и на 1,2% чем в группе ПГЭ и ПЭ соответственно, а клинически выраженная депрессия на 6,3% и 2,6% соответственно.

Полученные данные свидетельствовали о том, что для всех больных эпилепсией характерно наличие тревожно-депрессивных расстройств той или иной степени клинической выраженности. Так, для больных ПГЭ ( $P < 0,001$ ) были характерны более высокие показатели тревожности, тогда как показатели депрессии были достоверно выше у больных ВГЭ и ПЭ ( $P < 0,05$ ).

Нами было выявлено, что на выраженность депрессии также была выше в группе больных с выявленной кардиоваскулярной патологией. Однако, в группе больных ПЭ с КВР уровень депрессии был выше, чем в группах ПГЭ и ВГЭ, а в группе ВГЭ был выше показатель субклинической депрессии.

Таким образом, можно с уверенностью утверждать, что наличие кардиоваскулярной патологии влияет на психо-эмоциональное состояние больных эпилепсией.

Также нами использовался тест Спилбергера, который состоит из шкал реактивной и личностной тревожности, включающих 40 вопросов: с 1 по 20 вопросы выявляют реактивную тревожность (РТ) у больного, то есть «как он чувствует себя в данный момент», с 21 по 40 вопрос - личностную тревожность (ЛТ), то есть «как он чувствует себя обычно» (Ханин Ю.Д., 1976).

Как видно из представленных данных (табл. 3.10), в целом у больных эпилепсией всех трех групп отмечалось повышение уровня реактивной тревожности. Это выражалось в достоверно более высоких показателях по сравнению с контрольной группой. Однако, хочется отметить некоторое преобладание показателей умеренной и высокой степени тревожности в группах ПГЭ ( $27,1 \pm 6,4$ ) ( $P < 0,001$ ) и ПЭ ( $25,0 \pm 8,2$ ) ( $P < 0,01$ ).

Таблица 3.10

**Сравнительный анализ показателей реактивной тревожности (РТ) у  
больных эпилепсией по тесту Спилбергера**

Показатели РТ	Контрольная	ПГЭ
	%	%
Низкая тревожность	93,3±6,4	18,8±5,6***
Умеренная тревожность	6,7±6,4	54,2±7,2***
Высокая степень тревожности	0	27,1±6,4***
Показатели РТ	ПЭ	ВГЭ
	%	%
Низкая тревожность	21,4±7,8***	29,2±9,3***
Умеренная тревожность	53,6±9,4***	50,0±10,2***
Высокая степень тревожности	25,0±8,2**	20,8±8,3**

**Примечание:** \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,001$ )

При анализе показателей личностной тревожности, нужно отметить, что при общем повышении уровня ЛТ у всех больных эпилепсией, в группах ПГЭ ( $P < 0,001$ ) и ПЭ ( $P < 0,001$ ) уровни умеренной и высокой степени тревожности были достоверно выше, чем в группе ВГЭ ( $P < 0,01$ ).

## **Глава 4. ХАРАКТЕРИСТИКА И ДИНАМИКА ЭЭГ ИЗМЕНЕНИЙ БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ И ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА MgB6 В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ**

### **4.1. Взаимоотношение электрической активности мозга и сердца у больных эпилепсией в межприступном периоде**

Учитывая, что основной задачей работы был совокупный анализ особенностей электрической активности сердца и мозга, мы провели детальную количественную оценку показателей ЭЭГ в покое и при гипервентиляции с учетом имеющихся клинических форм эпилептических припадков.

Количественный анализ проводили путем определения альфа индекса (процентная представленность альфа ритма в 100 см записи), ее амплитуды и частоты; индекса пароксизмальной активности (количество эпилептических элементов на ЭЭГ в трех этапах записи - ИПА) и индекса медленноволновой активности (процентная представленность тета и дельта ритмов с амплитудой волн не ниже 30 мкВ в 100 см записи ИМА), его амплитуды и частоты. Полученные результаты представлены в таблице 4.1.

Как видно из представленных данных, в целом у больных эпилепсией всех трех групп отмечались признаки повышенной синхронизации  $\alpha$ -ритма, увеличение медленно-волновой активности по сравнению с нормой. Это выражалось в достоверном снижении  $\alpha$  индекса ( $P < 0,05$ ), его средней амплитуды ( $P < 0,05$ ), урежении средней частоты ( $P < 0,05$ ) за счет достоверного изменения частотно-амплитудных характеристик медленно-волновой активности в виде увеличения индекса медленно-волновой активности ( $P < 0,001$ ), его амплитуды ( $P < 0,001$ ), при достоверном снижении его средней частоты ( $P < 0,001$ ). Вполне закономерные изменения выявлены со стороны индекса пароксизмальной активности и статистически более высокого значения его в группах больных.

Таблица 4.1

**Показатели ЭЭГ у больных эпилепсией в межприступном периоде в зависимости от клинической формы эпилептических припадков**

Формы эпилепсии	ЭЭГ расслабленное бодрствование/гипервентиляция						
	Альфа индекс, %	А, мкВ	Ч, Гц	ИМА, %	А, мкВ	Ч, Гц	ИПА, %
Норма	85,1+2,09	72,2+2,35	10,9+0,73	5,8+0,98	11,9+1,20	6,8+0,43	0,6
	88,1 ±2,09	73,2+2,35	10,2+0,73	6,8+0,98	12,9+1,20	6,1+0,43	1,6
ПГЭ	52,4+1,80*	41,1+1,73*	9,1+0,38	37 1+1 17***°°°	43,3+2,03***	5,9+0,23	9,6+0,32***°°
	66,8+2,25*	44,2+1,76*	8,7+0,32*	39,7+1,42***°°	50,8+2,21***	5,3+0,18***	15,0+0,52***°°°°
ПЭ	56,0+2,64*	43,3±2,08*	9,2+0,40	30,2+1,29* **^^^	43,0+2,03***	5,8+0,32*	8,2±0,36***^^^
	68,1+2,68*	48,2+1,90*	8,8+0,33*	34,1±1,49***^^	51,1 + 1,97***	5,5+0,24***	12,3+0,44***^^^
ВГЭ	57,2+1,90*	49,9±2,06*^°	9,2+0,33	33,2±1,28***^	45,7+1,87***	6,6+0,35	8,5±0,34***^
	69,5+3,08*	51,4±1,92*^	8,9+0,36*	36,3+1,77***	53,3+2,34***	5,2+0,21***	13,8+0,52***°

**Примечание:** \* - различия данных по отношению контрольной группы значимы (\* - P<0,05, \*\*\* - P<0,001), ^ - различия относительно данных группы ПГЭ значимы (^ - P<0,05), ° - различия относительно данных группы ПЭ значимы (° - P<0,05).

При межгрупповом сопоставлении ЭЭГ показателей, отмечается достоверное снижение амплитуды  $\alpha$ -индекса в группе ПГЭ по сравнению с ПЭ и ВГЭ. Вместе с тем, обращает на себя внимание тот факт, что под значением ряда показателей, в особенности по параметрам медленно-волновой активности, между группами больных с парциальной и первично-генерализованной формами эпилептических припадков имеются достоверные различия ( $P < 0,05$ ), говорящие о преобладании явлений дезорганизации у больных с ПГЭ. Подгруппа больных со ВГЭ занимает в этом отношении промежуточное положение. Полученные при количественном анализе ЭЭГ изменения более выражены при гипервентиляции по сравнению с покоем. Таким образом, исходное (фоновое) состояние биоэлектрической активности мозга, как показали наши исследования, вполне укладываются в рамки закономерных для данного заболевания изменений биоэлектрической активности мозга.

Как показали наши исследования, биоэлектрическая активность сердца имеет достаточно четко закономерные связи между характеристиками электрических потенциалов головного мозга, что определяет наличие своеобразными церебро-кардиальными взаимоотношениями при эпилепсии. Для более детального изучения этих закономерностей, нами был проведен сравнительный анализ изменений показателей электрических потенциалов мозга с наличием либо отсутствием КВР у больных эпилепсией.

У больных эпилепсией не зависимо от наличия или отсутствия КВР ЭЭГ характеризуется признаками более выраженной дезорганизации по сравнению с нормой, что отражает показатель как  $\alpha$ -ритма, так и медленно-волновой активности. Следует сразу отметить, что медленно-волновая активность, по данным количественного анализа, имела место как в группе здоровых, так и больных. В целом, результат анализа  $\alpha$ -ритма свидетельствует о достоверном снижении  $\alpha$  индекса во всех группах больных по сравнению с нормой ( $P < 0,05$ ), что визуально выражалось в нерегулярности и нарушении зонального распределения ритма. Наряду со

снижением  $\alpha$ -индекса, имело место достоверное снижение средней амплитуды  $\alpha$ -ритма ( $P < 0,05$ ), в сочетании со статистически достоверным снижением уровня его частоты во всех группах больных ( $P < 0,05$ ). Подобная картина количественной характеристики  $\alpha$ -ритма может свидетельствовать, на первый взгляд, о преобладании процессов десинхронизации, хотя для больных эпилепсией вообще характерны процессы повышения синхронизации и гиперсинхронизации. У обследованных нами больных, имели место именно подобного рода сдвиги. Если учитывать данные по количественному анализу медленно-волновой активности, то здесь во всех группах больных имело место достоверное увеличение ИМА ( $P < 0,05$ ) и его амплитуды ( $P < 0,05$ ), на фоне снижения средней частоты ( $P < 0,05$ ), по сравнению с контрольной группой. Другими словами, у больных эпилепсией имело место синхронизация электрической активности мозга за счет медленно-волновой активности. Вполне логично выглядят также данные о достоверном преобладании ИПА ( $P < 0,05$ ) у больных эпилепсией по сравнению с нормой, причем в группе здоровых пароксизмальная активность в основном характеризовалась билатерально-синхронными пароксизмами в диапазоне  $\alpha$ -ритма, тогда как у больных эпилепсией - это была гиперсинхронная эпилептическая активность. Таким образом, при эпилепсии отмечается повышение синхронизации эпилептической активности, со смещением частотно-амплитудной характеристик в сторону медленно-волновой и пароксизмальной активности. Подобная картина носит неспецифический характер и отображает особенности электрогенеза мозга у больных эпилепсией.

Однако, на этом фоне у больных эпилепсией выявляются межгрупповые различия по отдельным показателям. В частности, по параметрам  $\alpha$  ритма отмечаются достоверное снижение средней амплитуды  $\alpha$  ритма ( $P < 0,05$ ) в группе больных эпилепсией с нарушением проводимости на ЭКГ. В этой же группе можно отметить достоверное увеличение средней амплитуды медленно-волновой активности ( $P < 0,05$ ). В подгруппе больных с

нарушением и без нарушения сердечного ритма, также выявлены межгрупповые различия с достоверным превалированием средней амплитуды МВА и достоверно большую величину ИПА ( $P < 0,05$ ).

Таким образом, полученные результаты говорят о том, что подгруппа больных эпилепсией с кардиоваскулярными нарушениями характеризующиеся в целом для эпилепсии - гиперсинхронизация более выражены по сравнению с подгруппой больных без КВР. При этом наличие нарушений проводимости по ЭКГ сочетается по данным количественного анализа с изменениями на ЭЭГ по сравнению с подгруппой больных с нарушением сердечного ритма.

#### **4.2. Влияние препарата MgB6 на электрическую активность сердца и головного мозга больных эпилепсией**

Известно, что эпилепсии сопутствуют изменения мозговой гемодинамики, которые рассматриваются в качестве этиологического фактора, с одной стороны, и в качестве звена патогенетического механизма - с другой. В нормальных условиях кровоснабжение мозга является относительно стабильным. Основным механизмом сохранения постоянного объемного кровотока является феномен ауторегуляции. Гомеостаз мозга обеспечивается локальным гомеостазом его сред и структур. Содержание в межклеточной фазе биологически активных веществ и ионов (глутамат, ионы  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$  и др.) строго регулируется в зависимости от деятельности и потребности нейронов [56].

Постоянная эпилептическая активность требует повышенного расхода энергии. В конечном итоге наступает функциональное истощение интернейронов. Эпилептические очаги в межприступной стадии характеризуются гипометаболизмом, в частности, в связи с недостаточностью на капиллярном уровне. Кардинальным свойством эпилептических нейронов является пароксизмальный деполяризационный

сдвиг мембранного потенциала и связанная с этим тенденция их к деполяризации, т.е. возбуждению. Все эти изменения возникают, прежде всего, в эпилептическом очаге, который характеризуется особыми патофизиологическими свойствами - синхронностью и синфазностью разрядов эпилептических нейронов, в результате чего отводимый от него разряд является гиперсинхронным. Важное значение в развитии поляризации и гиперполяризации играет активация ионного насоса, деятельность которого связана с использованием энергии. Поэтому метаболическая недостаточность, обусловленная гипоксией или ишемией нейронов, может сопровождаться преобладанием деполяризации, т. е. возбуждения, и, таким образом, лежать в основе эпилептогенеза [103]. Одним из определенных факторов, реализующих церебральную ишемию в эпилептический припадок, является расстройство функции натриевого и калиевого насосов. Транспорт катионов является энергозависимым процессом. Наблюдается деполяризация мембраны и нестабильность потенциала, что благоприятствует развитию деполяризационного сдвига. Нейрональная реполяризация после активации энергетически обеспечивается окислительным метаболизмом, поэтому также нарушается из-за отсутствия тканевых резервов кислорода и глюкозы [122]. Как уже ранее нами было сказано, что основной электрофизиологической характеристикой эпилептических нейронов является наличие длительного деполяризационного сдвига, определяющий их повышенную возбудимость и склонность к большей частоте генерирования потенциалов действия [3, 55]. Повышение возбудимости нейронов может возникнуть вследствие увеличения проводимости мембраны нервной клетки, нарушения работы калий-натриевого насоса как нейронов, так и глиальных клеток, повышения эффективности (потенциации) возбуждающих синапсов, особенно в цепях возвратного и латерального возбуждения [76]. Также установлено, что в основе возникновения эпилептических припадков лежит триггерный механизм, носителем которого является популяция нейронов, обладающих особыми патофизиологическими свойствами [103].

При многих заболеваниях сердца, вызывающих аритмию, отмечается тенденция к деполяризации мембран сердечных клеток [69]. В клетках водителей ритма диастолический потенциал самопроизвольно отклоняется от максимального отрицательного уровня в сторону деполяризации, что характерно для проводящих кардиомиоцитов. Вместе с тем, в условиях повреждения сократительные кардиомиоциты также могут генерировать электрические импульсы [94]. В то же время ризэнтри, как патофизиологический механизм характерный для тканей сердца, подразумевает циркуляцию импульса по кругу и генерацию возбуждения окружающей ткани. В частности, это характерно для развития пароксизмальной тахикардии при наличии дополнительных путей проведения возбуждения (пучки Кента, Джеймса и Махейма). Возникновение эктопических импульсов может быть связано с триггерной активностью [3].

Таким образом, можно предположить определенное сходство патофизиологических процессов, протекающих на клеточном и органном уровнях при поражении сердца и эпилепсии. Кроме того, важной биохимической составляющей эпилептогенеза является значительное угнетение окислительного фосфорилирования и активности энергетических ферментов. В эпилептических очагах снижается синтез и распад АТФ, чему соответствует ослабление функции АТФ-азы, активной транспортной системы синаптических терминалей, особенно  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ -АТФ-азы.

Исходя из общности патофизиологии системы «мозг-сердце» нами было проведено исследование эффективности в лечении КВР, а также тревожно-депрессивных расстройств имеющие место у больных эпилепсией препаратом Магне В6, представляющего собой комбинацию Mg и пиридоксина.

Роль магния в организме на сегодняшний день хорошо изучена. С электрофизиологической точки зрения магний является ионом, уменьшающим возбудимость любой эффекторной клетки, включая проводящую систему и кардиомиоциты. При этом он координирует процессы

возбуждения и торможения, то есть трансмембранный перенос важнейших ионов (калия, натрия, кальция). Являясь физиологическим антагонистом кальция магний уменьшает содержание внутриклеточного кальция и натрия (аритмогенные факторы) и увеличивает содержание внутриклеточного калия (антиаритмический фактор). Трансмембранный перенос ионов осуществляется калий-натриевым насосом, требующий больших энергетических затрат, так как он работает против градиента концентраций. Ключевым источником энергии является фермент  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ -АТФ-азы. Последний работает эффективно только при наличии достаточной концентрации АТФ и ионов магния, активирующего процессы окислительного фосфорилирования и дефосфорилирования. Следует напомнить о ключевой роли магния в обмене витамина В6, при дефиците которого резко увеличивается активность катехоламинов, то есть мощнейших аритмогенных факторов.

Кроме того, магний способствует переходу пиридоксина (витамина В6) в его активную форму - пиридоксальфосфат, необходимый для образования нейромедиаторов: гамма-аминомасляной кислоты, глицина, серотонина; дефицит которых, как известно, лежит в патогенезе развития тревожно-депрессивных расстройств.

#### **4.3. Динамика кардиоваскулярных нарушений и психоэмоционального состояния больных эпилепсией на фоне применения MgB6**

Применения Магне В 6 у больных эпилепсией проводилось на фоне лечения противосудорожными препаратами у 20 пациентов (10 мужчин и 10 женщин) всех клинических групп - ПГЭ, ПЭ, ВГЭ. Препарат Магне В6 назначали по 2 таблетки 3 раза в день во время еды до 18 часов в течение двух недель, после чего переходили на приём 2 таблеток 2 раза в день. Ограничение суточного приёма препарата до 18 часов связано с

биохимическими особенностями магния, поступление которого из желудочно-кишечного тракта после указанного времени снижается.

Через месяц приема препарата Магне В6, нами было повторно проведено суточное ЭКГ - мониторинговое, с целью изучения влияния этого препарата на КВР обследуемых.

Необходимо отметить, что в группу больных для дополнительного назначения препарата MgB6, мы отбирали лиц с выраженными нарушениями электрической активности сердца. Среди них были пациенты, имеющие сочетание 2-х, а в одном случае 3-х видов нарушений ритма и проводимости. Таким образом, в среднем на одного пациента приходилось 1,9 КВР.

При сопоставлении данных суточного ЭКГ мониторинга больных эпилепсией до и после приема Магне В6, было обнаружено значительное уменьшение КВР, однако это уменьшение было не достоверным. Отмечалось значительное сокращение СПРЖ (на 5 случаев - 25%), синусовой тахикардии (на 4 случая - 20%), суправентрикулярной экстрасистолии (на 4 случая - 20%), желудочковая экстрасистолия (на 3 случая-15%), а частота таких нарушений как синусовая аритмия, АВ блокада 1 ст., суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия, миграция суправентрикулярного водителя ритма, медленные выскальзывающие комплексы и ритмы уменьшилась по 1 случаю, а в целом уменьшилась на 40%.

Необходимо отметить, что после месячного приема препарата Магне В6 частота встречаемости КВР снизилась с 1,9 до 0,85 случая на одного пациента. Такое значительное снижение частоты КВР, на фоне применения Магне В6 подтверждает функциональную природу этих нарушений и имело адекватное отражение в общем самочувствии больных эпилепсией, что сопровождалось уменьшением жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы, возникающие в связи с ними негативно окрашенные ощущения и переживания, представленные в виде сердцебиений, приступов одышки, «перебоев» в работе сердца и колющих болей в области сердца предъявляемых ранее.

Как известно, Магне В6 участвует в метаболизме нейромедиаторов: гамма-аминомасляной кислоты, глицина, серотонина; дефицит которых лежит в патогенезе развития тревожно-депрессивных расстройств, нами было проанализировано влияние препарата Магне В6 на психо-эмоциональное состояние больных эпилепсией.

У больных эпилепсией на фоне дополнительного приема Магне В6, в целом отмечалась положительная динамика показателей тревоги. Следует отметить, что показатели тревоги уменьшились на 20% от исходного уровня, за счет снижения у 4 больных показателей тревоги до уровня субклинической тревоги. У 9 больных эпилепсией с субклинической тревогой на фоне применения Магне В6 уровень тревоги снизился до нормы, а в целом снижение этого показателя составило 25%. Таким образом, снижение тревожности до уровня нормы у больных эпилепсией после приема Магне В6 составил 45% ( $P < 0,001$ ).

Кроме того, отмечалась положительная динамика в отношении показателей депрессии.

У 10,0% больных эпилепсией с клинически выраженной депрессией отмечалось снижение депрессии до уровня субклинической, а у 25,0% больных с субклинической депрессией наблюдалось снижение его уровня до нормы. Однако эти показатели были не достоверны.

Кроме того, нами был проведен повторный анализ показателей личностной тревожности по тесту Спилбергера у больных эпилепсией дополнительно принимавших Магне В6.

Было выявлено увеличение уровня низкой тревожности на 20%. У 10% больных эпилепсией с выраженной степенью тревожности, после месячного курса Магне В6, этот показатель снизился до уровня умеренной тревожности. Тогда как у 20% больных с умеренной тревожностью наблюдалось снижение ее до уровня низкой тревожности, в целом этот показатель снизился на 10%. Однако эти показатели были не достоверны.

При анализе динамики реактивной тревожности у больных эпилепсией, было выявлено достоверное увеличение уровня низкой тревожности на 35% ( $P < 0,05$ ), за счет снижения умеренной тревожности до уровня низкой тревожности у больных эпилепсией, при этом у 15% больных с выраженной степенью тревожности наблюдалось ее снижение до уровня умеренной тревожности.

Необходимо отметить, что у больных эпилепсией дополнительно принимавших Магне В6 наблюдалась тенденция к сокращению средней частоты эпилептических припадков, однако снижение частоты было недостоверным.

Исходя из полученных данных, о положительном влиянии препарата Магне В6 на электрическую активность сердца и психо-эмоциональное состояние больных эпилепсией, мы считаем целесообразным применение Магне В6 в комплексном лечении эпилепсии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие сердечных аритмий при эпилепсии и их цереброгенный характер подтверждается многими исследователями. Сердечная аритмия является наиболее вероятным фактором риска внезапной смерти при эпилепсии [104, 106, 107]. Высокую значимость проблемы подтверждают показатели риска преждевременной смерти при этом заболевании, которые в 2-3 раза выше, чем в общей популяции [106].

Отсутствие комплексных, обобщающих работ, включающих в себя исследование взаимосвязи нарушений сердечно-сосудистой системы с формой, клинической разновидностью, тяжестью течения эпилепсии, полушарной локализацией и латерализацией эпилептического фокуса, обусловило целесообразность комплексного изучения типа эпилептических припадков, их частоты, клинико-неврологических расстройств, количественную оценку нарушения вегетативных функций, психо-эмоциональных расстройств, оценку изменений функционального состояния головного мозга (ЭЭГ) в зависимости от форм кардиоваскулярных нарушений, выявляемых с помощью современных инструментальных методов - холтеровское мониторирование ЭКГ, суточный мониторинг артериального давления. Выбор дополнительных методов исследования определялся задачами максимально полного анализа изменений сердечно-сосудистой системы, особенно, учитывая тот факт, что многие авторы указывают на малую информативность рутинных методов исследования, таких как стандартная регистрация ЭКГ.

Из обследованных 76 больных эпилепсией суточный мониторинг ЭКГ выявил кардиоваскулярные нарушения у 66% пациентов. Среди больных эпилепсией с выявленными кардиоваскулярными нарушениями группу ИЭ составили 56,5%, а группу СЭ - 81,6%. Таким образом, было выявлено, что среди больных СЭ КВР встречались на 25,1% чаще, чем в группе ИЭ, что может говорить о большей частоте встречаемости кардиоваскулярных

нарушений у больных с органическими изменениями головного мозга. В обеих группах больных нарушения ритма и проводимости встречались чаще, чем в контрольной группе, однако в группе больных с идиопатической эпилепсией нарушения ритма преобладали на 26,1%, тогда как в группе симптоматической эпилепсии на 24,8% чаще встречались нарушения проводимости.

Наиболее часто встречаемыми патологиями были СПРЖ, причем встречаемость этой патологии в группе идиопатической эпилепсии составила 22,9% ( $P < 0,01$ ), а в группе симптоматической эпилепсии - 12,9 % ( $P < 0,05$ ), значительно превосходя общепопуляционные данные - 1,5-10,4 % [Дупляков Д.В., Емельяненко В.М., 1998], синусовая брадикардия ( $11,4 \pm 5,4$ ) ( $P < 0,05$ ), синусовая тахикардия ( $20,0 \pm 6,8\%$ ) ( $P < 0,01$ ), медленные выскальзывающие ритмы и комплексы ( $12,9 \pm 6,0$ ) ( $P < 0,05$ ), синоатриальная блокада ( $19,4 \pm 7,1$ ) ( $P < 0,01$ ), суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия ( $11,4 \pm 5,4$ ) ( $P < 0,05$ ), суправентрикулярная экстрасистолия ( $22,9 \pm 7,1$ ), желудочковая экстрасистолия ( $14,3 \pm 5,9$ ). Синусовая брадикардия ( $P < 0,05$ ), синусовая тахикардия ( $P < 0,01$ ), суправентрикулярная экстрасистолия, суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия ( $P < 0,05$ ), суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолии, миграция суправентрикулярного водителя ритма, СПРЖ ( $P < 0,01$ ) встречались чаще в группе больных с ИЭ, тогда как у больных с СЭ преобладали такие виды кардиоваскулярной патологии как синусовая аритмия, синоатриальная блокада ( $P < 0,01$ ), атриовентрикулярная блокада I степени, медленные выскальзывающие ритмы и комплексы ( $P < 0,05$ ), внутрижелудочковые блокады. Следует отметить, что ни в одной из групп мы не выявили нарушений ритма в виде пароксизмов фибрилляций предсердий и пароксизмов желудочковой тахикардии, которые по данным М.С.Кушаковского (1998), в 98% случаев обусловлены органической патологией сердца.

Обращало на себя внимание существенное преобладание в группах ПЭ и ВГЭ нарушений проведения (синоатриальных, атриовентрикулярных, внутрижелудочковых блокад), которые по данным некоторых авторов [89, 95], обусловлены повышением тонуса парасимпатической нервной системы. В тоже время такие нарушения ритма как синусовая аритмия и миграция суправентрикулярного водителя ритма также может оцениваться как ваготония. Тогда, как синусовая тахикардия, суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия, чаще встречающаяся в группе ПГЭ, свидетельствует о повышении тонуса симпатической нервной системы.

С целью выявления связи КВР у больных эпилепсией с латерализацией очага, мы проанализировали результаты холтеровского мониторинга у больных ПЭ и ВГЭ, у которых данные неврологического осмотра, ЭЭГ исследований позволяли определить сторону преимущественной локализации поражения. В целом левосторонне поражение мозга у больных обеих групп выявлялось чаще, чем правосторонних. В группе больных с ПЭ в целом правостороннее поражение мозга установлено у 46,4%, а левостороннее - у 53,6% больных. Аналогичная тенденция наблюдалась и в группе больных ВГЭ - 41,7% имели правостороннюю локализацию и 58,3% - левостороннюю. Следовательно, левополушарная локализация эпилептического очага является неблагоприятным фоном в плане развития КВН, в частности, в отношении нарушений проводимости, более характерных для больных ПЭ и ВГЭ.

При проведении сравнительного анализа КВР по частоте эпилептических пароксизмов было выявлено, что с ростом частоты эпилептических припадков прямопропорционально увеличивалась частота КВР, так, у больных с частотой приступов более 1 раза в месяц встречаемость нарушений электрической активности сердца выявлялись чаще, чем у больных с редкими эпилептическими припадками. Кроме того, выявлено, что у больных с пароксизмами более 1 раза в месяц чаще наблюдалось сочетание нескольких видов КВН. В группе больных с частыми пароксизмами (более 1

раза в месяц) было зарегистрировано 46 случаев КВР на 30 больных, что составило 1,5 случая КВР на одного пациента, тогда как в группах «более 1 раза в год» и «до 1 раза в год» эта цифра составляла 1,2 и 0,9 соответственно.

Количественное исследование наличия и выраженности СВД показало, что в целом при симптоматической эпилепсии бальная выраженность СВД была достоверно выше, чем при идиопатической, особенно значимой была разница в группе ПГЭ ( $P < 0,001$ ), причем показатели СВД были выше как по данным опросника, так и схемы. Межгрупповое сопоставление показателей СВД выявило, что у больных с ПЭ и ВГЭ выраженность СВД выше, чем у больных с ПГЭ ( $P < 0,001$ ), причем как у больных с идиопатической, так и с симптоматической эпилепсией. Наибольшая бальная выраженность СВД по данным схемы, приходилась на парциальную форму симптоматической эпилепсии ( $P < 0,05$ ).

Для определения циркадных колебаний вегетативного тонуса мы проводили мониторинг суточной вариабельности сердечного ритма (ВСР) с помощью Холтеровской системы мониторинга. Анализ показателей ВСР проводился в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Северо-Американского общества по электростимуляции и электрофизиологии. Было установлено, что во всех 3х группах эпилепсии максимум мощности спектра сердечного ритма находится в диапазоне очень низких частот (VLF), который, по данным Н.Б.Хаспековой [88], отражает степень активации церебральных эрготропных систем. Паттерны регуляции вегетативного тонуса - VLF>LF>HF качественно отличались от нормального, <ненапряженного> вегетативного баланса (LF>HF>VLF) были более выражены у больных ПГЭ и могли быть охарактеризованы как «абсолютная симпатикотония с участием эрготропных систем» и как «напряженный вегетативный баланс» соответственно [88]. Кроме того, имело место, достоверное снижение ИН у больных ПГЭ  $P < 0,001$ , а также отмечалась тенденция к повышению показателя симпатопарасимпатического тонуса LF/HF в группе больных ПГЭ  $P < 0,001$ .

Изучение состояния психо-эмоциональной сферы проводилось с использованием Госпитальной Шкалы Тревоги и Депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale) (Zigmond A.S., Shaith R.P., 1983), которая была разработана как инструмент выявления и оценки тяжести тревоги и депрессии в общемедицинской практике.

Сравнительный анализ показателей тревожности по шкале HADS между различными клиническими группами эпилепсии выявил, что в группе ПГЭ показатели субклинической тревоги были достоверно выше  $P < 0,001$  аналогичных показателей в группах ПЭ и ВГЭ  $P < 0,05$ , преобладая на 13,1% и 8,4% соответственно, а показатели клинически выраженной тревоги были выше на 2,9% и 4,1% соответственно. Сравнительный анализ показателей тревожности у больных эпилепсией в зависимости от КВР показал, что в группах больных с выявленной субклинической и клинически выраженной тревогой преобладали больные с выявленной кардиоваскулярной патологией, тогда как, у больных эпилепсией без КВР достоверно чаще выявлялась норма. Необходимо отметить, что у больных ПЭ и ВГЭ уровень клинически выраженной тревоги не выявлялся, а в группе ПГЭ встречался в 5,6% случаев.

Сравнительная характеристика показателей депрессии по шкале HADS между различными клиническими группами эпилепсии выявил, депрессия достоверно чаще выявлялась в группе ВГЭ  $P < 0,05$ , чем в двух других группах. Субклиническая депрессия в группе ВГЭ встречалась чаще на 4,1% и на 1,2% чем в группе ПГЭ и ПЭ соответственно, а клинически выраженная депрессия на 6,3% и 2,6% соответственно.

Сравнительный анализ показателей реактивной и личностной тревожности у больных эпилепсией по тесту Спилбергера выявил некоторое преобладание показателей умеренной и высокой степени тревожности в группах ПГЭ ( $P < 0,001$ ) и ПЭ ( $P < 0,01$ ).

В результате исследования биоэлектрической активности головного мозга у больных эпилепсией выявил у больных эпилепсией всех трех групп

признаки повышенной синхронизации  $\alpha$ -ритма, увеличение медленно-волновой активности по сравнению с нормой. Это выражалось в достоверном снижении  $\alpha$  индекса ( $P < 0,05$ ), его средней амплитуды ( $P < 0,05$ ), урежении средней частоты ( $P < 0,05$ ) за счет достоверного изменения частотно-амплитудных характеристик медленно-волновой активности в виде увеличения индекса медленно-волновой активности ( $P < 0,001$ ), его амплитуды ( $P < 0,001$ ), при достоверном снижении его средней частоты ( $P < 0,001$ ). Вполне закономерные изменения выявлены со стороны индекса пароксизмальной активности и статистически более высокого значения его в группах больных.

Исследование биоэлектрической активности головного мозга у больных эпилепсией в зависимости от наличия КВР, выявило достоверное снижение средней амплитуды  $\alpha$  ритма ( $P < 0,05$ ) в группе больных эпилепсией с нарушением проводимости на ЭКГ. В этой же группе можно отметить достоверное увеличение средней амплитуды медленно-волновой активности ( $P < 0,05$ ). В подгруппе больных с нарушением и без нарушения сердечного ритма, также выявлены межгрупповые различия с достоверным превалированием средней амплитуды МВ А и достоверно большую величину ИПА ( $P < 0,05$ ).

Таким образом, полученные результаты говорят о том, что подгруппа больных эпилепсией с кардиоваскулярными нарушениями характеризующиеся в целом для эпилепсии - гиперсинхронизация более выражены по сравнению с подгруппой больных без КВР. При этом наличие нарушений проводимости по ЭКГ сочетается по данным количественного анализа с изменениями на ЭЭГ по сравнению с подгруппой больных с нарушением сердечного ритма.

С целью коррекции вегетативных нарушений, а также психо-эмоциональных расстройств, выявленных у обследуемых нами больных эпилепсией, в комплекс лечения был добавлен препарат Магне В6. В группу больных для дополнительного назначения препарата МагнеВ6, мы отбирали

лиц с выраженными нарушениями электрической активности сердца. Среди них были пациенты имеющие сочетание 2х, а в одном случае 3х видов нарушений ритма и проводимости. Таким образом, в среднем на одного пациента приходилось 1,9 КВР. Применение Магне В6 у больных эпилепсией проводилось на фоне лечения противосудорожными препаратами у 20 пациентов (10 мужчин и 10 женщин) всех клинических групп - ПГЭ, ПЭ, ВГЭ. Препарат Магне В6 назначали по 2 таблетки 3 раза в день во время еды до 18 часов в течение двух недель, после чего переходили на приём 2 таблеток 2 раза в день.

Через месяц приема препарата Магне В6, нами было повторно проведено суточное ЭКГ - мониторингирование. Отмечалось значительное сокращение СПРЖ (на 25%), синусовой тахикардии (на 20%), суправентрикулярной экстрасистолии (на 20%), желудочковая экстрасистолия (на 3 случая - 15%), а частота таких нарушений как синусовая аритмия, АВ блокада 1 ст., суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия, миграция суправентрикулярного водителя ритма, медленные выскальзывающие комплексы и ритмы уменьшилась по 1 случаю, а в целом уменьшилась на 40%.

Необходимо отметить, что после месячного приема препарата Магне В6 частота встречаемости КВР снизилась с 1,9 до 0,85 случая на одного пациента. Такое значительное снижение частоты КВР, на фоне применения Магне В6 подтверждало функциональную природу этих нарушений и имело адекватное отражение в общем самочувствии больных эпилепсией.

При анализе показателей уровня личностной и реактивной тревожности по тесту Спилбергера после применения МагнеВ6 также выявлена положительная динамика. Было выявлено увеличение числа больных с низкой личностной тревожностью на 20%. У 10% больных эпилепсией с выраженной степенью тревожности, после месячного курса Магне В6, этот показатель снизился до уровня умеренной тревожности. Тогда как у 20% больных с умеренной тревожностью наблюдалось снижение

ее до уровня низкой тревожности, в целом этот показатель снизился на 10%. При анализе динамики реактивной тревожности у больных эпилепсией, было выявлено достоверное увеличение числа больных с низкой тревожностью на 35%  $P < 0,05$ , за счет уменьшения количества больных с умеренной тревожностью до уровня низкой тревожности у больных эпилепсией, при этом у 15% больных с выраженной степенью тревожности наблюдалось ее снижение до уровня умеренной тревожности.

## ВЫВОДЫ

1. Частота нарушений ритма и проводимости сердца у больных эпилепсией составила 66%, среди больных ИЭ КВР выявлялись у 56,5% больных, а среди СЭ - у 81,6% больных, что говорит о большей частоте КВР у больных с органическими изменениями головного мозга.
2. Левополушарная локализация эпилептического очага является неблагоприятным фоном в плане развития КВР, в частности, в отношении нарушений проводимости, более характерных для больных ПЭ и ВГЭ.
3. С ростом частоты эпилептических припадков прямопропорционально увеличивается частота и выраженность КВР.
4. Для коррекции вегетативных нарушений и психо-эмоциональных расстройств у больных эпилепсией, в качестве дополнительной терапии целесообразно использование препарата МагнеВ6.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления кардиоваскулярных нарушений у больных эпилепсией рекомендуется обследования, включающие опрос с оценкой «аритмических» жалоб (сердцебиение, «перебои» в работе сердца, одышка), клинический осмотр, исследование вегетативной нервной системы, стандартную электрокардиографию.
2. Больным эпилепсией с «аритмическими» жалобами, выявленными нарушениями на стандартной ЭКГ и вегетативной дистонией, рекомендуется проведение более детального клинического исследования, включающего суточное холтеровское мониторирование электрокардиограммы, исследование variability ритма сердца.
3. Лечение нарушений ритма и проводимости сердца у больных эпилепсией должно включать как терапию основного заболевания, так и дополнительную противоаритмическую терапию. Для коррекции нарушений ритма и проводимости сердца в качестве дополнительной терапии рекомендуются назначение препарата МагнеВ6 4-х недельным курсом.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абдуллаева Н.Н. Особенности клинического течения эпилепсии у больных с нарушением функции щитовидной железы // Неврология. Т., 2002. -№4. -С.196-197
2. Абдуллаева Н.Н. Клинико-патогенетическая характеристика и вопросы лечения эпилепсии на фоне йоддефицитной патологии: Дисс. ...канд.мед. наук.- Т.,2004.- 136с.
3. Адо А.Д., Адо М.А., Пыцкий В.И.и др. Патологическая физиология -М.: Триада-Х, 2002. - С. 430-431.
4. Алиханов А.А., Никаноров А.Ю., Мухин К.Ю., Айвазян С.О. Фокальная корковая дисплазия у больного с эпилептическими приступами // ЖНИП им. С.С.Корсакова.- М. 1998.- № 7. - С. 45-47.
5. Ананин В.Ф. Биорегуляция человека: В 3 Т. - М.: Биомединформ. Журналистское агенство «Гласность», 1994. Т. 1. - С. 9-9.
6. Бадалян Л.О., Темин П.А., Мухин К.Ю. и др. Височная эпилепсия с психосенсорными и вкусовыми приступами // ЖНИП им.С.С.Корсакова. -1993.-Т. 93, № 1.-С. 17-19.
7. Болдырев А.И. Социальный аспект больных эпилепсией / А.И. Болдырев М : Медицина, 1997- 208 с.
8. Болтаев Э.И. Клиническая структура эпилептических пароксизмов при дисциркуляторной энцефалопатии // Неврология.- Т.,2003.- №2. С. 15-17
9. Гафуров Б.Г. Современные аспекты патогенеза и лечения эпилепсии и судорожных синдромов в неврологической практике: научно-популярная литература // Medical express. Восточные вести. - Ташкент, 2000.- №9.- С.22-23
10. Гафуров Б.Г. Эпилепсия и судорожные синдромы в общеврачебной практике // Неврология.- Т.,2002.- №4.- С. 33-34

11. Гафуров Б.Г., Аликулова Н.А., Маджидова Р.Н. Постинсультная эпилепсия и судорожный синдром // Материалы конференции «Актуальные вопросы неврологии».- Т.,2005.- №3.-С. 33
12. Гафуров Б.Г., Джурабекова А.Т. Клиническая характеристика эпилепсии у больных с нарушением функции щитовидной железы // Журнал теоретической и практической медицины.- Т.,2000. - №5.- С. 83-87
13. Гафуров Б.Г., Маджидова Р.Н. Постинсультная эпилепсия // Методические рекомендации.- Ташкент,2006.- 20 с.
14. Гафуров Б.Г., Маджидова Р.Н. Состояние неспецифических систем мозга при катамениальной эпилепсии // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова.- М., 2001.-№ 11.- С.48-49
15. Герасимов Г.А. с соавт. Опыт использования йодированного хлеба для профилактики эндемического зоба в регионах с умеренным и легким дефицитом йода // Проблемы эндокринологии. - 1997. - №4. - С. 21-24
16. Гехт А.Б., Лебедева А.В., Рулева З.С. Эпилепсия у больных инсультом // Рос.мед.журн. - М., 2000.- №2.-С.14-17
17. Гехт А.Б. и др. Эпилепсия - эпидемиология и социальные аспекты // Вестник российской академии медицинских наук.- М.,2001. №7. С.22-26
18. Громов С.А. Контролируемая эпилепсия (классификация, диагностика, клиника, прекращение лечения) // Неврологический журнал. - 2002. - № 3. -С. 41-44.
19. Громов С.А., Хоршев С.К., Михайлов В.А. Оптимизация терапии эпилепсии финлепсином // ЖНИП им. С. С. Корсакова. - 2000. - Т. 100, № 9. -С. 32-35.
20. Громов С.А., Хоршев С.К., Поляков Ю.И., Громова Л.Т. Клинико-биохимическое исследование при эпилепсии // ЖНИП им.С.С. Корсакова. -1997.-Т. 97, № 9. - С. 46-49.
21. Гуляев Н.В., Ткачук Е.Н. Механизмы адаптации к интервальной нормобарической гипоксии: роль свободнорадикальных процессов //

Материалы 3-й Международной конференции «Гипоксия в медицине» (17-19.06.98). -М., 1998.

22. Джурабекова А.Т. Поражение нервной системы у детей и подростков в йоддефицитном регионе: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. - Ташкент, 2003. -29 с.
23. Джурабекова А.Т., Абдуллаева Н.Н. Особенности клиники и течения эпилепсии у детей в йоддефицитными состояниями // Вестник врача общей практики. - Т.,2001. - №2.- С. 106-109
24. Джурабекова А.Т., Арслонова Р.Р., Аминова А.Х. Эпилепсия у детей в йоддефицитном регионе // Вестник врача общей практики. - Самарканд, 2005.-№4.- С.32-34
25. Дзизинский А.А., Шпрах А.В. Синьков Г.М. Взаимосвязь нарушений ритма сердца с изменениями функциональной активности головного мозга у больных с органическими заболеваниями головного мозга // Кардиология. - 2001. - №11. - С. 74-75.
26. Дзяк Л.А., Зенков Л.Р., Кириченко А.Г. Эпилепсия.- К.: Книга-плюс, 2001.-168с.
27. Дубенко А.С. Энергетический обмен при эпилепсии // Неврологический журнал. - 1998. - №5. - С. 32-33
28. Евтушенко С.К., Острополец С.С. Вегетососудистая дистония с синкопальными приступами и ее соотношение с эпилепсией у детей и подростков // ЖНИП им. С. С. Корсакова. - 1993. - Т 93. - С. 37-39.
29. Зенков Л.Р. Восточно-европейская конференция "Эпилепсия и клиническая нейрофизиология". (Гурзуф, 1-6 октября 1999) // Неврологический журнал. - 2000. - № 2. - С. 61-63.
30. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии) - 2-е изд. перераб. и доп, - М.: ООП «Медицинское информационное агентство», 2006. - 416 с.
31. Зенков Л.Р. Место вальпроатов в современном лечении эпилепсии // Неврологический журнал. - 2002. - № 3. - С. 31-33.

32. Зенков Л.Р., Ронкин М. А. Функциональная диагностика нервных болезней. 1-е изд., М., Медицина, 1991. - 640 с.
33. Зенков, Л.Р. Клиническая электроэнцефалография с элементами эпилептологии. - М.: МЕДпресс-информ, 2002. - С. 4.
34. Зенков, Л.Р. Функциональная диагностика нервных болезней. - М.: МЕДпресс-информ. - 2004. - С. 33-36.
35. Карлов В.А. Детская эпилептология как инструмент познания развивающегося мозга // ЖНИП им.С. С. Корсакова. 2002. Т 102, № 5. С. 4-5.
36. Карлов В.А. Диагностика и лечение эпилепсии у детей / Под ред. П.А. Темина и М.Ю.Никаноровой. - М.: Можайск-Терра, 1997. - 656 с.
37. Карлов В.А. Стратегия и тактика терапии эпилепсии сегодня // ЖНИП им. С.С.Корсакова. - 2004. - № 8. - С. 28-34.
38. Карлов В.А. Эпилепсия и современность // ЖНИП им. С.С. Корсакова. - 2009. - №11.Вып.2 - С. 4-5.
39. Карлов В.А. Эпилепсия: диагностика и лечение.//М.Медицина. -2004. - С. 30-34.
40. Карлов В.А. Эпилепсия как клиническая и нейрофизиологическая проблема // Неврология и психиатрия. - 2000. - №9. - С. 7-15.
41. Карлов В.А., Власов П.Н., Хабибова А.О. Депакин 300 и депакин - хроно в терапии эпилепсии // ЖНИП им.С.С.Корсакова. - 1999. - Т. 99, №10.-С. 20-25.
42. Карлов В.А., Петрухин А.С. Эпилепсия у подростков // ЖНИП им. С.С. Корсакова. - 2000. - Т. 102, №9. - С. 9-12.
43. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология. - М.: Медицина, 2002. - С. 24-68.
44. Крыжановский Г.Н. Некоторые общепатологические и биологические категории: здоровье, болезнь, гомеостаз, саногенез, адаптация, иммунитет, новые подходы и определения // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2004. - №3. - С. 3-6.

45. Крыжановский, Г.Н. Общая патофизиология нервной системы: Руководство. - М.: Медицина, 1997. - С. 195
46. Курочкин А.А., Аникин В.В., Иванова Е.В. Нейроциркуляторная дистония // Педиатрия. - М., 2003. - № 2.
47. Кэри Ч., Ли Х., Велтье К. Терапевтический справочник Вашингтонского университета. - М., 2000. - С. 204-209.
48. Ла Манна, Дж К. Метаболическая и сосудистая адаптация к гипоксии у крыс // Материалы 3-й Международной конференции «Гипоксия в медицине» (17-19.06.98). - М., 1998. - С. 48-48.
49. Лиманский С.С. Излечение от эпилепсии после санации околоносовых пазух // Вестн. отоларингологии.- М.,2006.- №4.- С.74-75
50. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. Курс лекций / П.Ф.Литвицкий, Н.И. Лосев, В.А.Воинов и др. Под. Ред П.Ф. Литвицкого. М., 1995. С. 695-697.
51. Маджидова Р.Н. Клинико-патогенетические особенности и вопросы лечебной тактики при катамениальной эпилепсии: Автореф. дисс... канд. мед. наук.- Т., 2002.- 23с.
52. Маджидова Р.Н. Эпилепсия в старшем возрасте // Неврология.-Т.,2004.- №1
53. Маджидова Р.Н. Клинико-патогенетические особенности и вопросы лечебной тактики при постинсультной эпилепсии: Дисс... д-ра. мед. наук.-Т., 2007.-228 с.
54. МаксUTOва Э.А., ЖелеЗнова Е.В., Соколова Л.В. Опыт применения конвулекса у больных эпилепсией с аффективными нарушениями и без них // ЖНИП им. С. С. Корсакова. - 2002. - Т. 102, № 9. - С. 50-51.
55. Мандел В.Дж. Аритмии сердца. -М., 1996. - Т. 1. - С. 23-24. - С. 128-147.- Т. 2. - С. 397-400.
56. Меньшикова Н.С., Серова О.Ф., Власов П.Н. Особенности функции яичников у больных эпилепсией.- Рос.вестник акушера-гинеколога.- М., 2007.- №4.- С.40-44

57. Миридонов В.Л. Донозологический период эпилепсии у детей. Пермь: Пермская государственная медицинская академия, 1998. - 197 с.
58. Морозов А.И. О роли эндокринного фактора в течение эпилепсии. // Сб. научных трудов. - Рязань. - 1996. - С. 47-50
59. Муртазаев Ж.Б., Гафуров Б.Г. Ретроспективный анализ роли черепно-мозговой травмы в генезе судорожных синдромов и эпилепсии: научное издание. - Неврология.- Т.,2008 - №3-4.- С. 117-118
60. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Рогова Е.Ю., Тиля С.В. Дифференциальная диагностика двух синдромов прогрессирующей миоклонус- эпилепсии // ЖНИП им. С. С. Корсакова. - 2002. - Т 102, № 2. - С. 16.
61. Насирдинова Н.А., Гафуров Б.Г., Аминзода Н.Х. Особенности состояния вегетативной нервной системы и когнитивных расстройств при эпилепсии и судорожных синдромах у детей школьного возраста: научное издание // Проблемы охраны здоровья детей школьного возраста: сб.науч.трудов Респ. науч.-практ.конф.(26 окт.,2004г.).- Т.,2005.- С.58-61
62. Одинак М.М., Дыскин Д.П. Эпилепсия: этиопатогенез, клиника, дифференциальная диагностика, медикаментозное лечение. - СПб.: Политехника, 1997.-233 с.
63. Пенфильд В., Джаспер Г. Эпилепсия и функциональная анатомия головного мозга человека. - М., 1958.
64. Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Медведев М.И. Основные принципы диагностики и лечения эпилепсии у детей и подростков // РМЖ. "Совершенная психиатрия". - 1998. - № 5. - С. 12-16.
65. Полунина В.В. Влияние антиэпилептических препаратов на половое и физическое развитие детей и подростков, больных эпилепсией: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Москва, 1998.
66. Садыкова Г.К., Абдумавлянова Н.А., Мансуров И.И. Патогенетическая терапия последствий закрытых ЧМТ с вторичной генерализованной эпилепсией у детей // Неврология. - 2000. - № 3(7). - С 58-59.

67. Синьков А.В., Синькова Г.М. Синдром внезапной смерти при эпилепсии // Журн. неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова. 2001. № 6. с. 63-66
68. Синькова Г.М. Цереброгенные нарушения ритма и проводимости сердца у больных с органическими заболеваниями головного мозга несосудистого генеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Иркутск, 1999. - 23 с.
69. Соловьева А.Д., Данилов А.Б., Хаспекова Н.Б. Вегетативные расстройства. - М., 1998. - С. 44-85.
70. Старых Е.В., Федин А. И. Использование нормобарической гипоксии при лечении эпилепсии // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2002. - № 1. - С. 46-48.
71. Старых Е.В. Электроэнцефалографический контроль эффективности гипокситерапии как дополнительного метода в лечении эпилепсии // Журн. неврологии и психиатрии им.С.С. Корсакова. 2003. № 7. С. 27-30.
72. Ткаченко Б.И., Евлахов В.И., Пуговкин А.П., Барабанов С.В. Физиология сердца / Под общ. ред. Б. И. Ткаченко. - СПб.: Спец Лит, 2001. - С. 18-24.
73. Шпрах В.В., Синьков А.В., Синькова Г.М. Цереброгенные нарушения ритма и проводимости сердца у больных эпилепсией // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 2000. - № 9. - С. 16-20.
74. Шутов А.А., Плешкова Н.М., Простакова Т.И. Состояние йодного обмена у больных височной эпилепсией // Журнал невропатологии и психиатрии. - 1997. - №3. - С. 384-387.
75. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. Болезни нервной системы. - М: Медицина, 2003. - Т. 2. - С. 208-233.
76. Annegers J.F., Hauser W.A., Rossa W., Kurland L.T. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester. Minnesota: 1935-1984. // Epilepsia - 1995.-Vol. 36. - P. 327-333.

77. Ansacorpi H., Korpelainen J.T., Huicuri H.V. Heart rate dynamics in refractory and well controlled temporal lobe epilepsy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* - 2002. - Vol. 72, №1.-P. 26-30.
78. Bauer J., Jarre A., Klingmiller D., Elder E. Polycystic ovary syndrome in Patients with focal epilepsy: a study in 93 women. // *Epilepsy Res.* 2000. Vol. 41. P. 163-167
79. Brodie M.J., French J.A. Management of epilepsy in adolescents and adults // *Lancet.* - 2000. - Vol. 356, iss. 9226. - P. 323-329.
80. Brodie M.J., Kwan P. Epilepsy in elderly people // *BMJ.*- 2005.-Vol.331.- P.1317-1322
81. Buchheim K., Obrig H., Pannwitz W. et al. Decrease in haemoglobin oxygenation during absence seizures in adult humans // *Neurosci. Lett.* - 2004. -Vol. 72, № 1. - P. 119-141.
82. Carpio A., Hauser W.A. The distribution and etiology of epilepsy in the tropics of America // *Rev Ecuat Neurol.* - 1993. - №2. - P. 137-145.
83. Castejon O.J., Castejon H.V., Zavala M. et al. A light and electron microscopic study of oedematous human cerebral cortex in two patients with posttraumatic seizures // *Brain Inj.* - 2002. - Vol. 16, № 4. - P. 331-346.
84. 113. Cerati D., Schwartz P.J. Single cardiac vagal fiber activity, acute myocardial ischemia, and risk for sudden death // *Circ Res.* 1991. Vol. 69. P. 1389-1401.
85. Chadwick D. Seizures and epilepsy after traumatic brain injury // *Lancet.* 2000.- Vol.355.- P.334-336
86. Cheung R.T., Hachinski V., Cheung R.T. The insula and and cerebrogenic sudden death // *Arch. Neurol.* - 2000. - Vol. 57, № 12. - P. 1685-1688.
87. Dasheff R.M. Sudden unexpected death in epilepsy: a series from an epilepsy surgery program and speculation on the relationship to sudden cardiac death // *J. Clin. Neurophysiol.* - 1991. - Vol. 8, № 2. - P. 216-222.

88. Davis A.M., Natelson B. H. Brain-heart interaction. The neurocardiology of arrhythmia and sudden cardiac death // *Tex. Heart Inst. J.* - 1993. - Vol. 20, № 3. - P. 158-169.
89. Davis A.M., Wilkinson J.L. The long QT syndrome and seizures in childhood // *J. Paedetric. Child. Health.* - 1998. - Vol. 34, № 5. - P. 410-411.
90. Doman G., Pelligra R.A unifying concept of seizure onset and termination // *Med. Hypotheses.* - 2004. - Vol. 62, № 5. - P. 740-745.
91. Drake M.E., Andrews J.M., Castleberry C.M. Electrophysiologic assessment of autonomic function in epilepsy // *Seizure.* - 1998. - Vol. 7, № 2. - P. 91-96.
92. Forsgren L., Bucst G., Ericsson S., Bergmark L. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study // *Epilepsia.* - 1996. - Vol. 37, № 3. - P. 224-229.
93. Garsia M., D'Giano C., Estelles S. et al. Ictal tachycardia: its discrimination potential between temporal and extemporal seizure foci // *Seizure.* -2001. - Vol. 10, №6. -P. 415-419.
94. Halmai L., Avramov K., Rudas L. Malignant vasovagal syncope // *Orv. Hetil.* - 2003. - Vol. 144, № 5. - P. 1235-1244.
95. Hauser, W.A. Recent development in the epidemiology of epilepsy / W.A. Hauser//*Acta neurol. scand.* - 1995. - (Suppl. 162). - P. 17-21.
96. Hauser W.A. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. /W.A. Hauser, J.F. Annegers, W.A. Rocca // *Mayo Clin Proc.* - 1996, - №71, - P.576-586.
97. Jallon P., Loiseau P., Epileptic seizures and epilepsies in the elderly // *SCIPP Vincennes.* - 1995.- 74 p.
98. Jogothesis G. et al. // *Neurology (Minneap.)* - 1959. - Vol. 9. - P. 352-360
99. Kowalik A., Bauer J., Elger C.E. Asystolic seizure // *Nervenarzt.* -1998.-Vol. 69, № 2. - P. 151-157.
100. Lhatoo S.D., Langan Y., Sander J.W. Sudden unexpected death in epilepsy // *Postgrad. Med. J.* - 1999. - Vol. 75, № 8. - P. 706-709.

101. Lossius R., Nakken K.O., Epilepsy and death // Tidsskr. Nor Laegeforen. - 2002. - Vol. 122, № 11.-P. 1114-1117
102. Luchowski E., Luchovski P., Wielosz M.et al. Beta-Adrenoceptor blockade enhances the anticonvulsant effect of glutamate receptor antagonist against maximal electroshock/ // Eur. J. Pharmacol. - 2001. -V. 431, N2.-P. 209-214.
103. Malliani A., Pagani M., Lombard F., Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain // Circulation. - 1991. - Vol. 84. - P. 1482-1492.
104. Mameli O., Caria M.A., Melis F. et al. Autonomic nervous system activity and life threatening arrhythmias in experimental epilepsy // Seizure. - 2000. - Vol. 10, № 4. - P. 269-278.
105. Mameli O., Melis F., Graudi D. et al. The brainstem cardioarrhythmogenic triggers and their possible role in sudden epileptic death // Epilepsy Res. - 1993.-Vol. 15, № 3. - P. 171-178.
106. Martin R., Diaz C., Nuevalos C., Matias Guiu J. Etiological and prognostic factors in the late onset epilepsy // Rev. Neurol. - 1995. - Vol. 23. P. 205-209.
107. Massetani R., Strata G., Galli R. et al. Alteration of cardiac function in patients with temporal lobe epilepsy: different role of EEG-ECG monitoring and spectral analysis of RR variability // Epilepsia. - 1997. - Vol. 38, № 3. - P. 363-369.
108. Maytal J. at al. Pediatric migraine and the International Heartache Society criterial // Neurology. - 1997. - Vol. 48. - P. 602-607
109. Medina-Villanueva, A. Long QT syndrome presented as epilepsy/ Medi-na-Villanueva A., Rey-Galan C., Concha-Torre A., Gutierrez-Martinez J.R. // Rev. Neurol. 2002. - V. 35, N 4. - P. 346-354.
110. Meldrum B.S. Concept of activity-induced cell death in epilepsy: historical and contemporary perspectives/ Meldrum B.S. // Prog. Brain Res. 2002. N135. P. 3-11.

111. Morgan, C.L. Epilepsy and mortality: a record lineage study in U.K. population/Morgan C.L., Kerr M.P. //Epilepsia. - 2002. - V. 43, N 10. -P. 1251-1255.
112. Nashef L., Walker F., Allen P. et al. Apnoe and bradycardia during epileptic seizures: relation to suddendeath in epilepsy // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. - 1996. - Vol. 60, № 3. - P. 297-300.
113. Natelson B.H., Suarez R.V., Terrence C.F., Turizo R., Natelson B.H. Patients with epilepsy who die suddenly have cardiac disease // Arch. Neurol. - 1998. - Vol. 55, №6. - P. 857-860.
114. Nei M., Ho R.T., Srerling M.R. ECG abnormalities during partial seizures in refractory epilepsy // Epilepsia. - 2000. - Vol. 41, № 5. - P. 542-548.
115. Oliveira A.J., Zamagni M., Dolso P. et al. Respiratory disorders during sleep in patients with epilepsy: effect of ventilatory therapy on EEG interictal epileptiform discharges // Clin. Neurophysiol. - 2000. -N 111.- Suppl.2. - P. 141-146.
116. Opeskin K., Thomas A., Berkovic S.F., Opeskin K. Does cardiac conduction pathology contribute to sudden unexpected death in epilepsy? // Epilepsy Res. - 2000. - Vol. 40, № 1. - P. 17-24.
117. Opherk C., Coromilas J., Hirsch L.J., Opherk C. Heart rate and EKG changes in 102 seizures: analysis of factors // Epilepsy Res. - 2002. - Vol. 52, № 2. -P. 117-127.
118. Oppenheimer S.M., Cechetto D.F., Hachinski V.C., Oppenheimer S.M. Cerebrogenic cardiac arrhythmias. Cerebral electrocardiographic influences and their role in sudden death // Arch. Neurol. 1999. Vol. 47, № 5. P.513-519.
119. Palencia R. Paroxysmal disorders caused by cerebral anoxia // Rev. Neurol. - 1999. Vol. 28, № 1.-P. 76-81.
120. Panayiotopoulos C.P. Epileptic Syndromes and their Treatment. - Second edition. - London: Springer-Verlag, 2007.- 578 p.

121. Rauca C., Zerbe R., Jantze H., Krug M. The importance of free hydroxy radicals to hypoxia preconditioning // *Brain Res.* 2000. Vol. 868, № 1. P. 147-149
122. Sato K., Shamoto H., Yoshimoto T., Sato K. Severe bradycardia during epilepsy surgery // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2001. Vol. 13, № 4. P. 329-332.
123. Schwartz P.J., Pagani M., Lombardi F. et al. A cardio-cardiac sympathovagal reflex in the cat // *Circ Res.* - 1973. - Vol. 32. - P. 215-220.
124. Scott C.A., Fish D.R., Scott C.A. Cardiac asystole in partial seizures // *Epileptic Disord.* - 2000. - Vol. 2, № 2. - P. 89-92.
125. Sidenvall R., Forsgren L., Blomquist K., Son H., Heubel J. A communitybased prospective incidence study of epileptic seizures in children // *Acta Paediatr.* - 1993. - Vol. 82. - P. 60-65.
126. Siragusa V., Boffelli S., Weber G., Triulzi F. Brain magnetic resonance imaging in congenital hypothyroid infants at diagnosis // Department of Pediatric, Scientific Institute H San Raffaele, University of Milan, Italy.
127. Tigarán S., Molgaard H., McClelland R. et al. Evidence of cardiac ischemia during seizures in drug refractory epilepsy patients // *Neurology.* - 2003. -Vol. 60, №3.-P. 492-495.
128. Tinuper P., Bisulli F., Cerullo A. et al. Ictal bradycardia in partial epileptic seizures: Autonomic investigation in three cases and literature review // *Brain.* -2001.-Vol. 124, № 12. - P. 2361-2371.
129. Tomson T., Ericson M., Lindblad L.E. Heart rate variability in patient with epilepsy // *Epilepsy Res.* - 1998. - Vol. 30, № 1. - P. 77-83.
130. Weinand M.E., Carter L.P., Oommen K.J. et al. // Response of human epileptic temporal lobe cortical blood flow to hyperventilation // *Epilepsy Res.* -1995.-Vol. 21, № 3. - P. 221-227.