

ГЕНЕАЛОГІЯ В ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ

Орос М.М.

Інститут мозку, Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна

Ключові слова: епілепсія, генеалогія, генетика

Вступ: поширеність епілепсії в світі складає 0,5-0,9% в залежності від регіону. Майже 40% хворих складають пацієнти із ідіопатичною формою епілепсії, при якій генетичні фактори відіграють важливе, а інколи й основне значення [3]. Часто спостерігаються різні хворі за фенотипом, але із однаковими неврологічними розладами, які мають єдину генетичну природу. Зокрема це стосується таких захворювань – абсансна дитяча епілепсія, ювенільна міоклонічна епілепсія, роландична епілепсія, фебрильні судоми [2]. Відповідно до узагальнених літературних даних 8,9–68% хворих на роландичну епілепсію мають родичів, які страждають на епілепсію або мали судомні напади в анамнезі, і до 30% – мають родичів, у яких на ЕЕГ спостерігаються роландичні спайки при відсутності нападів. Часто та виявлення спайків у сибсів пробандів та дітей родичів, які страждають на РЕ – 25–36% (в популяції здорового населення 1,4–5%) [1]. Ідіопатичні генералізовані епілепсії є генетично детермінованими. Різні клінічні форми успадковуються різними шляхами, як моногенними так і полігенними, але найменш ймовірно, що вони мають мультифакторну етіологію [4]. Встановлено зв'язок певного локуса генів із конкретним типом епілепсії (ідіопатичної). Конкордантність для монозиготних близнюків складає 75%, що підтверджує важливе значення спадковості [5]. Всі ці захворювання поєднує наявність генної мутації, що викликає каналопатію, або без такої.

Саме патологія іонних каналів є одним із пускових механізмів розвитку першого епілептичного нападу, а в подальшому і джерелом виникнення епілептогенезу та часто може бути основою появи фармакорезистентності у цих хворих (див. рис. 1).

Вольтаж залежні іонні канали в нормі та при мутації, яка сприяє зниженню порогу деполяризації та виникненню епілептичного нападу.

На сьогоднішній день відомо 27 генних мутацій, які спричиняють епілептичні напади. Кожна каналопатія викликана мутацією певного локуса гена (в основному в 15 хромосомі), та є причиною виникнення певної форми епілепсії (дивись рис. 2).

Причому потрібно зауважити, що дані мутації успадковуються, тому вивчення генеалогічного дерева пацієн-

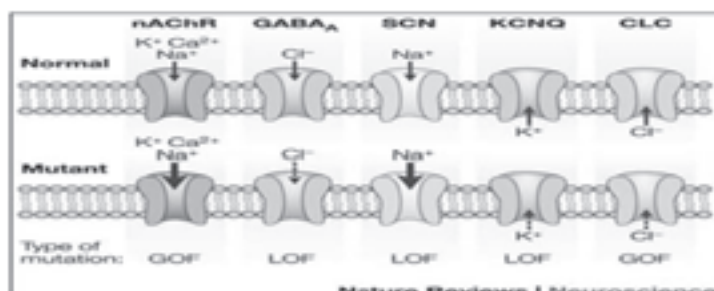


Рис. 1



Рис. 2

та із епілептичним нападом є дуже важливим для встановлення діагнозу та вибору тактики лікування. За даними Robinson R. et al. [6], майже 40–50% всіх хворих на епілепсію мають генетичні розлади, які можна встановити і з часом лікувати. Особливо важливо є своєчасно встановити діагноз епілепсії та призначити адекватне лікування. Враховуючи генетичні аспекти виникнення епілепсії, які наведені вище, актуальним стає питання вивчення генеалогії пацієнта із епілептичними нападами.

Мета дослідження: вивчити генеалогію пацієнтів із епілепсією та встановити частоту епілепсії у родичів пробандів.

Методи та матеріали: нами було опитано та проаналізовано анамнез 309 хворих на епілепсію. Опитування хворих ставило за мету виявити наявність епілепсії у родичів пробанда до третього покоління. Збір анамнезу складався із 3 етапів. Перший етап – опитування хворого та детальний збір анамнезу під час якого ставився акцент на наявність епілепсії у родичів пробанда. Другий етап включав повторне опитування пробанда та обов'язково індивідуальне опитування його родичів. Третій етап – це повторне опитування пробанда та, по можливості, опитування його знайомих та колег. Досліджувана група включала 183 чоловіків та 126 жінок, віком від 5 до 62 років. Всі пацієнти хворіли на епілепсію не менше трьох років та мали неодноразово підтверджений діагноз епілепсії. Всі пацієнти були розподілені за діагнозом на три групи – хворі із криптогенною, симптоматичною та ідіопатичною епілепсією. Результати даного розподілу наведені на діаграмі 1.

Результати та їх обговорення: протягом збору анамнезу у 309 хворих із епілепсією було проведено аналіз наявності даної патології у 3903 сибсів. Було встановлено, що у 121 пацієнта із епілепсією були родичі, які хворіли на дану патологію в тій чи іншій її формі (див діаграму 2).

Отже, майже 40% пацієнтів із епілепсією мають родичів, які також страждають або страждали даною патологією. Наявність сімейного анамнезу в такій великій кількості пацієнтів підтверджує важливу роль генетики у виникненні та розвитку епілепсії.

Врахування генеалогії пацієнта сприяє своєчасному встановленню правильного діагнозу у пацієнтів із епілептичними нападами в анамнезі. Ми для кожного із обстежуваних пацієнтів створили генеалогічне дерево, де було чітко зафіксовано всіх сибсів і показано тих, які страждали на епілепсію (дивись рисунок 3).

Хвора Ж., 23 р., жінка, яка із 16 років мала генералізовані тоніко-клонічні напади (ГТКН) під час сну.

Її сестра, 20 р., мала ГТКН під час сну із 15 років, у ранньому дитинстві (у віці 1 місяць) мала фебрильні судоми.

Двоюродний брат мав ГТКН із 24 років.

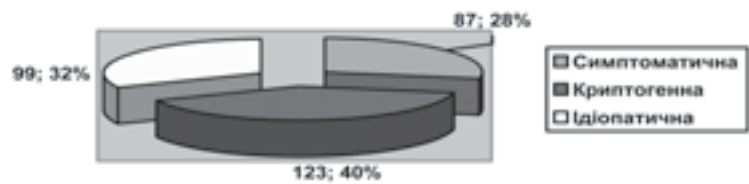
Тітка сестер, 55 р., після повторного опитування, згадала про міоклонічні напади із 18 до 21 року.

Бабка пробандів, 85 р., мала рідкі ГТКН із 23 років, приймає фінлепсін періодично.

Прабабка, із розповідей подруги сім'ї, мала судомні напади під час життя.

Діаграма 1

Розподіл хворих за типом епілепсії



Діаграма 2

Аналіз частоти епілепсії у сибсів пацієнтів із даною патологією

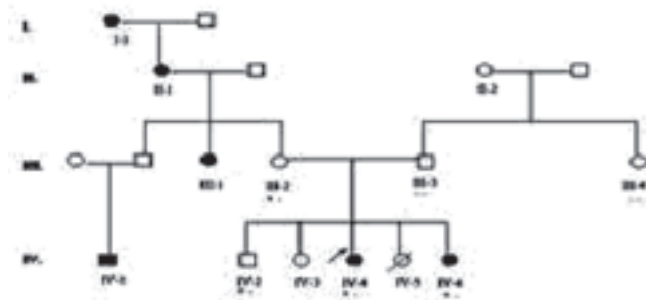
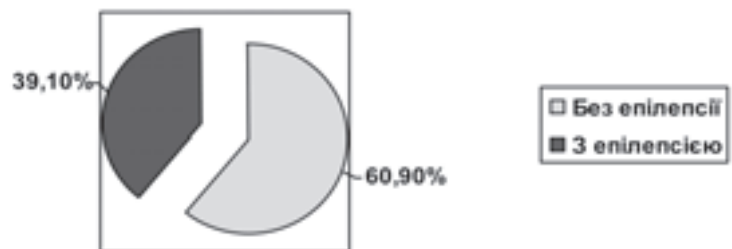


Рис. 3. Генеалогічне дерево хворої Ж.23 р.

Мама сестер із 26 років має важку форму мігрені (добре діє топірамат).

Нами було проаналізовано наявність сибсів хворих на епілепсію в залежності від форми епілепсії на яку хворіли пробанди. Як і очікували найбільша частота епілепсії у сибсів тих пробандів, які мали ідіопатичну форму епілепсії. На сучасному етапі це підтверджується роботами цілого ряду дослідників [7,8,9,10].

Ми провели розподіл всіх хворих на три групи в залежності від форми епілепсії: криптогенна, симптоматична та ідіопатична форма епілепсії і провели визначення кількості пробандів які мають сибсів із епілепсією в кожній групі. Результати наведено на діаграмі 3.

Аналізуючи діаграму 3 ми підтверджуємо, що у хворих із ідіопатичною формою епілепсії найчастіше зустрічалися родичі із даною патологією – у 60 пацієнтів із 99 обстежуваних у даній групі, що становило 60,6%. У групі із криптогенною формою епілепсії, явище успадкування даної патології зустрічалось рідше – у 45 пацієнтів із 123 обстежуваних у цій групі, що становило 36,5%. Найменша частота успадкування епілепсії виявлена у групі хво-

рих на симптоматичну форму епілепсії – 16 пацієнтів із 87 обстежуваних у цій групі, що становило 18,4%.

Треба відмітити, що для встановлення генеалогічного дерева хворого на епілепсію та виявлення в ньому родичів, що хворіли або хворіють на дану патологію ми проводили неодноразове опитування як самого пробанда, так і його батьків, як разом так і окремо, що давало досить високий результат. В шести випадках дані про наявність епілепсії у сибсів даного пробанда нам надали знайомі та друзі пацієнта. Етапи опитування пацієнта, його родичів та знайомих наведені на діаграмі 4.

Висновок: детальне вивчення анамнезу, відтворення генеалогічного дерева та встановлення родичів, які хворіли або хворіють на епілепсію можливе у більшості пацієнтів, що звертаються до лікаря із даною патологією. Генеалогічне дослідження має важливе значення для встановлення діагнозу у хворих із рідкими епілептичними нападами, які не підтверджені на ЕЕГ, а також має слугувати методом відбору хворих для проведення генетичних обстежень. Ця робота є фрагментом НДР “Діагностика, лікування та прогнозування розвитку симптоматичної епілепсії у пацієнтів із неврологічними захворюваннями” № 0104U010447, кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії медичного факультету УжНУ.

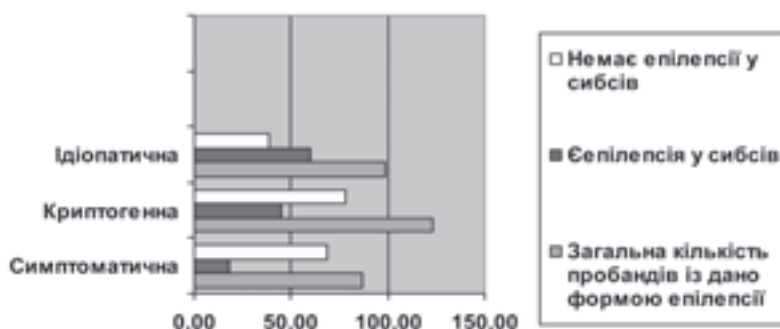
Пропонуємо використовувати вивчення генеалогічного дерева хворих із підозрою на епілепсію, що дає змогу своєчасно встановити діагноз та вибрати адекватну тактику лікування у даного пацієнта.

Рецензент: д.мед.н., професор Напреско О.К.

ЛІТЕРАТУРА:

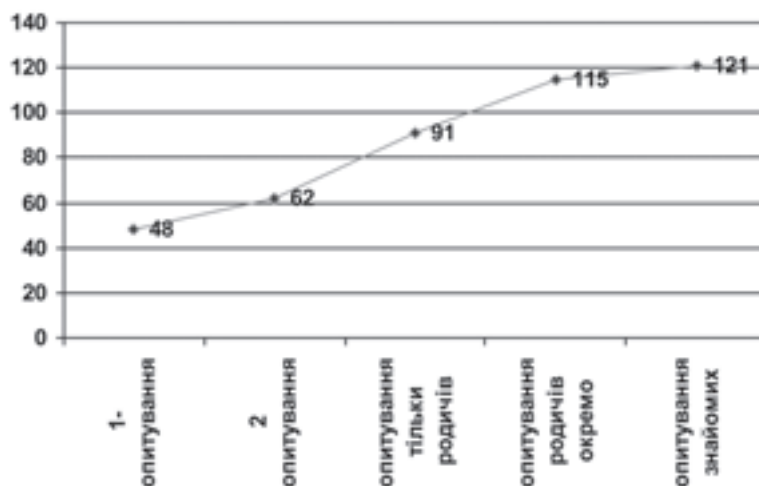
1. Cecz G. Glutamate receptors and learning and memory/ Cecz G.//NATURE GENETICS . – 2010-11-04 00:45:50.
2. Nakken KO, Magnusson A, Steinlein O. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: An electroclinical study of a Norwegian family with ten affected family members. *Epilepsia* 1999; 40(1): 88- 92.
3. Steinlein OK. New insights into the molecular mechanism underlying idiopathic generalized epilepsies. *Clinical genetics* 1998; 54(3): 169- 175.
4. Greenberg DA, Durner M, Delgado-Escueta A: Evidence for multiple gene loci in the expression of the common generalized epilepsies. *Neurol* 42:56-62, 1992 (suppl 5)39.
5. Durner M. Genomic scan of idiopathic generalized epilepsy: Evidence for major susceptibility genes and

Розподіл хворих в залежності від форми епілепсії та кількість пробандів, що мають сибсів із даною формою епілепсії



Діаграма 4.

Етапи збору анамнезу та виявлення родичів із епілепсією у пробандів при проведенні дослідження



modifying genes influencing seizure type/ Durner M, Keddache MA, Tomasini L. et al// *Ann Neurol.* – 2001. – 49:328-335.

6. Robinson R, Gardner M. Genetics of childhood epilepsy/ Robinson R, Gardner M.// *Arch Dis Child.* – 2009. – 82:121-125

7. Doose H. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. Paris 1992; 103- 114.

8. Gardiner RM. Genetic basis of human epilepsies. *Epilepsy Research* 1999; 36(2- 3): 91-95

9. Chantal Depondt. Pharmacogenetics in Epilepsy Treatment: Sense or Nonsense? / Chantal Depondt// *Personalized Medicine.* – 2008. -5(2):123-131.

10. Durner M, Keddache MA, Tomasini L. et al: Genomic scan of idiopathic generalized epilepsy: Evidence for major susceptibility genes and modifying genes influencing seizure type. *Ann Neurol* 49:328-335, 2001

ГЕНЕАЛОГИЯ БОЛЬНЫХ НА ЭПИЛЕПСИЮ

*Орос М.М.**Институт мозга, Ужгородский Национальный университет, г. Ужгород*

Резюме. Был проведен анализ генеалогического древа у 309 пациентов из эпилепсией, для этого было обработано анамнез жизни 3901 сибса обследованных пробандов. Согласно результатов исследования – 39.1% обследованных пациентов имели родственников, что болели на эпилепсию. Поэтому, детальное изучение анамнеза, воспроизведение генеалогического древа и установка родственников, которые болели или болеют эпилепсией важно у большинства пациентов, обращающихся к врачу с данной патологией. Генеалогическое исследование имеет большое значение для установления диагноза у больных с редкими эпилептическими припадками, которые не подтверждены ЭЭГ, а также является методом отбора больных для проведения генетических исследований.

Ключевые слова: эпилепсия, генеалогия, генетика.

GENEALOGY OF PATIENTS WITH EPILEPSY

*Oros M.M.**Uzhgorod National University, Institute for the Brain*

Summary. Analysis was conducted in the family tree of 309 patients with epilepsy, this was handled life history of 3901 sibs of probands tested. According to the results of the study 39.1% of surveyed patients had relatives that were ill for epilepsy. Therefore, a detailed study of the history play a family tree and plant relatives who were ill or suffer from epilepsy, possibly the majority of patients seeking medical attention with this pathology. Genealogical research is essential to establish the diagnosis in patients with infrequent seizures that are not supported by the EEG, as well as serve as a method to select patients for genetic studies.

Keywords: epilepsy, genealogy, genetics