

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

УДК 616.831.31-009.24:616.12.036.886

ВНЕЗАПНАЯ СМЕРТЬ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

И. И. Аверина, М. И. Берсенёва, О. Л. Бокерия*

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия)
РАМН, Москва

Эпилепсия – это хроническое полиэтиологическое заболевание, проявляющееся повторными неспровоцированными (спонтанными) судорожными или другими припадками, потерей сознания и сопровождающееся изменениями личности.

После головной боли эпилепсия является одним из наиболее распространенных заболеваний нервной системы. Популяционные исследования, проведенные в развитых странах, позволяют сделать предположение, что у 40–70 человек на 100 тыс. населения ежегодно впервые регистрируется эпилепсия [31]. Rochester Epidemiology Project, одна из самых больших и значительных баз данных, выявила, что ежегодная заболеваемость эпилепсией равна 52,3 на 100 тыс. человек [48].

У больных с эпилепсией закономерно обнаруживают более высокий коэффициент смертности, чем в популяции в целом. В трети случаев причина смерти больных эпилепсией связана с приступом [12]; некоторые смертельные исходы могут быть отнесены на счет обстоятельств, лежащих в основе болезни и являющихся причиной эпилепсии; кроме того, смерть может наступить во время эпилептического статуса или носить внезапный и необъяснимый характер. Также у больных эпилепсией существует большая вероятность смерти от несчастного случая (например утопление при купании). К тому же больные эпилепсией чаще кончают жизнь самоубийством, чем в популяции в целом. В различных исследованиях, где была проведена оценка сравнительного риска смерти у больных эпилепсией, получены результаты, в которых общий коэффициент риска находился в пределах от 1,4 для общей популяции (были исследованы больные с идиопатической эпилепсией) до 3,6 (были исследованы больные, ранее госпитализированные по поводу эпилепсии) [1, 7, 26]. Если исключить из расчетов сравнительного риска летальности смертельные исходы, являющиеся результатом скорее одного из причинных усло-

вий развития эпилепсии, лежащих в ее основе, чем самой эпилепсии (например опухоли мозга, черепно-мозговой травмы), исследования все же показывают, что сравнительный риск смерти у больных эпилепсией выше в несколько (от 2,9 до 3,2) раз, чем в популяции в целом [26, 35]. При эпилептическом статусе, даже при временно начатой интенсивной терапии, смертность достигает 10% у молодых и 50% у пожилых пациентов. Самой высокой является смертность у больных моложе 20 лет, а также у пациентов в течение первых двух лет после установления диагноза [35].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

Внезапная смерть при эпилепсии может быть определена как внезапное прекращение жизнедеятельности при отсутствии очевидных причин смерти (анатомических, токсикологических и др.). Этот феномен называется «синдромом неожиданной, внезапной смерти у больного эпилепсией» – sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) и занимает 2–17% среди всех причин смерти при данном заболевании [6]. Естественные причины смерти, такие как ишемическая болезнь сердца, тромбоэмболия легочной артерии и геморрагический инсульт, не включаются в понятие внезапной смерти при эпилепсии. Кроме того, непосредственные причины смерти при эпилепсии, такие как эпилептический статус, асфиксия, черепно-мозговая травма, также не должны быть включены в понятие SUDEP. Таким образом, понятие внезапной и неожиданной смерти при эпилепсии исключает любые естественные, случайные, суицидальные и другие понятные причины непредвиденной смерти. Синдром чаще развивается у мужчин в возрасте от 20 до 40 лет.

J. E. Leestma [20] предложил следующие критерии постановки диагноза синдрома неожиданной,

* Адрес для переписки: e-mail: mberseneva@yandex.ru

внезапной смерти у больного эпилепсией (SUDEP):

- пациент страдал эпилепсией;
- пациент умер вне приступа;
- смерть наступила внезапно, пациент умер в течение нескольких минут;
- смерть наступила неожиданно (пациент не страдал другими, непосредственно угрожающими жизни заболеваниями);
- смерть наступила не от травмы и не в результате несчастного случая;
- патологоанатомическое исследование не определило причину смерти.

Травмы, утопление, ожоги и другие несчастные случаи во время приступа должны быть исключены.

Окончательный диагноз SUDEP может быть поставлен только после проведения патологоанатомического исследования.

Историческая справка

Состояние, именуемое внезапной смертью при эпилепсии (SUDEP), было признано лишь в 1995 г. Такое состояние, пишет «The Guardian», приводит к припадку, от которого прекращается сердцебиение или работа легких; ежегодно в Великобритании от него умирают около 500 человек; наиболее часто оно встречается у мужчин в возрасте от 20 до 40 лет и может быть вызвано недостатком сна и стрессом. Установлено, что 8–17% смертей у больных эпилепсией наступает внезапно, без какой-либо видимой причины [6]. В целом причины развития данного состояния неизвестны.

Ранее в литературе встречались клинические случаи со смертельным исходом при эпилепсии [15, 18, 22, 41, 42, 49], в которых рассматривались все факторы риска внезапной смерти. В части из них [15, 22, 49] смерть больного связывали с развитием эпилептического статуса, удушья, асфиксии, однако в действительности смертельные случаи, возможно, были SUDEP. Интерес к этой проблеме наиболее остро встал при изучении противоэпилептических препаратов (ПЭП).

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВНЕЗАПНОЙ И НЕОЖИДАННОЙ СМЕРТИ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

Изучение распространенности внезапной смерти при эпилепсии представляет трудности из-за отсутствия единых критериев для диагностики этого состояния, различия в используемых методах и неоднородности популяций. В таблице приведена частота встречаемости SUDEP по данным различных авторов.

Все исследования были разделены на группы:

1. Случаи внезапной смерти, подтвержденные на аутопсии.

2. Случаи внезапной смерти, идентифицированные через протоколы испытаний противоэпилептических препаратов.

3. Случаи внезапной смерти, идентифицированные при клинических испытаниях противоэпилептических лекарств.

4. Случаи внезапной смерти, произошедшие в клиниках, госпиталях и других медицинских центрах, специализирующихся на лечении эпилепсии.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ

Несомненно, лица с неконтролируемой и плохо курабельной эпилепсией имеют более высокий риск развития SUDEP.

По данным ВОЗ, отсутствие должной информации об эпидемиологических характеристиках эпилепсии во многих странах обуславливает существенные недостатки организации медицинской помощи. Так, более 75% из 40 млн больных эпилепсией в мире не получают адекватного лечения [11, 14]. Согласно российскому анализу, около 63% зарегистрированных больных эпилепсией не получают рациональную противоэпилептическую терапию.

По опубликованным материалам МЗиСР РФ, в 2000 г. в России лечение потребовалось 305 769 пациентам с эпилепсией — 192 785 больным в возрасте от 15 лет и старше и 112 984 — в возрасте до 14 лет. Анализ эпидемиологических исследований [2, 48] показал, что существует значительная вероятность наличия в России гиподиагностики эпилепсии: от 145 до 664 тыс. человек не знают о своем заболевании, не обращаются за помощью к эпилептологам, их не диагностируют, не лечат, и они не попадают в статистическую отчетность МЗиСР РФ.

Частота встречаемости внезапной смерти при эпилепсии по данным разных авторов

Исследование, год	Частота встречаемости (на 10 тыс. чел.)
D. Ficker и соавт., 1998 [5]	0,35
P. Tennis и соавт., 1995 [41]	0,5–1,4
J. Leestma и соавт., 1989 [18]	0,9–2,7
T. Walczak и соавт., 2001 [46]	1,2
Y. Langan и соавт., 2000 [17]	1,5
L. Nilsson и соавт., 1999 [26]	1,5
L. Nashef и соавт., 1996 [23]	3,4
J. Leestma и соавт., 1997 [20]	3,5
E. Ronkainen и соавт., 2005 [29]	3,8
G. Lip и соавт., 1992 [21]	4,9
L. Nashef и соавт., 1995 [24]	5,9

Риск SUDEP был в 14 раз выше у больных с генерализованными приступами (с частотой как минимум один в 3 мес). Исследование, проведенное в трех центрах США [5], продемонстрировало корреляцию между наличием генерализованных приступов и повышением риска внезапной смерти. В этом же исследовании было показано, что наличие умственных нарушений и необходимость приема большого количества противоэpileптических лекарств являются факторами риска развития SUDEP. При этом частота генерализованных приступов не коррелирует с частотой SUDEP.

По данным J. E. Leesma и соавт., низкая концентрация в крови противоэpileптических препаратов — один из главных факторов риска внезапной смерти [18]. Только 10% больных эпилепсией, умерших в результате внезапной смерти, имели должную терапевтическую концентрацию препаратов в сыворотке крови. Кроме того, риск смерти был в 3,7 раза выше у лиц, страдавших эпилепсией и не контролировавших концентрацию ПЭП на протяжении двух лет, хотя более свежие исследования не показали подобных закономерностей. G. Lip и M. Brodie изучали концентрацию ПЭП в образцах волос у лиц с SUDEP, она была крайне изменчива [21].

В исследовании, проведенном T. Walczak в 2003 г., не подтвердилось, чтобы какой-то один препарат был связан с риском внезапной смерти. При этом подчеркивается, что более важным является не концентрация препарата в сыворотке крови, а число используемых для лечения ПЭП [45, 46].

Таким образом, очевидно: чем лучше лечение эпилепсии, тем ниже риск смерти.

Остается не ясным, является ли возраст фактором риска. Отмечается, что SUDEP чаще отмечается у молодых мужчин и в 5 раз чаще у лиц с ранним началом заболевания. Внезапная смерть среди пожилых людей в основном обусловлена сопутствующей патологией и поражением коронарных артерий.

СЕРДЕЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ SUDEP

Нарушения ритма сердца остаются главной причиной внезапной смерти в популяции, при эпилепсии аритмия — одна из ведущих причин внезапной смерти.

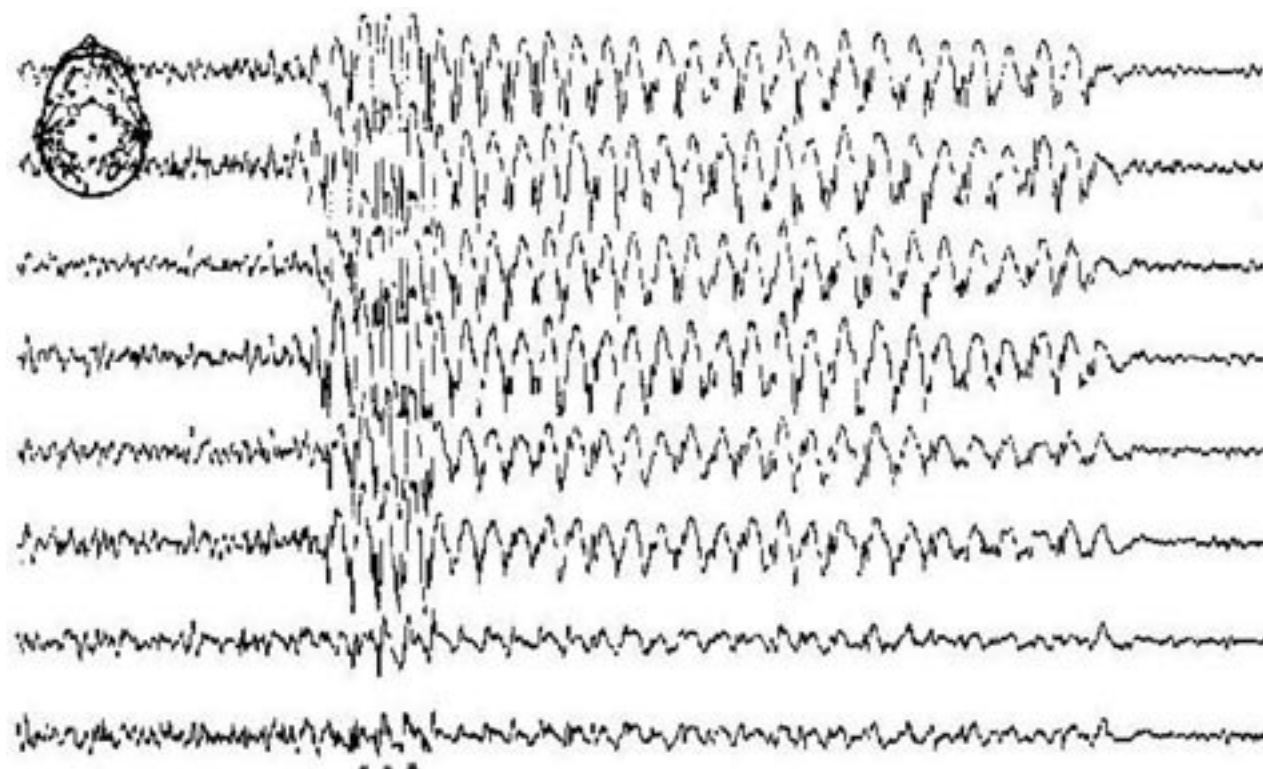
W. Penfield и T. Erikson в 1941 г. одними из первых продемонстрировали возможность возникновения эпизодов тахикардии при приступах эпилепсии. Позже различные авторы подтвердили, что эпилептические приступы сопровождаются нарушениями ритма сердца. Многие из этих изменений физиологичны и не приводят к смертельным осложнениям, однако некоторые из них явля-

ются потенциально опасными для жизни. По данным F. Rugg-Gunn и соавт. [30], увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) во время приступа отмечается у подавляющего большинства больных эпилепсией. При этом она нередко достигает нескольких сотен сокращений в минуту. Наряду с пароксизмальной тахикардией во время эпилептического приступа могут наблюдаться также фибрилляция предсердий, синусовая брадикардия, блокада проведения через атрио-вентрикулярное соединение, остановка синусового узла, изменения сегмента ST и зубца T [28, 29]. В последние годы получены доказательства того, что именно сердечная аритмия является наиболее вероятной причиной «внезапной необъяснимой» смерти больных эпилепсией [28, 29, 30]. По утверждению J. Duncan и соавт., «...внезапная неожиданная смерть при эпилепсии может быть следствием летальных неврогенных сердечных аритмий». Патофизиологические механизмы возникновения аритмий сердца при эпилепсии окончательно не установлены, но предполагается, что среди них ведущая роль принадлежит нарушениям вегетативной нервной системы и сочетанным мембранным сдвигам в структурах сердца и мозга.

Е. Ronkainen и соавт. изучали вариабельность сердечного ритма (BCP) при эпилепсии и доказали, что низкая BCP преимущественно в ночное время характерна для всех больных эпилепсией, при этом брадикардия может усугубляться некоторыми противоэpileптическими препаратами [29].

Для оценки наличия нарушений ритма сердца у больных эпилепсией проводилось одновременное длительное мониторирование ЭЭГ и ЭКГ. Особенно ценным дополнением к мониторингу ЭЭГ и ЭКГ может служить видеозапись ночного сна. ЭЭГ-мониторинг включал в себя регистрацию электроэнцефалографической картины, что позволяло определить наличие или отсутствие эпилептиформной активности во время сна, поскольку известно, что в ряде случаев выраженность эпилептиформной активности может варьировать в зависимости от определенных фаз и стадий сна (как правило нарастание эпилептиформной активности происходит в глубоких стадиях сна). Это особенно важно для тех пациентов, у которых стандартная энцефалография не выявляет никаких изменений (см. рисунок).

Кроме того, проводилось одновременное мониторирование ЭКГ по Холтеру с записью в 12 стандартных отведениях. При этом у большинства больных эпилепсией отмечались выраженные брадикардии и асистолии, которые требовали имплантации ЭКС приблизительно в 21% случаев. Однако только у 2,1% больных зарегистрированные



Генерализованная эпилептическая активность во время простого абсанса

приступы были связаны с брадикардией или асистолией [30].

Исследования, проведенные С. Keller и J. Williams [47], показали, что роль функциональной асимметрии полушарий в регуляции деятельности сердца обусловлена вовлечением в патологический процесс коры островка головного мозга, обладающей выраженной хронотропной организацией. При этом кора левого островка ответственна преимущественно за парасимпатические, а правого — за симпатические кардиоваскулярные влияния. Массивное повреждение коры левого полушария с вовлечением островка мозга часто влечет за собой развитие аритмий, которые в свою очередь могут стать причиной смерти больного.

S. J. Tavernor и соавт. посвятили свои исследования изучению изменения сегмента *ST* и удлинению интервала *Q-T* во время приступов эпилепсии [40]. Было установлено, что удлинение интервала *Q-T* отмечалось во всех случаях, где впоследствии развился SUDEP.

Северокорейские ученые изучали влияние противоэпилептических препаратов на продолжительность интервала *Q-T* на электрокардиограмме. Проведено исследование влияния монотерапии (топиромат, вальпроат натрия, карбамазепин) и комбинированного назначения противоэпилептических препаратов у 178 детей в возрасте от 1 мес до 18 лет. Установлено, что применение противоэпилептических средств не способствует удлинению

интервала *Q-T* на ЭКГ. Однако авторы подчеркивают, что необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Большой интерес у ученых вызывает изучение патологоанатомической картины больных, умерших от SUDEP [8]. При этом в одном проспективном исследовании было подчеркнуто, что фиброзные изменения в миокарде были обнаружены у 40% больных, умерших внезапно, против 6,6% из контрольной группы. Однако в последующем не было найдено подобных достоверных отличий.

В целом нарушения ритма и проводимости сердца у больных эпилепсией характеризуются большим разнообразием и выраженностью, что свидетельствует об определенной связи этих нарушений с наличием органических изменений в головном мозге. Однако определенные выводы сделать сложно, потому что синкопальные состояния, протекающие иногда с судорожным синдромом, могут развиваться в результате первичной сердечной аритмии, и судорожные припадки при эпилепсии сопровождаются аритмиями.

ВНЕСЕРДЕЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ SUDEP

По данным P. Schraeder [34], респираторный синдром взрослых часто развивается у больных с эпилептическим статусом, а остановка дыхания может произойти во время или сразу после генерализованных судорог и в свою очередь может

привести к развитию сердечных аритмий. Например, мониторинг видео-ЭЭГ зафиксировал у 20-летнего пациента апноэ после судорожного припадка, а при мониторе ЭКГ зарегистрирован нормальный сердечный ритм и отсутствие асистолии до тех пор, пока не развилось апноэ. После восстановления сознания пациента не было получено данных за ТЭЛА, отек легкого или обструкцию дыхательных путей [38]. Интересно, что у наблюдаемых в стационаре больных даже после остановки дыхания пульс оставался нормальным. Мониторинг видео-ЭЭГ позволил установить у 55% мониторируемых больных апноэ (более 10 с), связанное с эпилептическими приступами, при этом в 35% случаев сатурация падала ниже 85%. Самая длительная остановка дыхания составила 63 с, при этом сатурация снижалась до 55% [23, 24]. Кроме того, на вскрытии больных, страдавших эпилепсией, часто диагностируют отек легких [42].

Исследования, проведенные на животных, подтвердили вклад остановки дыхания в механизм развития внезапной смерти при эпилепсии. S. Johnston и соавт. [13, 14] при изучении овец обнаружили, что дыхательная гиповентиляция в подавляющем большинстве случаев предшествовала нарушениям ритма сердца. Подобные наблюдения были замечены и в экспериментах на мышах [44]. При этом подчеркивается, что серотонинэргические механизмы играют важную роль. Назначение ингибитора обратного захвата серотонина — флуоксетина приводило к значимому уменьшению частоты постэпилептической остановки дыхания [43], а после снижения в сыворотке крови мышей концентрации флуоксетина частота остановки дыхания во время генерализованного судорожного синдрома вновь увеличивалась. Антисеротонические препараты имели противоположный эффект на мышей.

ОБСУЖДЕНИЕ

При рассмотрении механизмов развития внезапной смерти при эпилепсии правильнее говорить о совокупности сердечных и внесердечных факторов, участвующих в SUDEP; вероятно, эпилептический очаг в головном мозге подавляет активность сердечного и дыхательного центров.

Опираясь на современный уровень знаний, мы, к сожалению, не можем установить достаточные профилактические меры, простые и надежные, которые привели бы к снижению смертности в этой группе больных. Несомненно одно: необходимо совершенствовать методы контроля эпилепсии, что включает разработку новых и улучшение имеющихся противоэпилептических препаратов, а также проведение разъяснительной работы с больными о необходимости контроля своего заболевания.

При неэффективности ПЭП больной должен быть направлен на хирургическое лечение [35]. Кроме того, большая часть исследователей считают, что возможность контролировать больных эпилепсией в ночное время может явиться значимой профилактической мерой [23, 24], так как смерть больного эпилепсией чаще происходит ночью, без свидетелей и без оказания своевременной помощи. У детей, родители которых тщательно следят за больным ребенком, регистрируются более низкие показатели SUDEP, что лишний раз доказывает необходимость контроля больного в ночные часы, когда эпилептический приступ может быть своевременно распознан, а фатальная остановка дыхания предотвращена. Доказано, что простое изменение положение тела больного, переворачивание его или просто поглаживание восстанавливает дыхание, вовремя проведенные ингаляции кислорода спасают жизнь, а нарушение трахеобронхиальной проходимости, асфиксия постельным бельем во время приступа (71% больных при SUDEP были найдены лежащими ничком) могут быть устранены вовремя оказанной помощью.

ВНЕЗАПНАЯ СМЕРТЬ ПРИ ДРУГИХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ

Внезапная смерть, ассоциированная с острыми неврологическими нарушениями, рассматривается как неврогенная смерть. Главным механизмом развития смерти в этих ситуациях является повышение внутричерепного давления. Расширение желудочков головного мозга, сопровождающееся повышением внутричерепного давления, называется «гипертензионно-гидроцефальным синдромом» и приводит к выраженной сердечно-сосудистой нестабильности. При этом довольно часто развиваются нарушения ритма сердца, проявляющиеся на ЭКГ изменениями зубца *T* («мозговые волны *T*»), удлинением интервала *Q–T* и волны *U*.

A. Nays и M. Diringier (2006 г.) исследовали уровень тропонина при неврогенных смертях. Повышенный уровень сердечного тропонина отмечался у больных, перенесших внутримозговое кровоизлияние, что часто ассоциировалось с высоким уровнем госпитальной летальности [12].

Вероятно, можно установить следующие связи: повышение внутричерепного давления приводит к внутричерепным кровоизлияниям, которые в свою очередь нарушают деятельность сердечно-сосудистой и дыхательной систем, проявляющиеся фатальными нарушениями ритма и остановкой дыхания.

Известно, что у больных с энцефалопатиями часто развиваются нарушения сердечной проводимости, приводящие к сердечной смерти [10, 32]. Например, АВ-блокада I степени — наиболее частое

нарушение проведения при миотонической дистрофии, а подчас и первый симптом заболевания.

Ф. Goodwin и Ф. Muntoni (2005 г.), изучавшие распространенность нарушений ритма сердца при мышечных дистрофиях с поражением скелетной мускулатуры, показали, что внезапная сердечная смерть развивается вследствие желудочковых нарушений ритма и увеличения интервала $Q-T$ [9, 10]. Метаболические заболевания миокарда, так называемые кардиомиопатии, обусловленные генетическими нарушениями, сопряжены с высоким риском смерти также из-за нарушения проводимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, внезапная смерть может развиваться в результате острой неврологической катастрофы, при этом сердечная недостаточность развивается вторично.

Огромный интерес представляет собой синдром внезапной смерти при эпилепсии, при которой сердечная патология очевидна, но при этом мало доказана. Внезапная неожиданная смерть на фоне относительного благополучия предполагает наиболее очевидной причиной развитие нарушений ритма сердца. Понимание и предотвращение развития SUDEP актуально и является целью многих проводимых мультицентровых исследований.

Работа выполнена при поддержке Федерального агентства по науке и инновациям Российской Федерации. Государственный контракт 02.512.11.2338 от 02.06.2009.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гехт, А. Б. Эпидемиологические и фармакоэкономические аспекты эпилепсии / А. Б. Гехт // Межд. конф. «Эпилепсия — медико-социальные аспекты, диагностика и лечение». XI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». — Москва, 22 апреля 2004 г.
2. Гузева, В. И. Медико-социальные аспекты детской эпилепсии / В. И. Гузева, А. А. Скоромец // Межд. конф. «Эпилепсия — медико-социальные аспекты, диагностика и лечение». XI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». — Москва, 22 апреля 2004 г.
3. Benassi, E. Carbamazepine and cardiac conduction disturbances / E. Benassi et al. // *Ann. Neurol.* — 1987. — Vol. 22. — P. 280–281.
4. Britton, J. The ictal bradycardia syndrome: localization and lateralization / J. Britton et al. // *Epilepsia.* — 2006. — Vol. 47. — P. 737–744.
5. Ficker, D. Population-based study of the incidence of sudden unexplained death in epilepsy / D. Ficker et al. // *Neurology.* — 1998. — Vol. 51. — P. 1270–1274.
6. Ficker, D. M. Sudden unexplained death and injury in epilepsy / D. M. Ficker // *Epilepsia.* — 2000. — Vol. 41. — P. S7–S12 (Suppl. 2).
7. Fisher, R. S. Reassessment: vagus nerve stimulation for epilepsy: a report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology / R. S. Fisher, A. Handforth // *Neurology.* — 1999. — Vol. 53. — P. 666.
8. Freytag, E. 294 medicolegal autopsies on epileptics / E. Freytag, R. Lindenberger // *Arch. Pathol.* — 1964. — Vol. 78. — P. 274–286.
9. Goodwin, F. C. Cardiac involvement in muscular dystrophies: molecular mechanisms / F. C. Goodwin, F. Muntoni // *Muscle Nerve.* — 2005. — Vol. 32, № 5. — P. 577–588.
10. Griggs, R. Cardiac conduction in myotonic dystrophy / R. Griggs et al. // *Amer. J. Med.* — 1975. — Vol. 59. — P. 37–42.
11. Hauser, W. A. Recent developments in the epidemiology of epilepsy / W. A. Hauser et al. // *Acta Neurologica Scandinavica.* — 1995. — Suppl. 162. — P. 17–21.
12. Hays, A. Elevated troponin levels are associated with higher mortality following intracerebral hemorrhage / A. Hays, M. Diringer // *Neurology.* — 2006. — Vol. 66. — P. 1330–1334.
13. Johnston, S. C. Central apnea and acute cardiac ischemia in a sheep model of epileptic sudden death / S. C. Johnston et al. // *Ann. Neurol.* — 1997. — Vol. 42, № 4. — P. 588–594.
14. Johnston, S. The role of hypoventilation in a sheep model of epileptic sudden death / S. Johnston et al. // *Ann. Neurol.* — 1995. — Vol. 37. — P. 531–537.
15. Krohn, E. Causes of death among epileptics / E. Krohn // *Epilepsia.* — 1963. — Vol. 4. — P. 315–321.
16. Langan, Y. Case-control study of SUDEP / Y. Langan, L. Nashef, J. W. Sander // *Neurology.* — 2005. — Vol. 64. — P. 1131–1133.
17. Langan, Y. Sudden unexpected death in epilepsy: a series of witnessed deaths / Y. Langan, L. Nashef, J. W. Sander // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2000. — Vol. 68, № 2. — P. 211–213.
18. Leestma, J. A prospective study on sudden unexpected death in epilepsy / J. Leestma et al. // *Ann. Neurol.* — 1989. — Vol. 26. — P. 195–203.
19. Leestma, J. Sudden unexpected death associated with seizures: a pathological review // *Epilepsy and sudden death*; eds C. Lathers, P. Schraeder. — New York: Marcel Dekker, Inc., 1990. — P. 61–88.
20. Leestma, J. E. Sudden unexplained death in epilepsy: observations from a large clinical development program / J. E. Leestma et al. // *Epilepsia.* — 1997. — Vol. 38, № 1. — P. 47–55.
21. Lip, G. Sudden death in epilepsy: an avoidable outcome? / G. Lip, M. J. Brodie // *R. Med. Soc. Med.* — 1992. — Vol. 85. — P. 609–611.
22. Munson, J. F. Deaths in epilepsy / J. F. Munson // *Med. Rec.* — 1910. — Vol. 77. — P. 58–62.
23. Nashef, L. Apnoea and bradycardia during epileptic seizures: relation to sudden death in epilepsy / L. Nashef et al. // *Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1996. — Vol. 60. — P. 297–300.
24. Nashef, L. Sudden death in epilepsy: a study of incidence in a young cohort with epilepsy and learning difficulty / L. Nashef et al. // *Epilepsia.* — 1995. — Vol. 36, № 12. — P. 1187–1194.
25. Nilsson, L. Antiepileptic drug therapy and its management in sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study / L. Nilsson et al. // *Epilepsia.* — 2001. — Vol. 42, № 5. — P. 667–673.
26. Nilsson, L. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study / L. Nilsson et al. // *Lancet.* — 1999. — Vol. 353. — P. 888–893.
27. Opeskin, K. Does cardiac conduction pathology contribute to sudden unexpected death in epilepsy? / K. Opeskin, A. Thomas, S. F. Berkovic // *Epilepsy Res.* — 2000. — Vol. 40, № 1. — P. 17–24.
28. Reeves, A. The ictal bradycardia syndrome / A. Reeves et al. // *Epilepsia.* — 1996. — Vol. 37. — P. 983–987.
29. Ronkainen, E. Suppressed circadian heart rate dynamics in temporal lobe epilepsy / E. Ronkainen et al. // *Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2005. — Vol. 66, № 10. — P. 1382–1386.
30. Rugg-Gunn, F. Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study / F. Rugg-Gunn et al. // *Lancet.* — 2004. — Vol. 364, № 9452. — P. 2212–2219.
31. Sander, J. W. A. S. Epidemiology of the epilepsies / J. W. A. S. Sander, S. D. Shorvon // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1996. — Vol. 61. — P. 433–443.
32. Santorelli, F. M. Novel mutation in the mitochondrial DNA tRNA glycine gene associated with sudden unexpected death / F. M. Santorelli et al. // *Pediatr. Neurol.* — 1996. — Vol. 15, № 2. — P. 145–149.
33. Schraeder, P. Adult respiratory distress syndrome (ARDS) associated with nonconvulsive status epilepticus / P. Schraeder // *Epilepsia.* — 1987. — Vol. 28. — P. 605.
34. Schraeder, P. A nationwide survey of coroners and medical examiners on documentation of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP): extent of autopsy performance / P. Schraeder et al. // *Neurology.* — 2003. — № 60. — P. A278 (Suppl. 1).

35. *Shackleton, D. P.* Mortality in patients with epilepsy: 40 years of follow up in a Dutch cohort study / D. P. Shackleton // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1999. — Vol. 66. — P. 636.
36. *Shanahan, W.* Acute pulmonary edema as a complication of epileptic seizures / W. Shanahan // NY Med. — 1908. — Vol. 54. — P. 54–56.
37. *Shen, W.* Sudden unexpected nontraumatic death in 54 young adults: a 30-year population-based study / W. Shen et al. // Amer. J. Cardiol. — 1995. — Vol. 25. — P. 699–704.
38. *So, E.* Postictal central apnea as a cause of SUDEP: evidence from a near-SUDEP incident / E. So, M. Sam, T. Lagerlund // Epilepsia. — 2000. — Vol. 41. — P. 1494–1497.
39. *Sperling, M.* Seizure control and mortality in epilepsy / M. Sperling et al. // Ann. Neurol. — 1999. — Vol. 46. — P. 45–50.
40. *Tavernor, S. J.* Electrocardiograph QT lengthening associated with epileptiform EEG discharges — a role in sudden unexpected death in epilepsy? / S. J. Tavernor et al. // Seizure. — 1996. — Vol. 5, № 1. — P. 79–83.
41. *Tennis, P.* Cohort study of incidence of sudden unexplained death in persons with seizure disorder treated with antiepileptic drugs in Saskatchewan, Canada / P. Tennis et al. // Epilepsia. — 1995. — Vol. 36, № 1. — P. 29–36.
42. *Terrence, C. F. Jr.* Unexpected, unexplained death in epileptic patients / C. F. Terrence Jr., H. M. Wisotzkey, J. A. Perper // Neurology. — 1975. — Vol. 25, № 6. — P. 594–598.
43. *Tupal, S.* Evidence supporting a role of serotonin in modulation of sudden death induced by seizures in DBA/2 mice / S. Tupal, C. Faingold // Epilepsia. — 2006. — Vol. 47. — P. 21–26.
44. *Venit, E.* Oxygenation prevents sudden death in seizure-prone mice / E. Venit, B. Shepard, T. Seyfried // Epilepsia. — 2004. — Vol. 45. — P. 993–996.
45. *Walczak, T.* Do antiepileptic drugs play a role in sudden unexpected death in epilepsy? / T. Walczak // Drug Safety. — 2003. — Vol. 6, № 10. — P. 673–683.
46. *Walczak, T.* Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy / T. Walczak et al. // Neurology. — 2001. — Vol. 56. — P. 519–525.
47. *Williams, J.* Variability of antiepileptic medication taking behaviour in sudden unexplained death in epilepsy: hair analysis at autopsy / J. Williams et al. // Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2006. — Vol. 77, № 4. — P. 481–484.
48. *Zarrelli, M. M.* Incidence of epileptic syndromes in Rochester, Minnesota: 1980–1984 / M. M. Zarrelli, E. Beghi, W. A. Rocca, W. A. Hauser // Epilepsia. — 1999. — Vol. 40. — P. 1708–1714.
49. *Zielinski, J. J.* Epilepsy and mortality rate and cause of death / J. J. Zielinski // Epilepsia. — 1974. — Vol. 15, № 2. — P. 191–201.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

УДК 616.12-036.886:616.12-008.318

МИКРОВОЛЬТНАЯ АЛЬТЕРНАЦИЯ Т-ВОЛНЫ: МЕХАНИЗМЫ И ПРИМЕНЕНИЕ КАК ПРЕДИКТОРА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

О. Л. Бокерия*, В. А. Базаев, М. К. Санакоев

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. — академик РАМН Л. А. Бокерия)
РАМН, Москва

Ежегодно в США более 300 000 человек погибают от внезапной сердечной смерти (ВСС) вследствие сердечно-сосудистой патологии [14]. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора (КД) является методом выбора при лечении данной категории пациентов и способна существенно снизить вероятность летального исхода [1]. Несмотря на то что имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов при сложных желудочковых аритмиях позволяет успешно предотвратить внезапную сердечную смерть, достаточно сложно осуществить отбор пациентов из общей популяции, для которых ИКД является наиболее оптимальным методом лечения [3].

В недавно проведенных исследованиях единственным критерием для селекции пациентов на имплантацию КД с целью первичной профилактики ВСС считалось уменьшение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [2, 3]. Фракция выброса

левого желудочка, являющаяся мерой сократимости миокарда, плохо отражает электрический субстрат, лежащий в основе внезапной сердечной смерти (ВСС) [40]. По данным ранее проведенных исследований, в которых за основу анализа брался только один критерий — ФВ ЛЖ, снижение абсолютного риска смерти после имплантации КД составило примерно 2,5% в год, а частота успешного лечения с помощью имплантируемых устройств — 5–7% в год. Согласно существующей парадигме стратификации риска для ВСС необходимо имплантировать 15–20 кардиовертеров-дефибрилляторов для спасения только одной жизни. Поэтому актуальной становится разработка более точных и надежных тестов, которые могли бы усовершенствовать критерии стратификации риска для ВСС. Использование теста микровольтной альтернации Т-волны (МАТВ) в качестве метода стратификации риска ВСС позволяет лучше всего выявить

* Адрес для переписки: e-mail: obockeria@mail.ru