

УДК 616.853-053.2-056.7:616-073.97:001.8

Д.В. Третьяков

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков

ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕКТРОГЕНЕЗА У БЛИЖАЙШИХ РОДСТВЕННИКОВ ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ЭПИЛЕПСИЯМИ, С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ВОЗНИКНОВЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ

На основании изучения особенностей электрогенеза у детей с эпилепсиями, их родителей и родных сибсов, а также оценки меры информативности электроэнцефалографических показателей у ближайших родственников было определено, что такие эпилептиформные ЭЭГ-феномены, как доминирующий альфа-ритм амплитудой до 150 мкВ, отмечались чаще у родителей детей с эпилепсиями, а генерализованные и негенерализованные спайк-волны, фотопароксизмальные реакции, затылочный дельта-ритм 3–4 Гц и ритмические потенциалы 2–4 Гц во время гипервентиляции – у родных сибсов больных пробандов. Патологические изменения ЭЭГ-картины у сибсов отмечаются в 2 раза чаще, чем у родителей детей с эпилепсиями. Таким образом, ЭЭГ-показатели сибсов пробандов с эпилепсиями являются более информативными с точки зрения возникновения эпилепсий, чем данные ЭЭГ родителей.

Ключевые слова: эпилепсия, дети, изменения электрогенеза, сибсы.

Благодаря широкому и многоплановому изучению эпилепсий с привлечением современных эпидемиологических, генетических, нейрофизиологических, биохимических методов доказано, что на возникновение данной патологии влияет как генетическая предрасположенность, так и различные экзогенные факторы, однако роль каждого из этих факторов в эпилептогенезе не доказана.

Многие авторы, проводя нейрофизиологические исследования, изучая электрогенез как у здоровых лиц, так и у здоровых родственников больных эпилепсиями, пытались выделить наиболее значимые ЭЭГ-паттерны, свидетельствующие о повышенном риске развития эпилепсий [1–4].

Так, еще в 40-х годах была обнаружена эпилептиформная активность у 0,9 % обследованных здоровых взрослых. Аналогичные данные были выявлены у 3 % обследованных. Позднее у 9 % здоровых взрослых фиксировали «скрытые эпилептические нарушения». Lennox et al. выявили эпилептиформную активность у 2,6 % обследованных [3, 5]. G. Cavazzuti проводил ЭЭГ-исследование у 3726 детей при условии отсутствия у них каких-либо неврологических нарушений и эпилептических припадков. В результате эпилептиформная активность была обнаружена им в 131 случае (3,54 %). При этом такие патологические

ЭЭГ-паттерны, как генерализованные спайк-волны, отмечались у 41 ребенка (1,1 %), височные спайки – у 77 (2,1 %), затылочные – у 2 (0,1 %) и билатеральные спайки – у 11 (0,3 %) детей [6].

Клиническая значимость пароксизмальных ЭЭГ-феноменов обсуждалась и авторами исследований [7–10]. В качестве наиболее характерного примера приводится паттерн спаек центрально-средневисочной и теменной локализации, который, по утверждению исследователей, сопровождается приступами у 50–70 % детей в возрасте от 3 до 12 лет. При наличии затылочных спаек в возрасте 3–5 лет приступы возникают несколько реже. Массовые исследования в детском возрасте также проводили авторы исследований [3, 6, 11].

Популяционная частота и специфичность эпилептиформной активности у здоровых детей на примере школьников были исследованы Y. Okubo et al. [12]. Ученые также предоставили данные о возможной генетической предрасположенности к эпилепсии при наличии генерализованной эпиактивности у сибсов, а Lennox при обследовании больных эпилепсиями и их клинически здоровых родственников показал наследственную природу генерализованных спаек-волн у лиц, страдающих абсансами и генерализованными тонико-клоническими припадками [4].

© Д.В. Третьяков, 2015

В то же время показатели ЭЭГ у здоровых родителей детей, страдающих эпилептическими припадками, разноречивы, полностью отсутствует сравнительный анализ показателей электрогенеза родителей и sibсов пробандов с эпилепсиями с точки зрения информативности в пользу генетической предрасположенности к возникновению заболевания [14].

Целью данного исследования было изучение структуры и роли различных этиологических факторов в возникновении и течении эпилепсий у детей разного возраста, изучение ЭЭГ-особенностей данных пациентов, их родителей и родных sibсов.

Одной из задач исследования было не только установление особенностей ЭЭГ-картины у детей с эпилепсиями и их ближайших родственников, а и оценка меры информативности ЭЭГ-показателей у ближайших родственников (родителей и родных братьев и сестер пробандов).

В работе использовали методы: клико-неврологический (изучали характер эпилептических припадков, возраст дебюта заболевания, факторы риска, провоцирующие эпилептические припадки, результаты противосудорожной терапии и ее эффективность), генеалогический (изучали родословные каждого пробанда на глубину четырех поколений, медицинскую документацию родителей, sibсов и отдаленных родственников обследуемых детей), нейрофизиологический (ЭЭГ-обследование с помощью 16-канального электроэнцефалографа фирмы «DX-Комплексы» (Украина); запись электроэнцефалограммы проводилась не менее 15 мин, в ее структуру входили такие функциональные нагрузки, как гипервентиляция, фотостимуляция с частотами 6, 9 и 12 Гц, при необходимости проводилась запись ЭЭГ после депривации ночного сна).

С помощью компьютерной обработки выявляли ЭЭГ-паттерны – индикаторы склонности к эпилепсии: спайк-волны, фотопароксизмальные реакции и высокую генерализованную медленноволновую активность. Данные ЭЭГ-исследований родителей, больных детей, их sibсов сравнивали с результатами ЭЭГ-обследований детей и их родителей из контрольной группы.

Было обследовано 70 родных sibсов детей с эпилепсиями, 16 (22,86 %) из которых были родственниками пробандов с идиопатической, 47 (67,14 %) с симптоматической и 7 (10,00 %) с криптогенной формами заболевания. Из 172 семей, вошедших в исследование, для оценки ЭЭГ-показателей у

взрослых было отобрано 108 (62,79 %). Это были семьи, в которых у родителей не было эпилептических припадков и исследование удалось провести обоим родителям.

Для сравнительной оценки была обследована группа из 100 детей, у которых ни на момент проведения исследования, ни ранее не отмечалось эпилептических припадков. Для сравнительной оценки среди родителей была взята 61 (61,00 %) семья, отобранная по таким же критериям, как и семьи в основной группе.

В зависимости от формы эпилепсии, которой страдают дети основной группы, количество семей распределилось следующим образом: 73 семьи – родители детей из группы симптоматических эпилепсий (67,59 %) – 1-я подгруппа; 17 (15,74 %) и 18 (16,67 %) семей – где были дети с идиопатическими и криптогенными формами заболевания – 2-я и 3-я подгруппы соответственно.

Результаты. Анализ полученных результатов ЭЭГ-исследований свидетельствует об отсутствии резко выраженных отличий между патологическими формами ЭЭГ-активности в разных группах взрослых из семей пробандов основной группы, табл. 1.

На энцефалограмме родителей пробандов с эпилепсиями описанные в литературе ЭЭГ-паттерны, расцениваемые как индикаторы наследственной предрасположенности к эпилепсиям (генерализованные и негенерализованные спайк-волны), были зафиксированы с небольшой частотой. В то же время острый гиперсинхронный альфа-ритм до 150 мкВ, который относится к условно-патологической форме активности у взрослых, был зафиксирован чаще в семьях пробандов с идиопатическими эпилепсиями ($p < 0,05$), а общемозговые диффузные изменения различной степени выраженности преобладали по частоте у родителей детей с симптоматическими и криптогенными формами заболевания ($p < 0,05$).

Распространенность описанных ЭЭГ-показателей у отцов и матерей в семьях детей контрольной группы была следующей: доминирующий альфа-ритм до 150 мкВ был зафиксирован хотя бы у одного из родителей в 11 семьях (18,03 %), пароксизмальная активность выраженного характера – в 9 (14,75 %) случаях и выраженные диффузные общемозговые нарушения – в 3 (4,92 %).

Значимых различий ЭЭГ-показателей родителей детей основной и контрольной групп не выявлено. Исключением являлось лишь преобладание доминирующего альфа-

Таблиця 1. ЭЭГ-показатели родителей в семьях детей с эпилепсиями в зависимости от формы заболевания

ЭЭГ-показатели	Семьи детей основной группы, абс. ч. (%)		
	1-я подгруппа (n=73)	2-я подгруппа (n=17)	3-я подгруппа (n=18)
Пароксизмальная активность выраженного характера (в т. ч. эпилептического)	9 (12,33)	3 (17,65)	2 (11,11)
Доминирующий альфа-ритм амплитудой до 150 мкВ	21 (28,77)	9 (52,94 ^{*1,3})	3 (16,67)
Доминирующий заостренный высокий альфа-ритм выше 150 мкВ	11 (15,07)	4 (23,53)	2 (11,11)
Общемозговые изменения умеренного характера	16 (21,92)	2 (11,76)	4 (22,22)
Выраженные диффузные общемозговые изменения	25 (34,25 ^{*2})	2 (11,76)	8 (44,44 ^{*2})

Примечания: 1. 1-я группа – родители детей с симптоматическими эпилепсиями; 2-я – с идиопатическими; 3-я – с криптогенными эпилепсиями.

2. * $p < 0,05$.

ритма амплитудой до 150 мкВ у родителей детей основной группы ($p < 0,05$), табл. 2.

Результаты исследований родных братьев и сестер детей основной группы показали, что среди sibсов пробандов с эпилепсиями чаще всего наблюдались схожие между собой по характеристике и являющиеся единым ЭЭГ-феноменом затылочный дельта-ритм 3 – 4 Гц и ритмические потенциалы 2 – 4 Гц во время

ность на ЭЭГ и умеренные диффузные общемозговые нарушения в 23 (32,86 %) и 35 (50,00 %) случаях соответственно.

В зависимости от формы эпилепсии у пробандов основной группы их sibсы также были распределены на подгруппы: 1-я – sibсы детей с симптоматическими эпилепсиями, 2-я – с идиопатическими и 3-я – с криптогенными эпилепсиями (табл. 3).

Таблиця 2. Сравнительная характеристика ЭЭГ-показателей родителей в семьях детей основной и контрольной групп

ЭЭГ-показатели	Родители детей, абс. ч. (%)		ДК	МИ
	основной группы (n=108)	группы контроля (n=61)		
Пароксизмальная активность выраженного характера (в т. ч. эпилептического)	14 (12,96)	9 (14,75)	-0,56	0,01
Доминирующий альфа-ритм амплитудой до 150 мкВ	32 (29,63 [*])	11 (18,03)	2,16	0,13
Доминирующий заостренный высокий альфа-ритм выше 150 мкВ	20 (18,52)	15 (24,59)	-1,23	0,04
Общемозговые изменения умеренного характера	22 (20,37)	15 (24,59)	-0,82	0,02
Выраженные диффузные общемозговые изменения	11 (10,19)	3 (4,92)	3,16	0,08

Примечания: 1. ДК – диагностический коэффициент; МИ – мера информативности.

2. * $p < 0,05$.

гипервентиляции – 36 – 51,43 % случаев. Такие значимые проявления активности головного мозга, как генерализованные и негенерализованные спайк-волны, были зафиксированы у 8 (11,43 %) детей, фотопароксизмальные реакции – у 7 (10,00 %) и высокая генерализованная медленноволновая активность – у 6 (8,57 %) из всех обследованных sibсов пробандов основной группы. Выраженные диффузные общемозговые изменения на фоновой кривой были зафиксированы в 5 (7,14 %), а негрубая пароксизмальная актив-

Такие патологические ЭЭГ-паттерны, как генерализованные и негенерализованные спайк-волны, а также фотопароксизмальные реакции чаще отмечались у sibсов скорее с идиопатическими, чем с симптоматическими формами заболевания ($p < 0,01$). Эти же показатели ЭЭГ у sibсов пробандов с криптогенной эпилепсией не отмечались вовсе. Затылочный дельта-ритм 3 – 4 Гц и ритмические потенциалы 2 – 4 Гц во время гипервентиляции были представлены с высокой частотой во всех группах, без достоверной разницы

Таблиця 3. ЭЭГ-показатели субсов пробандов с эпилепсиями в зависимости от формы заболевания у детей основной группы

ЭЭГ-показатели	Сисбы детей основной группы, абс. ч. (%)		
	1-я подгруппа (n = 47)	2-я подгруппа (n = 16)	3-я подгруппа (n = 7)
Генерализованные и негенерализованные спайк-волны	2 (4,26)	6 (37,50 ^{** 1,3})	– (–)
Фотопароксизмальные реакции	– (–)	7 (43,75 ^{** 1,3})	– (–)
Затылочный дельта-ритм 3 – 4 Гц и ритмические потенциалы 2 – 4 Гц во время гипервентиляции	25 (53,19)	7 (43,75)	4 (57,14)
Высокая генерализованная медленноволновая активность	3 (6,38)	2 (12,50)	1 (14,29)
Негрубая пароксизмальная активность	20 (42,55 ^{**2})	– (–)	3 (42,86 ^{*2})
Умеренные диффузные общемозговые изменения на фоновой кривой	27 (57,45 ^{*2})	5 (31,25)	3 (42,86)
Выраженные диффузные общемозговые изменения на фоновой кривой	4 (8,51)	– (–)	1 (4,29)

Примечания: 1. 1-я подгруппа – сисбы детей с симптоматическими эпилепсиями; 2-я – с идиопатическими; 3-я – с криптогенными.
2. * 0,01 < p < 0,05; ** p < 0,01

этих паттернов у субсов пробандов с разными формами заболевания (p > 0,05). Также не было значимой разницы во всех группах по частоте встречаемости высокой генерализованной медленноволновой активности на ЭЭГ (p > 0,05). Негрубая пароксизмальная активность чаще была зафиксирована у субсов детей с симптоматическими и криптогенными формами эпилепсии, чем у субсов пробандов с идиопатическими формами (p < 0,01 и 0,01 < p < 0,05 соответственно). Общемозговые нарушения разной степени выраженности, особенно умеренные, также были широко представлены в каждой из групп, с некоторым преобладанием в группе субсов детей с симптоматическими эпилепсиями (0,01 < p

< 0,05). Это свидетельствует о том, что данные изменения в большей степени отображают органический характер поражения головного мозга.

При изучении ЭЭГ-показателей детей контрольной группы в основном отмечались негрубые изменения активности: умеренные диффузные нарушения на фоновой кривой наблюдались у 41 (41,00 %) ребенка, негрубая пароксизмальная активность во время записи была зафиксирована у 29 (29,00 %) детей. А такие ЭЭГ-паттерны, как затылочный дельта-ритм 3 – 4 Гц и ритмические потенциалы 2 – 4 Гц, во время гипервентиляции в группе контроля прослеживались в 27 (27,00 %) случаях (табл. 4).

Таблиця 4. Сравнительная характеристика ЭЭГ субсов пробандов основной группы и детей группы контроля, абс. ч. (%)

ЭЭГ-показатели	Основная группа (n=70)	Контрольная группа (n=100)	ДК	МИ
Генерализованные и негенерализованные спайк-волны	8 (11,43 [*])	2 (2,00)	-7,57	0,36
Фотопароксизмальные реакции	7 (10,00 ^{**})	1 (1,00)	-10,00	0,45
Затылочный дельта-ритм 3 – 4 Гц и ритмические потенциалы 2 – 4 Гц во время гипервентиляции	36 (51,43 ^{**})	27 (27,00)	-2,80	0,34
Высокая генерализованная медленноволновая активность	6 (8,57)	6 (6,00)	-1,55	0,02
Негрубая пароксизмальная активность	23 (32,86)	29 (20,00)	-0,54	0,01
Умеренные диффузные общемозговые изменения на фоновой кривой	35 (50,00)	41 (41,00)	-0,86	0,04
Выраженные диффузные общемозговые изменения на фоновой кривой	5 (4,55)	3 (3,00)	-1,80	0,01

Примечания: 1. ДК – диагностический коэффициент; МИ – мера информативности.
2. * 0,01 < p < 0,05; ** p < 0,01.

Сравнив показатели электрогенеза сибсов детей основной группы и детей группы контроля, мы увидели, что такие ЭЭГ-паттерны, как генерализованные и негенерализованные спайк-волны, фотопароксизмальные реакции, а также затылочный дельта-ритм 3–4 Гц и диффузная медленноволновая активность во время гипервентиляции, по частоте с достаточно высокой достоверностью преобладают у сибсов пробандов с эпилепсиями по сравнению с детьми контрольной группы и, вероятно, могут служить индикаторами наследственной предрасположенности к возникновению эпилепсии.

Выводы

1. Анализ электрогенеза родителей и сибсов пробандов, страдающих эпилепсиями, показал, что у сибсов изменения встречаются в два раза чаще, чем у родителей. Таким

образом, изменения на ЭЭГ сибсов являются более информативными с точки зрения возникновения эпилепсии, чем ЭЭГ родителей пробандов.

2. Наиболее часто при изучении электрогенеза родителей и сибсов пробандов, страдающих эпилепсиями, встречались эпилептиформные ЭЭГ-феномены: доминирующий альфа-ритм амплитудой до 150 мкВ (у родителей), генерализованные и негенерализованные спайк-волны, фотопароксизмальные реакции, затылочный дельта-ритм 3–4 Гц и ритмические потенциалы 2–4 Гц во время гипервентиляции (у сибсов).

3. С целью улучшения диагностики, а также профилактики возникновения эпилепсий более целесообразно проводить ЭЭГ-исследование сибсам, чем родителям пробандов.

Литература

1. *Евтушенко С.К.* Клиническая электроэнцефалография у детей : Руководство для врачей / С.К. Евтушенко, А.А. Омеляненко. – Донецк: Донеччина, 2005. – 860 с.
2. *Зенков Л.Р.* Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии) : Руководство для врачей / Л.Р. Зенков. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 368 с.
3. *Кудрявцева Е.П.* Наследственные ЭЭГ-паттерны имеющие связь с эпилепсией / Е.П. Кудрявцева, О.В. Воробьева, А.М. Вейн // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2001. – № 12. – С. 61–65.
4. *Niedermeyer E.* Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields / E. Niedermeyer, F.L. Da Silva. – Lippincott, Williams and Wilkins, 1998.
5. *Cavazzuti G.B.* Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children / G.B. Cavazzuti, L. Cappella, A. Nalin // *Epilepsia*. – 1980. – Vol. 21(1). – P. 43–55.
6. *Zivin L.* Incidence and prognostic significance of epileptiform activity in the eeg of non-epileptic subjects / L. Zivin, C.A. Marsan // *Brain*. – 1968. – Vol. 91 (4). – P. 751–778.
7. *Eeg-Olofsson O.* The development of the electroencephalogram in normal children from the age of 1 through 15 years. Paroxysmal activity / O. Eeg-Olofsson, I. Petersen, U. Sellden // *Neuropadiatrie*. – 1971. – Vol. 2 (4). – P. 375–404.
8. *Epileptiform EEG discharges in healthy children: prevalence, emotional and behavioral correlates, and genetic influences / Y. Okubo, M. Matsuura, T. Asai, et al.* // *Epilepsia*. – 1994. – Vol. 35 (4). – P. 832–841.
9. *Baier W.K.* Interdependence of different genetic EEG patterns in siblings of epileptic patients / W.K. Baier, H. Doose // *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* – 1987. – Vol. 4. – P. 275–282.
10. *Doose H.* Genetic EEG traits in the pathogenesis of epilepsy / H. Doose // *J. Epilepsia*. – 1997. – Vol. 10. – P. 97–110.
11. *Doose H.* / EEG in childhood epilepsy / H. Doose // *Miscellaneous in Neurology and Epilepsy*, 2003 – P. 414.
12. *Paroxysmal fast activity: An interictal scalp EEG marker of epileptogenesis in children / J. Wu, S. Koh, R. Sankar, G. Mathern* // *Epilepsy Research*. – 2008. – Vol. 81. – P. 1–8.
13. *Epilepsy in severe motor and intellectual disabilities syndrome (SMIDS) – A clinical and electroencephalographic study of epileptic syndromes / A. Matsumoto, Sh. Miyazaki, Ch. Hayakawa, et al.* // *Epilepsy Research*. – 2007. – Vol. 77. – P. 120–127.
14. *Gkampeta A.* Emerging genetic influences in benign epilepsy with centro-temporal spikes - BECTS / A. Gkampeta, E. Pavlou // *Epilepsy Res.* – 2012 Sep. – Vol. 101 (3). – P. 197–201.

Д.В. Третяков

ОСОБЛИВОСТІ ЕЛЕКТРОГЕНЕЗУ У НАЙБЛИЖЧИХ РОДИЧИВ ДІТЕЙ, ЯКІ СТРАЖДАЮТЬ НА ЕПІЛЕПСІЮ, З ТОЧКИ ЗОРУ СПАДКОВОЇ СХИЛЬНОСТІ ДО ВИНИКНЕННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ

На підставі вивчення особливостей електрогенезу у дітей з епілепсіями, їх батьків та рідних сибсів, а також оцінки міри інформативності EEG-показників у найближчих родичів було визначено, що такі епілептиформні EEG-феномени, як домінуючий альфа-ритм амплітудою до 150 мкВ, відмічалися частіше у батьків дітей з епілепсіями, а генералізовані й негенералізовані спайк-хвилі, фотопароксизмальні реакції, потиличний дельта-ритм 3 – 4 Гц та ритмічні потенціали 2 – 4 Гц під час гіпервентиляції – у рідних сибсів хворих пробандів. Патологічні зміни EEG-картини у сибсів відмічаються в два рази частіше, ніж у батьків дітей з епілепсіями. Зроблено висновок, що EEG-показники сибсів пробандів з епілепсіями є більш інформативними з точки зору виникнення епілепсії, ніж дані EEG-показників батьків.

Ключові слова: епілепсія, діти, зміни електрогенезу, сибси.

D.V. Tretiakov

FEATURES OF ELECTROGENESIS OF THE NEAREST RELATIVES OF CHILDREN WITH EPILEPSY, IN TERMS OF GENETIC PREDISPOSITION TO DISEASE

On the basis of studying the features of electrogenesis in children with epilepsy, their parents and sibs relatives and also made the assessment of the degree of informativeness of electroencephalographic parameters in the immediate family, it was determined that these epileptiform EEG-phenomena as the dominant alpha rhythm amplitude to 150 mV were noted more frequently in parents of children with epilepsy, and generalized and not generalized spike-waves, photoparoxysmal reactions, occipital delta rhythm 3 – 4 Hz and rhythmic potential of 2 – 4 Hz during hyperventilation in sibs relatives of sick-probands. Pathological changes in the EEG pattern observed in sibs are noted 2 times more often than in parents of children with epilepsy. Thus, EEG indicators of sibs of probands with epilepsy are more informative in terms of the occurrence of epilepsy than EEG indexes of the parents.

Key words: epilepsy, children, changes of electrogenesis, sibs.

Поступила 17.04.15