



М. Л. Мамалыга

**КАРДИОЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ
НАРУШЕНИЯ
И ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ
ИЗМЕНЕНИЯ
В ЦНС ПРИ СУДОРОЖНОЙ
АКТИВНОСТИ И
ЕЕ ЛЕЧЕНИИ**

Монография



Москва
Прометей

УДК 612.15:616.8-005
ББК 5я 73
М 22

Рецензенты:

Ананьев В. Н.,
доктор медицинских наук,
профессор ГНЦ РФ —
Института медико-биологических проблем РАН

Любовцев В. Б.,
доктор медицинских наук,
профессор ФГБОУ ВО МПГУ

Мамалыга, Максим Леонидович.

М 22 Кардиocereбральные нарушения и внутриклеточные изменения в ЦНС при судорожной активности и ее лечении: монография. — М.: Прометей, 2016. — 378 с.

Монография посвящена анализу современных представлений о функциональной взаимообусловленности церебральных и сердечно-сосудистых нарушений при коморбидных кардиocereбральных дисфункциях, обусловленных судорожной активностью (СА) разного генеза, а также изучению роли медиаторных механизмов мозга в реализации компенсаторно-восстановительных процессов в разных системах нейрон-глия в постсудорожный период. Подробно обсуждаются научные концепции автора, объясняющие сопряженность изменений в мозге и сердечно-сосудистой системе (ССС) на разных стадиях прогрессирующей систолической дисфункции сердца. Комплексный анализ результатов исследования ауторегуляции церебральной гемодинамики, а также нейрофизиологических и нейрохимических изменений при прогрессирующей конвульсивной и неконвульсивной (абсансной) эпилепсии и ее лечении позволил выявить механизмы, провоцирующие нарушения вегетативной регуляции ССС, а также риск возникновения жизнеугрожающих аритмий при разном уровне СА.

Книга предназначена для кардиологов, неврологов, физиологов, а также для преподавателей и студентов медицинских университетов и факультетов медико-биологического профиля.

ISBN 978-5-9908018-8-2

© М. Л. Мамалыга, 2016
© Издательство «Прометей», 2016

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	6
1. Фундаментальные и клинические проблемы коморбидных заболеваний, обусловленных судорожной активностью мозга ..	10
2. Влияние церебральных нарушений на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы	15
3. Вегетативная регуляция сердечно-сосудистой системы при конвульсивной эпилепсии и судорожном синдроме разного генеза	24
3.1. Регуляция сердечного ритма при разном уровне судорожной активности мозга	32
3.2. Влияние нарастающей судорожной активности на функциональные возможности сердца	42
3.3. Постиктальная гемодинамика при судорожных синдромах разной этиологии	52
4. Влияние неконвульсивной (абсансной) эпилепсии и ее лечения на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы ..	66
4.1. Вегетативная регуляция сердечно-сосудистой системы при прогрессирующей абсансной эпилепсии и ее лечении.	66
4.2. Влияние противосудорожной терапии абсансной эпилепсии на функциональные возможности сердца	75
4.3. Циркадные изменения функциональных возможностей сердца при абсансной эпилепсии	80
5. Внезапная сердечная смерть при судорожных состояниях	86
6. Влияние кардиальных дисфункций на формирование неврологических нарушений и медиаторные механизмы мозга ..	90
6.1. Ауторегуляция церебральной гемодинамики при прогрессирующей сердечной недостаточности и ее связь с проявлением судорожной активности.	96
6.2. Роль моноаминергических механизмов мозга в проявлении судорожной активности при компенсированной и декомпенсированной сердечной недостаточности	110
6.3. Влияние хронической сердечной недостаточности на пролонгирование судорожной активности и ее связь с медиаторными механизмами мозга	117
6.4. Циркадные изменения структуры сердечного ритма при декомпенсированной хронической сердечной недостаточности	125

7. Судорожная активность мозга после ишемического инсульта и ее влияние на кардиоцеребральные нарушения	132
7.1. Влияние функциональных возможностей сердца и постинсультной судорожной активности на гемодинамику и регуляцию сердечного ритма.	132
7.2. Роль моноаминергических механизмов мозга в проявлении судорожной активности после ишемического инсульта	142
8. Вариабельность сердечного ритма и проявление судорожной активности мозга при прогрессирующей дегенерации нейронов nigростриатной системы и ее лечения.	149
9. Особенности изменения гемодинамики и компенсаторно-восстановительных возможностей ЦНС в постиктальном периоде у животных с разной резистентностью к гипоксии и адаптацией к ней.	160
9.1. Мониторинг гемодинамики в постиктальный период у животных с разной индивидуальной резистентностью к гипоксии	161
9.2. Влияние хронической сердечной недостаточности на судорожную активность и состояние моноаминергических систем мозга животных с разной индивидуальной чувствительностью к гипоксии	169
10. Особенности компенсаторно-восстановительных процессов в мозге при судорожных состояниях	177
11. Влияние гипоксии/ишемии, а также адаптации к гипоксии на проявление судорожной активности разного генеза	190
12. Динамика восстановления внутриклеточных изменений, возникающих после судорог в системе нейрон-глия моноаминергических ядер мозга у высоко- и низкоустойчивых к гипоксии животных.	203
13. Влияние модуляции активности моноаминергических систем после судорог на проявление судорожной готовности и восстановление содержания РНК в клеточных структурах мозга	214
13.1. Влияние противосудорожных препаратов и других веществ медиаторного типа действия на содержание моноаминов в ЦНС высоко- и низкоустойчивых к гипоксии животных.	214
13.2. Влияние модуляции активности моноаминергических систем в постиктальный период на изменения содержания РНК в нейронах и сателлитных глиоцитах разных структур мозга	219
13.3. Фракционный состав ядерных гистонов мозга при модуляции активности моноаминергических систем в постиктальный период.	228

14. Эффективность влияния противосудорожных препаратов на животных с разными адаптивными возможностями	233
Заключение	240
Summary	286
Литература	292
Список сокращений	373

1. ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ СУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТЬЮ МОЗГА

Согласно результатам широкомасштабных международных исследований, в мире количество заболевших эпилепсией увеличивается на 100—90/100000 людей в год, при этом более чем у половины пациентов с эпилепсией зафиксировано одно или несколько сопутствующих заболеваний [752, 814]. Сочетание разных форм эпилепсий с другими нарушениями приводит к формированию разнообразных коморбидных состояний, которые изменяют клиническую картину заболеваний, увеличивают количество осложнений, снижают эффективность терапии, а также ухудшают прогноз и качество жизни пациентов [688]. При этом сложность этиологической диагностики сопутствующих заболеваний и выбор тактики лечения при эпилепсии обусловлены тем, что до настоящего времени остается малоизученной взаимообусловленность физиологических изменений при коморбидных состояниях. Эти изменения приводят к усугублению функциональных нарушений основного заболевания и возникновению нарушений в других органах и системах.

Так, согласно результатам Российского эпидемиологического исследования, среди пациентов с эпилепсией наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями являются: хроническая ишемия головного мозга — 18,1%, сердечно-сосудистые нарушения — 14,7%, хронический гастрит — 9,48%, ИБС — 4,33%, сахарный диабет — 2,8%, хронические заболевания ЖКТ — 37,59%, мочевыводящей системы — 10,57%, органов дыхания — 10,70%. При этом одно сопутствующее заболевание зафиксировано у 11,3% пациентов, два — 10,9%, три — 8,0%, четыре — 4,7%, более 5 — у 9,9% пациентов [64, 65, 83, 753]. Изучение тяжести коморбидного состояния при эпилепсии в зависимости от этиологического фактора выявило наибольшее количество сопутствующих заболеваний в случае сосудистой причины судорожного синдрома. При сосудистой этиологии эпилепсии у всех пациентов выявлены сопутствующие заболевания, при этом 37,8% пациентов имели 3—4,

а 41,2% — более 5 сопутствующих заболеваний. У этих пациентов наиболее часто выявляли артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, ожирение, сахарный диабет 2 типа, артропатии, заболевания периферических артерий и вен, нарушение сердечного ритма, купирование которого без антиэпилептической терапии не даст должного клинического эффекта [83, 739].

Развитие коморбидного состояния может быть вызвано близкой анатомо-функциональной связью патологического процесса с несколькими системами. Подтверждением этого являются исследования А. Т. Berg в 2011 г., который выявил общие механизмы развития эпилепсии и соматических заболеваний [380]. В исследованиях J. F. Tellez-Zenteno показано, что широкий спектр заболеваний (инсульт, опухоли мозга и т.д.) может являться причиной эпилепсии или быть ассоциирован с эпилепсией через общие этиологические факторы риска [814]. Более того, эпилепсия приводит к усугублению коморбидной патологии. Так, черепно-мозговая травма может быть причиной одновременно эпилепсии и мигрени. Эпилепсия и психозы могут возникнуть при общей церебральной дисфункции. У депрессии могут быть общие механизмы с эпилепсией, что способствует возникновению одного патологического процесса за счет другого.

Коморбидные заболевания осложняют как саму эпилепсию, так и антисудорожную терапию. Так, эпилептическая активность в области миндалевидного тела сопровождается развитием психозов, брадикардии, апноэ, усилением перистальтики пищевода и кишечника [386, 511, 801]. В ряде публикаций отмечается, что у пациентов, принимавших фенитоин и карбамазепин, отмечались пароксизмальная тахикардия, атриовентрикулярные блокады и кардиомиопатии [118, 218]. Причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний при лечении вальпроатами, карбамазепином, фенитоином и ламотриджином может быть повышение уровня гомоцистеина, снижение концентрации фолатов и витамина B6 в плазме [840]. Коморбидные заболевания требуют одновременного назначения нескольких лекарственных препаратов (полипрагмазии). Известно, что полипрагмазия снижает эффективность терапии и делает её сложноконтролируемой. Так, одновременное назначение комбинации карбамазепина с фенобарбиталом приво-

дит к повышению активности печеночных ферментов и снижению антиэпилептического действия этих препаратов [116]. Изучение физиологических механизмов взаимообусловленности нарушений, возникающих при коморбидных состояниях, позволит не только улучшить дифференциальную диагностику при эпилепсии, но и правильно подобрать антисудорожную терапию.

Результаты многих исследований выявили высокую коморбидность эпилепсии и сердечно-сосудистых заболеваний [83, 752, 814]. По данным большого международного исследования, распространенность сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с эпилепсией выше по сравнению с пациентами без эпилепсии на 18,3% [471]. При этом кардиальная и сосудистая патологии у пациентов с активной эпилепсией выявлены в 19,5% случаев, а с неактивной эпилепсией — в 16,7%, тогда как без эпилепсии — только у 11,3% пациентов. До настоящего времени нет единых представлений о роли сердечно-сосудистых дисфункций в манифестации и прогрессировании судорожной активности мозга. Вместе с тем, показано, что декомпенсация при сердечной недостаточности усугубляет тяжесть и течение эпилепсии [72]. В связи с этим важно изучить механизмы, провоцирующие судорожную активность мозга при разной степени сердечной недостаточности.

Известно, что у пациентов с эпилепсией высокий риск внезапной сердечной смерти и развития коморбидных заболеваний, которые усложняют лечение и ухудшают прогноз болезни [495, 688, 752, 814]. Смертность при эпилепсии возрастает в 2—5 раз, причем основная ее причина связана с кардиальными нарушениями (бради- и тахикардией, удлинением интервала QT). Поэтому изучение взаимообусловленных изменений в сердечно-сосудистой системе и мозге при высокой судорожной активности является одной из концептуальных задач не только физиологии и фундаментальной медицины, но и кардионеврологии.

При исследовании коморбидности эпилепсии и ряда неврологических заболеваний выявлены провоцирующие факторы развития и прогрессирования эпилепсии [495, 831, 847]. Показано, что цереброваскулярные заболевания и деменция являются факторами риска как эпилепсии, так и паркинсонизма. Это может объяснить

высокую ассоциированность эпилепсии и болезни Паркинсона [814]. Показано, что частота болезни Паркинсона при эпилепсии увеличивается в 3,19 раза. Заболевания, сопровождающиеся хронической и нейропатической болью, мигренью, ассоциированы с эпилепсией, и боль выделена как фактор риска развития эпилепсии [688]. Заболеваемость мигренью у пациентов с эпилепсией увеличивается в 1,6 раза. S. K.Velioglu с коллегами выявили, что у пациентов с мигренью и эпилепсией тяжелее контролировать судорожные припадки по сравнению с пациентами без эпилепсии [834]. У детей между аутизмом и эпилепсией отмечается двунаправленная взаимообусловленность [380].

Смертность при эпилепсии в 1,6—3 раза выше, чем без эпилепсии [488]. Среди детей риск смерти от эпилепсии выше, чем у взрослых. У пациентов с неизвестной этиологией эпилепсии смертность может возрастать в 6,5 раз [814]. Смертность при эпилепсии возрастает в 12 раз при нейродегенеративных заболеваниях, таких как детский церебральный паралич. Большинство смертей с известной этиологией эпилепсии вызваны инсультом и опухолями мозга [378]. Объяснением высокой частоты смертности от церебральных причин при эпилепсии является увеличение острых цереброваскулярных нарушений в 6,96 раза и в 55 раз — опухолей мозга среди всех возрастных групп [814]. При этом наибольшая частота цереброваскулярных нарушений, ишемического и геморрагического инсульта значительно выше у мужчин и женщин моложе 64 лет. Так, у мужчин частота цереброваскулярных нарушений увеличивается в 11,65 раза, а у женщин — в 14,19 раза. Частота ишемического инсульта у женщин возрастает в 18,74 раза, а у мужчин — в 7,54 раза. Частота геморрагического инсульта у пациентов с эпилепсией возрастает в 24,43 раза в равной степени как среди мужчин, так и женщин моложе 64 лет. Однако до настоящего времени остаются малоизученными механизмы повышения судорожной активности мозга на разных стадиях инсульта в зависимости от латерализации и локализации его очага.

Несмотря на успехи в области эпилептологии, не определена физиологическая последовательность изменений при коморбидных состояниях. Это не снижает возможность правильно опреде-

лить стратегию лечения и предупредить жизнеугрожающие состояния. Установлено, что возникновение инсульта при эпилепсии приводит к сердечно-сосудистым нарушениям [437, 814]. Это объясняется тем, что эпилепсия сопровождается повышением артериального давления, которое является одним из важных факторов развития ишемического инсульта. Более того, артериальная гипертензия может приводить к эпилептогенным цереброваскулярным повреждениям и прогрессированию эпилепсии [814].

Таким образом, несмотря на всесторонние исследования состояния ЦНС после ишемического инсульта, во многом не изучено влияние повышения судорожной активности мозга, возникающее в постинсультный период, на кардиальные нарушения, а также их зависимость от функциональных возможностей сердца.

2. ВЛИЯНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

В современной литературе много данных, подтверждающих возникновение и ухудшение кардиальных дисфункций при неврологических заболеваниях [263, 265, 268, 302, 744]. Церебральные и кардиальные нарушения нередко усугубляют друг друга, что отягощает состояние больного. Поэтому прогрессирующие сердечно-сосудистые осложнения, сопутствующие церебральным нарушениям, часто становятся дополнительной серьезной проблемой при лечении неврологических больных [300].

Одним из частых клинических проявлений церебральных нарушений является судорожная активность мозга разной этиологии [390, 736, 769]. В иктальный или постиктальный периоды при конвульсивных и неконвульсивных судорожных состояниях может возникать инфаркт миокарда [648]. Поэтому многие авторы делают вывод, что эпилепсия может быть фактором риска и неблагоприятна для прогноза возникновения инфаркта миокарда [551]. Вегетативный дисбаланс, возникающий при эпилепсии, часто сопровождается жизнеугрожающими кардиальными состояниями [452]. Поэтому важная задача кардионеврологии заключается в изучении физиологических механизмов развития сердечно-сосудистых нарушений при неврологической патологии, сопровождающейся повышением судорожной активности мозга [486]. Это позволит правильно определить тактику лечения кардиocereбральных нарушений, а также снизить риск неврологических и кардиальных жизнеугрожающих осложнений.

Согласно международной признанной теории, все церебральные механизмы повреждения можно разделить на первичные и вторичные [316]. Первичные могут запускаться механическими или сосудистыми факторами. Вторичные развиваются после повреждения мозга и обусловлены кардиальными, эндокринными, респираторными факторами (гипоксия, гипотония, гипертермия, гипер- и гипогликемия, гипер- и гипокания). Согласно данной

теории, повреждение обусловлено не только первичным фактором вне зависимости от этиологии, но и вторичными патофизиологическими механизмами, усугубляющими дальнейшее повреждение мозга. При этом тяжесть неврологической и кардиальной патологии зависит от первичного фактора, вторичных механизмов повреждения и от возможностей саногенеза. Показано, что после ишемического инсульта начинает прогрессивно увеличиваться смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и через несколько месяцев частота кардиальных осложнений даже превышает неврологические [798. 839].

Одним из важных факторов повреждения головного мозга является неадекватная церебральная перфузия и доставка кислорода [869]. Нарушение церебральной циркуляции может приводить к ишемическим изменениям головного мозга и повышению судорожной готовности. Нарушение мозгового кровотока инициирует возникновение кардиальных изменений, и в дальнейшем формируется порочный круг кардиocereбральных нарушений [139]. Так, брадикардия и гипотония, обусловленные прямым нейрогенным влиянием на сердце, усугубляют тяжесть состояния в постинсультном периоде [245]. При этом повышение доставки кислорода с помощью гипероксигенации не решает данную проблему. Более того, гипероксигенация приводит к возникновению высокоактивных перекисных соединений, которые способствуют дальнейшему повреждению мозга и здоровых тканей других органов [451].

Повышение судорожной активности мозга сопровождается увеличением его потребности в кислороде [257]. Поэтому для восстановления баланса доставки и потребления кислорода при церебральных нарушениях, сопровождающихся повышением судорожной активности, используют седативные препараты. Многие из них являются противосудорожными. Однако остается недостаточно изученным вопрос, как разные противосудорожные препараты влияют на кардиальную дисфункцию.

Эпилептическая активность и постиктальный восстановительный период сопровождаются высокой потребностью в энергетических и пластических ресурсах [316]. Нутритивная поддержка головного мозга зависит от сердечного выброса и мозговой цир-

куляции, поскольку в мозге нет запаса энергетических ресурсов. Поэтому терапия острых неврологических нарушений должна проводиться с учетом резервных возможностей как системной, так и церебральной гемодинамики.

При решении приоритетных задач по поддержанию адекватной перфузии и доставки кислорода к тканям головного мозга необходимо учитывать возможности ауторегуляции мозгового кровотока и изменения гемодинамики [86, 88, 268]. На состояние и возможности изменения церебрального кровотока влияют системная гемодинамика, гормональные и метаболические факторы. Препараты, применяемые в кардиологической практике, также могут значительно ухудшать церебральную ауторегуляцию [59, 123]. Поэтому оценка резервных возможностей ауторегуляции мозгового кровотока необходима для определения стратегии нейротропной и кардиотропной терапии кардиocereбральных нарушений.

Кроме того, церебральные нарушения эндокринной регуляции при неврологических заболеваниях оказывают ряд опосредованных влияний на состояние сердечно-сосудистой системы [316]. Это касается, прежде всего, водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния. Так, волемические нарушения при острых повреждениях головного мозга значительно усугубляют кардиocereбральную дисфункцию. Нарушения регуляции водно-электролитного состояния приводят к изменению выработки АДГ, альдостерона, гормонов гипоталамуса, гипофиза. Все это сопровождается гиповолемией и повышением риска развития тромбозов при атеросклерозе, а также тромбозомболических осложнений. Гиповолемию могут усугублять салуретики, которые часто применяются для лечения отека головного мозга. При этом уменьшение объема циркулирующей крови приводит к уменьшению интерстициальной и внутриклеточной жидкости. Поскольку во внеклеточном пространстве происходят в основном потери жидкости, то это приводит к гипернатриемии и гипокалиемии. Повышение натрия является также приспособительной реакцией, поскольку гипернатриемия способствует уменьшению потерь жидкости. Гипокалиемия обусловлена повышением уровня альдостерона в крови при гиповолемии. Длительное сохранение гипокалиемии может

приводить к снижению концентрации калия во внутриклеточной жидкости. Гипокалиемия и гипокалигестия приводят к ряду неблагоприятных и жизнеугрожающих кардиальных нарушений: 1) увеличению риска возникновения жизнеугрожающих аритмий сердца (пароксизм желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков); 2) снижению чувствительности кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов к катехоламинам.

Кардиocereбральные нарушения также усугубляются изменениями кислотно-основного состояния крови при острых повреждениях головного мозга [316]. Локальная ишемия мозга сопровождается накоплением лактата и развитием метаболического ацидоза. Это, в свою очередь, приводит к стимуляции дыхательного центра, гипервентиляции и уменьшению CO_2 . Гипокапния вызывает респираторный алкалоз крови, спазм сосудов головного мозга, усугубление ишемии и нарастание местного метаболического ацидоза мозговой ткани. Однако в клинической практике сталкиваются со сложными смешанными нарушениями кислотно-основного состояния в связи со снижением компенсаторных возможностей буферной системы крови, почек и дыхательной системы. Изменения кислотно-основного состояния приводят к снижению инотропной функции сердца и нарушению ауторегуляции мозгового кровотока [87].

Часто жизнеугрожающие кардиальные нарушения при повреждении мозга обусловлены вклиниванием основания мозга в большое затылочное отверстие [257]. Это происходит в результате повышения внутричерепного давления, которое является неспецифической реакцией на повреждение головного мозга. Согласно доктрине Монро-Керли, внутри черепа существует баланс между объемом мозга, крови и ликвора [316]. Увеличение объема мозга в результате отека, опухоли или кровоизлияния сопровождается повышением внутричерепного давления и снижением церебрального перфузионного давления. Снижение мозговой циркуляции, доставки кислорода и энергетических субстратов приводят к нарастанию отека мозга и усугублению кардиocereбральных нарушений с повышением уровня судорожной активности мозга.

Ишемический инсульт является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний, при котором не толь-

ко повышается судорожная активность, но и возникают разные сердечно-сосудистые нарушения [264, 266, 267, 304, 390]. При этом обнаруживаются как функциональные изменения, так и кардиальные нарушения, требующие специфической терапии. В ряде клинических исследований показано, что ишемический инсульт может вызвать миокардиальное повреждение [598].

В экспериментальных работах на мышах показано влияние локализации и латерализации очага ишемии мозга на кардиальные изменения [643]. При этом кардиальные дисфункции выявлены у 9 из 14 мышей после перевязки левой среднемозговой артерии (СМА). Кардиальная дисфункция проявлялась в виде снижения систолического давления, скорости его нарастания и максимальной скорости снижения давления. Однако у животных после перевязки правой СМА не было выявлено подобных нарушений. Тяжесть кардиальных нарушений (снижение АД и объем миокардиального повреждения) была прямо пропорциональна объему церебральных повреждений. Более того, выявлено, что у животных с нормальной сердечной функцией отмечается незначительное повышение норадреналина, тогда как при кардиальных нарушениях его уровень выше. Авторами высказывается предположение, что подобные кардиальные нарушения при ишемическом инсульте вызваны повышением уровня норадреналина в крови и миокарде.

Во многих исследованиях показано прямое влияние высших вегетативных центров на риск возникновения жизнеугрожающих сердечно-сосудистых нарушений [91, 103]. Это было подтверждено и при ишемических инсультах в стволе мозга. Большой спектр возникающих нарушений объясняется тесной морфологической и функциональной связью разных вегетативных центров в стволе мозга. В этом случае кардиальная дисфункция может являться предиктором возникновения жизнеугрожающих состояний после инсульта [710].

Многочисленными исследованиями установлено, что постинсультные изменения вегетативного статуса влияют на состояние сердечно-сосудистой системы [236, 267, 299, 444, 464, 726]. При этом кардиальные и сосудистые дисфункции при ишемическом инсульте влияют на выживаемость, прогноз и реабилитацию па-

циента. Это подтверждает важную роль ВНС в реализации кардиальных компенсаторно-приспособительных механизмов после инсульта. Кардиальная дисфункция в постинсультном периоде, вероятно, обусловлена повышением активности симпатической нервной системы и уровня катехоламинов в крови [401, 404]. В зависимости от локализации инсульта в мозге [531] вегетативный дисбаланс может вызвать аритмии, инфаркт миокарда [366] или внезапную сердечную смерть [687]. При этом повышение активности СНС после ишемического инсульта является одним из важных факторов, повышающих смертность [366]. Уменьшение барорефлекторной чувствительности при инсульте сопровождается 4,5-кратным увеличением показателей летальности [726].

Нарушение регулирующего влияния центральных структур нервной системы может провоцировать возникновение аритмий сердца. Важную роль в регуляции и модуляции вегетативного состояния и возникновении аритмий играет кора островковой доли головного мозга [235, 434, 440, 640]. У людей правая островковая кора играет преобладающую роль в установлении симпатического тонуса, а левая островковая кора — в установлении парасимпатического тонуса [689]. Риск развития аритмий при ишемическом инсульте был значительно выше у пациентов с правосторонними поражениями островка, чем с левосторонними. Кроме того, у пациентов с поражением островка справа отмечалось более высокое артериальное давление и повышение уровня норадреналина [640]. Полученные результаты указывают на преобладающую роль правого островка в повышении активности симпатической нервной системы, что увеличивает риск сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений. Это обусловлено тем, что островок является связующим звеном высших центров, регулирующих деятельность ССС с периферическим звеном ВНС. Кроме того, ишемическое поражение островковой зоны сопровождается патологическими изменениями на ЭКГ [351, 366, 367].

Изменения на ЭКГ при инсульте зависят от его локализации. Аритмии сердца наблюдаются у 21,9% пациентов с ишемическим инсультом (26,8% пациентов с повреждением правого полушария и 14,3% при повреждении левого полушария) и у 20,4% пациен-

тов с геморрагическим инсультом [444]. Наиболее высокая частота обнаружена при субарахноидальном кровоизлиянии (до 37,5%). Механизмы развития аритмий сердца после инсульта не до конца понятны. Есть свидетельства, подтверждающие кортикальный контроль сердечного ритма. Сосудистые повреждения этой области могут вызвать аритмии, обусловленные увеличением симпатического тонуса в результате расторможенности правой островковой коры.

Описаны практически все электрокардиографические изменения при повреждении центральных структур головного мозга [434]. Они включают наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы, желудочковые тахикардии, фибрилляцию предсердий, нарушение реполяризации, изменения сегмента ST. В частности, аритмии сердца встречаются при многих заболеваниях центральной нервной системы, таких как ишемический и геморрагический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, опухоли мозга, судороги, травмы головы [372, 440, 492, 687].

Подтверждением прямого влияния постинсультных изменений на сердце являются изменения ЭКГ во время острого периода инсульта. В этот период могут отмечаться изменения сегмента ST, инверсия зубца T, транзиторное появление зубца Q [404]. Все это подтверждает взаимосвязь кардиальных и церебральных нарушений после инсульта, которые необходимо оценивать и изучать как единый взаимообусловленный процесс. Быстрое появление и прекращение аритмий сердца свидетельствует о нервном, а не гуморальном влиянии на сердце. Все это подтверждает важную роль симпатической нервной системы в генезе аритмий [874]. Нарушение сложных взаимозависимых механизмов кардиоцеребральной регуляции в постинсультном периоде может приводить к срыву компенсаторно-приспособительных реакций и вызывать внезапную сердечную смерть [350].

При аутопсии пациентов с инсультом не обнаружено изменений в коронарных артериях, однако на ЭКГ выявлены выраженные нарушения [507]. Кроме того, показано снижение функционального состояния миокарда в результате прямого неврогенного влияния на сердце [576]. Для этого сравнили показатели ЭхоКГ и коронаро-

ангиографии пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием, у которых выявлена элевация сегмента ST и без изменений на ЭКГ. Коронарогенный характер выявленных изменений на ЭКГ исключили по данным коронароангиографии. В постинсультном периоде у пациентов с элевацией сегмента ST отмечалось снижение локальной сократимости миокарда. Однако механизм неврогенного станинга миокарда пока не ясен. На ЭКГ показано, что инверсия зубца T после инсульта предшествовала внезапной смерти [633]. Более того, при гистологическом исследовании миокарда у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием выявлены структурные повреждения кардиомиоцитов.

Сердечно-сосудистые осложнения занимают доминирующее положение в структуре смертности не только в остром, но и в восстановительном периоде ишемического инсульта с умеренным неврологическим дефицитом [264, 284, 302, 303]. Более того, по мере восстановления в постинсультном периоде происходит увеличение доли сердечно-сосудистых нарушений, и в конечном итоге смертность от кардиальных осложнений преобладает над неврологическими причинами (исследование ESPS) [458]. Если в течение первого месяца наблюдается 12% кардиальных осложнений, то в течение 1 года они увеличиваются до 28% [798, 839].

Судороги могут являться клиническим симптомом врожденных дефектов развития ССС и центральной нервной системы [811]. Часто судорожный синдром развивается у детей с микроцефалией, недоразвитием мозга, краниостенозом, вследствие повышенного внутричерепного давления, гидроцефалии. При этом нарушения развития ЦНС сочетаются с врожденными пороками ССС. Так, микроделеция 7q11.23 хромосомы приводит к развитию синдрома Вильямса. Этот синдром характеризуется нарушением развития ЦНС, ССС (надклапанный стеноз аорты и стеноз легочной артерии) и судорожным синдромом [811].

Судорожный синдром является частным и общим клиническим симптомом многих опухолей мозга [82, 192, 201, 212]. В этом случае увеличение судорожной активности является отражением повышения внутричерепного давления. Изменения на ЭКГ также являются первыми клиническими симптомами опухолей лоб-

ной, височной долей и сенсомоторной области. Опухоли ствола мозга и четвертого желудочка также сопровождаются сердечно-сосудистыми расстройствами (повышением артериального давления и брадикардией). При увеличении размера опухоли и вклинения ствола мозга в затылочное отверстие возникают нарушения функционального состояния сердечно-сосудистой системы: выраженная брадикардия, снижение сосудистого тонуса, снижение артериального давления, пароксизмы наджелудочковой тахикардии, инверсия зубца Т.

3. ВЕГЕТАТИВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ КОНВУЛЬСИВНОЙ ЭПИЛЕПСИИ И СУДОРОЖНОМ СИНДРОМЕ РАЗНОГО ГЕНЕЗА

Повышение судорожной активности головного мозга приводит не только к судорожному припадку, но и к разным вегетативным феноменам [45, 128, 196]. При этом малоизученной остается проблема нарушения вегетативной регуляции функций органов и систем при судорожных состояниях. Ее решение поможет не только выявить особенности патофизиологических механизмов регуляции внутренних органов и клинической картины, но также разработать комплекс терапевтических мероприятий, позволяющих осуществлять их медикаментозное лечение при судорожном синдроме и предупреждать возникновение жизнеугрожающих состояний.

В последнее время результаты многих исследований указывают на то, что особое внимание следует уделить изучению механизмов нейрокардиальных нарушений в иктальном, пре- и постиктальном периодах, поскольку при судорожных состояниях возникают наиболее опасные кардиocereбральные нарушения [112, 372, 374, 472, 693, 763, 787, 810]. Показано, что судорожная активность в некоторых структурах мозга прямым и опосредованным путями воздействует на вегетативные центры продолговатого мозга и приводит к возникновению кардиоваскулярных эффектов. Левосторонняя стимуляция коры островка приводит к снижению ЧСС и АД, правосторонняя стимуляция — к повышению ЧСС и АД. Стимуляция поясной извилины у людей [605] и префронтальной коры у крыс [772] сопровождается уменьшением ЧСС и АД.

При судорожных состояниях диапазон нейрокардиальных проявлений очень широкий: от изменения ВСР, продолжительности интервала QT до ареста синусового узла и полной АВ-блокады. Наиболее частыми кардиальными вегетативными симптомами при парциальных и генерализованных судорогах являются тахикардия

и артериальная гипертензия [128]. При одновременном мониторинге ЭКГ и ЭЭГ обнаружено, что у пациентов с эпилепсией синусовая тахикардия возникает в 60—100% случаев во время судорог и совпадает с разрядами на ЭЭГ [457, 606]. Также отмечается связь тахикардии с эпилептической активностью определенных структур мозга [606, 851]. Наиболее часто тахикардия и тахиаритмии сопровождаются височную эпилепсию [652, 672]. При этом у детей с парциальными судорогами височного происхождения более высокий процент тахикардии по сравнению со взрослыми [632]. Брадиаритмии во время судорог возникают реже тахиаритмий, однако они могут вызвать необратимые кардиocereбральные нарушения в результате ареста синусового узла, атриовентрикулярной блокады III ст. и развития асистолии [421, 675, 764, 788, 801]. По мнению авторов, икctalной брадикардии не всегда уделяется должное внимание, поэтому пациентам с брадиаритмией не выполняется ЭЭГ и они госпитализируются в кардиологические отделения [822]. Показано, что темпоральная эпилептическая активность левого полушария чаще приводит к брадиаритмиям.

В настоящее время показано, что наиболее частой причиной обмороков при судорожной активности мозга является брадикардия [764]. В данном случае этот аномальный вегетативный кардиальный рефлекс, возникающий при эпилептической активности, не сопровождается нарушением проводимости сердца. Предложено несколько механизмов икctalной брадикардии, в основе которых лежат вегетативные рефлексы, увеличивающие активность блуждающего нерва и, следовательно, вызывающие брадикардию. Другие авторы считают, что причиной может быть чрезмерная стимуляция блуждающего нерва, вызванная внезапным увеличением артериального кровяного давления во время судорог [379, 747]. Независимо от того, какой механизм вызывает брадикардию, очевидно, что судороги через вегетативную нервную систему могут вызвать асистию [727, 766].

Кроме того, коронарная недостаточность при парциальных судорогах может быть результатом косвенных вегетативных влияний. O. Devinsky описал пациентов со сложными парциальными судорогами, которые госпитализированы с ангинозными болями,

одышкой и признаками острой миокардиальной ишемии [452]. Показано, что иктальная тахикардия сопровождается изменением сегмента ST [665, 666, 821, 872]. Также имеются свидетельства инверсии зубца Т при иктальной тахикардии [665, 666, 686]. Депрессия ST и инверсия зубца Т может указывать на ишемию миокарда.

Некоторые виды парциальных судорожных припадков имеют вегетативные проявления, которые могут носить жизнеугрожающий характер [374, 693]. У детей описаны случаи первичной иктальной остановки сердца, которая послужила причиной внезапной сердечной смерти [112]. В тоже время в межприступный период не диагностируются признаки поражения ВНС [195, 728].

Причиной появления вегетативных симптомов и аур является циркуляция волн возбуждения в определенных центральных вегетативных ядрах [128, 194, 196]. Так, эпилептическая активность в области миндалевидного тела (амигдалы) сопровождается брадикардией, апноэ, усилением перистальтики пищевода и кишечника. Ряд кардиоваскулярных аур и ощущение нарушения терморегуляции обусловлены раздражением передней части поясной борозды и, возможно, сенсомоторной зоны [360]. Эпилептическая активность в инсулярной области сопровождается желудочно-кишечными аурами (гиперсаливацией, неприятными ощущениями в области гортани, одышкой) [634].

Более того, судорожная активность вызывает циркуляцию возбуждения в центральных вегетативных ядрах не только во время судорог, но и в постиктальном периоде. Это приводит к формированию дополнительных патологических путей в разных структурах мозга и усугублению вегетативных нарушений при судорожных состояниях. Поэтому важно достоверно знать влияние центральных ядер ВНС на регуляцию внутренних органов в постсудорожном периоде. Сложность изучения этого вопроса связана с тем, что при судорожной активности мозга признаки дисфункции ВНС часто прикрыты более очевидными моторными проявлениями судорог. Следует отметить, что в большинстве случаев при разных типах судорог характер вегетативных изменений однотипный [355, 356].

В ряде случаев единственным клиническим проявлением эпилептической активности мозга могут быть вегетативные нарушения, что значительно затрудняет дифференциальную диагностику эпилепсии [692]. Клиническое разнообразие вегетативных дисфункций во время судорог недостаточно изучено, что еще больше затрудняет своевременную диагностику эпилепсии. Поэтому пациенты не получают противосудорожную терапию, в результате чего повышается риск развития жизнеугрожающих состояний. Так, частые аритмии сердца могут быть вызваны судорожным состоянием, а их купирование с помощью одной только кардиальной терапии не дает должного клинического эффекта [490].

Вегетативный дисбаланс может приводить к внезапной сердечной смерти (ВСС) не только во время судорог, но и в постсудорожном периоде [771, 779, 801]. По данным ряда авторов, 10—15% смертей при эпилепсии составляет ВСС [490, 596, 684, 685]. Однако точные механизмы ВСС при судорожных состояниях неизвестны, хотя и получено много данных, подтверждающих вегетативный дисбаланс при ВСС. В экспериментальных работах на животных показано, что интенсивная симпатическая стимуляция сердца может привести к кардиальным повреждениям, аналогичным тем, которые возникают при ВСС после эпилепсии. Такие повреждения могут способствовать возникновению предсердной экстрасистолии, пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, синусовой аритмии, атриовентрикулярным блокадам разной степени, асистолии и пароксизмам желудочковой тахикардии [686, 820, 872]. Снижение ВСР, обусловленное нарушением вегетативного статуса, при эпилепсии увеличивает риск ВСС. Это подтверждается тем, что у пациентов без эпилепсии уменьшение ВСР является независимым фактором развития аритмий сердца и смерти. Внезапная сердечная смерть при эпилепсии характеризуется циркадностью и возникает главным образом ночью [596, 684]. Показано, что вегетативные изменения [499, 730] также имеют суточную циркадность. Вегетативные нарушения проявляются в ночное время у детей с простыми и сложными парциальными судорогами [482], а также у пациентов с височной эпилепсией [607]. Однако в настоящее время мало данных, объясняющих патологические циркадные изменения ВСР при эпилепсии [433].

В ряде исследований показано значимое колебание активности симпатической и парасимпатической системы в пределах тонико-клонической фазы генерализованных судорог. На основании этих изменений объяснены патологические механизмы влияния вегетативного дисбаланса на сердечно-сосудистую систему [693, 800]. Генерализованные клонико-тонические судороги, вызванные длительной двусторонней синхронной мозговой электрической активностью, приводят к возбуждению центральных вегетативных ядер. В преиктальном и раннем иктальном периодах отмечается значимое повышение симпатической активности ВНС и выброс катехоламинов, инсулина, глюкагона. У пациентов регистрируется повышение артериального давления, тахикардия, гипергликемия, респираторные расстройства, нарушение терморегуляторного ответа и т.д. Артериальная гипертензия в данном случае также является и компенсаторной реакцией на увеличение внутричерепного давления. Максимальные изменения этих показателей регистрируются в конце тонической фазы. Далее во время клонической фазы отмечается быстрое их возвращение к исходному уровню [693]. В эту фазу судорог может отмечаться брадикардия и остановка дыхания. В конце клонической фазы генерализованных тонико-клонических судорог дыхание возобновляется. Такие быстрые вегетативные кардиореспираторные изменения объясняются одновременной симпатoadреналовой активацией и повышением тонуса блуждающего нерва. Быстрое колебание активности СНС и ПНС может быть причиной развития жизнеугрожающих аритмий сердца. В раннем постиктальном периоде может развиваться гипотония из-за массивной метаболической перегрузки и десенсибилизации катехоламиновых рецепторов. Более того, значимое увеличение норадреналина во время судорожного припадка может сохраняться в течение нескольких часов после его купирования. Длительное сохранение высокого уровня симпатической активности и концентрации катехоламинов может вызвать развитие кардиомиопатии Такацубо [601, 602].

Важное значение при судорожных состояниях отводится церебральной ауторегуляции, которая находится под влиянием ВНС.

В постсудорожном периоде церебральная ауторегуляция неспособна поддерживать давление в интракраниальных сосудах в зависимости от мозгового кровотока [379]. Это может приводить к ишемическим изменениям в мозге. Все это увеличивает риск ВСС при клонико-тонических судорогах на 4,4%.

Тяжелые кардиальные нарушения при парциальных судорогах могут быть обусловлены изменением вегетативной регуляции [686, 820, 872]. Они проявляются аурами и признаками, которые указывают на причастность ВНС к эпилептической активности. К таким вегетативным проявлениям приводит судорожная активность в амигдало-гиппокампальной, орбитофронтальной, лобной долях, покрывке среднего мозга, поясной извилине. Большая часть этих областей входит в состав лимбической системы, которая воздействует на периферические симпатические и парасимпатические вегетативные пути.

Возникновение судорожной активности в этих структурах оказывает одновременное влияние на симпатическую и парасимпатическую регуляцию многих внутренних органов, поскольку их центральные ядра и периферические пути взаимно пересекаются на разных уровнях ВНС. Большое значение придается кардиореспираторным изменениям при судорожной активности, поскольку они вызывают очевидные жизнеугрожающие нарушения [374]. В стволе головного мозга расположены центры, управляющие как автоматизмом дыхания, так и сердечно-сосудистой регуляцией. Вовлечение этих структур при парциальной эпилепсии приводит к респираторным и кардиальным дисфункциям. Об общности кардиореспираторных изменений при эпилепсии свидетельствует одновременное возникновение во время судорожной активности тахикардии и апноэ [564].

Некоторые исследования указывают на то, что активность ВНС может модулировать порог судорожной активности [661]. Хотя прямое влияние вегетативной нервной системы на очаги эпилептогенеза незначительное. Так, если эпилептический очаг находится в теменной области, то высокий уровень активности вегетативной нервной системы способствует снижению судорожной активности [574]. Аффферентная стимуляция блуждающего