

ЭЭГ при синдроме Ангельмана. Зубчатые медленные волны и возрастные характеристики основных ЭЭГ-паттернов

Г.В. Кузьмич^{1, 2}, М.Ю. Бобылова^{1, 3}, К.Ю. Мухин^{1, 3}, О.А. Пылаева^{1, 3}, Л.Ю. Глухова¹, А.С. Багдасарян⁴, А.Ю. Захарова⁵

¹ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки»; Россия, 108840 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5;

²ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой» ДЗМ;

Россия, 119334 Москва, 5-й Донской проезд, 21А;

³ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки»; Россия, 119579 Москва, ул. Академика Анохина, 9;

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;

⁵ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева»; Россия, 117997 Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1

Контакты: Григорий Викторович Кузьмич kuzmichgv@mail.ru; Мария Юрьевна Бобылова mariya_bobylova@mail.ru

Синдром Ангельмана – хромосомный синдром, возникающий в результате мутации материнской копии гена *UBE3A*, имеющий характерную клиническую картину (задержка психического развития, шаткость при ходьбе, приступы смеха) и специфические изменения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ).

Целью исследования было изучение возрастных характеристик всех основных ЭЭГ-паттернов, таких как высокоамплитудная лобная дельта-активность с включением спайков, медленноволновая дельта-тета-активность с включением спайков в задних отделах и диффузная продолженная ритмичная тета-активность. Дополнительно проведен анализ встречаемости редкого и высокоспецифичного для синдрома Ангельмана ЭЭГ-феномена – зубчатых медленных волн. Впервые выявлены и подробно описаны дополнительные критерии ЭЭГ во время сна: высокий индекс патологической медленноволновой активности и соотношение между индексами патологической медленноволновой и эпилептиформной активностью во сне.

Проанализированы все ЭЭГ-паттерны в возрасте, наиболее значимом для выявления синдрома (до 3 лет), и их возрастная динамика.

Описаны частота встречаемости и характеристики редких при синдроме Ангельмана ЭЭГ-паттернов, таких как трифазные бифронтальные дельта-волны, феномен реактивности патологической активности в задних отделах, ЭЭГ-паттерны фокальных приступов, исходящих из задних отделов, доброкачественные эпилептиформные паттерны детства и феномен мигрирующей продолженной медленноволновой активности.

Проанализированы различия между основными ЭЭГ-паттернами при синдроме Ангельмана и преходящей ритмичной лобной и затылочной дельта-активностью (паттерны FIRDA и OIRDA).

Ключевые слова: синдром Ангельмана, ген *UBE3A*, эпилепсия, электроэнцефалография, видео-ЭЭГ-мониторинг, зубчатая дельта-активность, паттерн дельта-тета-ОРТ, доброкачественные эпилептиформные паттерны детства

Для цитирования: Кузьмич Г.В., Бобылова М.Ю., Мухин К.Ю. и др. ЭЭГ при синдроме Ангельмана. Зубчатые медленные волны и возрастные характеристики основных ЭЭГ-паттернов. Русский журнал детской неврологии 2021;16(1–2): 42–57. DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-1-2-42-57.

EEG findings in patients with Angelman syndrome. Notched slow waves and age-specific characteristics of the main EEG patterns

G. V. Kuzmich^{1, 2}, M. Yu. Bobylova^{1, 3}, K. Yu. Mukhin^{1, 3}, O. A. Pylaeva^{1, 3}, L. Yu. Glukhova¹, A. S. Bagdasaryan⁴, A. Yu. Zakharova⁵

¹Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108840, Russia;

²G.E. Sukhareva Research and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents, Moscow Healthcare Department; 21A 5th Donskoy Proezd, Moscow 119334, Russia;

³Svt. Luka's Institute of Child and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akademika Anokhina St., Moscow 119579, Russia;

⁴A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

⁵D. Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology; 1 Samory Mashela St., GSP-7, Moscow 117997, Russia

Contacts: Grigoriy Viktorovich Kuzmich kuzmichgv@mail.ru; Mariya Yuryevna Bobylova mariya_bobylova@mail.ru

Angelman syndrome (AS) is a genetic disorder caused by a mutation in the maternal copy of the *UBE3A* gene and characterized by typical clinical manifestations (such as mental retardation, difficulty walking, and laughter) and specific changes on the electroencephalogram (EEG).

The aim of this study was to analyze age-specific characteristics of the main EEG patterns, including high-amplitude frontal delta activity with spikes, slow-wave delta-theta activity with spikes in the posterior regions, and diffuse continuous rhythmic theta activity. In addition to that, we assessed the frequency of a rare and highly specific for AS EEG pattern: notched slow waves.

We have identified and described additional criteria for EEG during sleep: high index of pathological slow-wave activity and the ratio of pathological slow-wave activity index to epileptiform activity index during sleep.

We also analyzed all EEG patterns at the age most significant for the detection of this syndrome (up to 3 years) and their age-specific dynamics.

We covered the frequency and characteristics of EEG patterns rare in AS patients, such as three-phase bifrontal delta waves, reactive pathological activity in the posterior areas, EEG patterns of focal seizures originating from the posterior areas, benign epileptiform discharges of childhood, and migrating continuous slow-wave activity.

We analyzed the differences between main EEG patterns in AS and frontal and occipital intermittent rhythmic delta activity (FIRDA and OIRDA patterns).

Key words: Angelman syndrome, *UBE3A* gene, epilepsy, electroencephalography, video EEG monitoring, notched delta activity, delta-theta-OPT pattern, benign epileptiform discharges of childhood

For citation: Kuzmich G.V., Bobylova M.Yu., Mukhin K.Yu. et al. EEG findings in patients with Angelman syndrome. Notched slow waves and age-specific characteristics of the main EEG patterns. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2021;16(1–2):42–57. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-1-2-42-57.

Введение

Синдром Ангельмана (СА) — хромосомный синдром, возникающий при мутации материнской копии гена *UBE3A*, отличающийся как яркими фенотипическими признаками (нарушение психического развития, атаксия, лицевой дизморфизм, специфический фенотип поведения «счастливая кукла»), так и специфическими изменениями на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), а также высокой частотой эпилепсии с дебютом преимущественно в первые 3 года жизни.

У всех пациентов, описанных Гарри Ангельманом в 1965 г., на ЭЭГ были выявлены специфические изменения в виде высокой представленности диффузной дельта-волновой активности. Многочисленные последующие исследования подтвердили и конкретизировали отличительные характеристики ЭЭГ.

В 1988 г. S.G. Boyd и соавт. [6] систематизировали накопленные данные и основные ЭЭГ-критерии синдрома, позже вошедшие в официальные критерии диагноза [22]:

- 1) диффузная продолженная ритмичная тета-волновая активность частотой 4–6 Гц, амплитудой до 200 мкВ, регистрируемая в состоянии активного

бодрствования и не реагирующая на открывание/закрывание глаз. Дальнейшие исследования показали, что встречаемость данного ЭЭГ-паттерна снижается с возрастом и не регистрируется у пациентов старше 12 лет [10, 12];

- 2) ритмичная высокоамплитудная (до 500 мкВ) дельта-активность в передних отделах частотой 2–3 Гц, часто с включением спайков и острых волн. В последующем была описана разновидность этого паттерна в виде ритмичных трифазных дельта-волн, которые регистрируются у взрослых при тяжелых токсических энцефалопатиях. В отличие от описанных изменений у взрослых, трифазные дельта-волны у пациентов с СА регистрируются при сохраненном сознании и продолжаются во время сна [10];
- 3) наличие в задних отделах медленных тета-волн частотой 3–4 Гц, амплитудой, как правило, не более 200 мкВ, чередующихся со спайками и острыми волнами, в некоторых случаях возникающих при закрытии глаз.

Последующие исследования показали, что описанные ЭЭГ-критерии выявляются у пациентов с СА

начиная с возраста 4 мес и встречаются в 96 % случаев. Преобладают или лобная дельта-активность (88 % пациентов), или изменения в задних областях (89 % пациентов) [16].

Известно, что сочетание высокой представленности дельта-волновой активности и мультирегиональной эпилептиформной активности часто наблюдается у детей с такими эпилептическими энцефалопатиями, как синдром Веста и синдром Леннокса—Гасто. С последним дифференциальная диагностика представлялась наиболее сложной. Так, в исследовании K.D. Valente и соавт. из 45 пациентов с установленным позже СА 7 пациентов ранее наблюдались с криптогенным вариантом синдрома Леннокса—Гасто [16]. Однако или ЭЭГ-картина, или фенотип при СА, как правило, отличаются от таковых при перечисленных выше заболеваниях (табл. 1).

При исследовании ЭЭГ-паттернов различных фенотипов СА и сходных генетических синдромов В.А. Minassian и соавт. впервые обратили внимание на специфичность зубчатой дельта-активности (Notched-delta) и указали на ее отличие от типичных комплексов пик—волна: «При использовании биполярного монтажа в лобных областях часто появляются отрицательные зубчатые медленные волны. Зубец находится на нисходящей медленной волне и представляет из себя низкоамплитудный спайк или острую волну» [13]. Паттерн зубчатой дельта-активности регистрировался у 73 % пациентов вне зависимости от наличия эпилепсии, возраста и типа генетического дефекта, но несколько чаще у пациентов с делецией. В отдельных случаях паттерн выявлялся только во сне и отсутствовал в состоянии бодрствования. Во время сна регистрировалось нарастание зубчатой дельта-активности,

Таблица 1. Синдромы со схожей ЭЭГ-картиной и их отличительные особенности

Table 1. Syndromes with similar EEG patterns and their distinctive characteristics

Синдром Syndrome	Отличительные характеристики ЭЭГ Specific EEG characteristics	Клиническая картина Clinical manifestations
Вольфа—Хиршхорна (4p-синдром) [14] Wolf—Hirschhorn syndrome (4p syndrome) [14]	ЭЭГ-картина идентична таковой при СА: дельта-активность с включением низкоамплитудных эпилептиформных разрядов в лобных и затылочных областях, нарастающая при закрывании глаз и во время сна EEG pattern is similar to that in AS: delta-activity with low-amplitude epileptiform discharges in the frontal and occipital areas, increasing when the patient closes the eyes and during sleep	Специфический фенотип с множественными пороками развития Specific phenotype with multiple malformations
Ретта [11] Rett syndrome [11]	У отдельных пациентов ЭЭГ-картина идентична таковой при СА In some patients, EEG pattern is similar to that in AS patients	В целом картина схожа с СА, но отсутствует типичный фенотип поведения (улыбчивость и смех) In general, clinical manifestations are similar to those in AS patients, but there is no typical behavioral phenotype (smiling and laughing)
Веста [12] West syndrome [12]	Паттерн гипсаритмии с ярко выраженной мультирегиональной эпилептиформной активностью; наличие паттерна супрессии биоэлектрической активности Hypsarrhythmia pattern with pronounced multiregional epileptiform activity; pattern of bioelectric activity suppression	Наличие инфантильных спазмов на 1-м году жизни, нехарактерных для СА Infantile spasms non-typical of AS during the first year of life
Леннокса—Гасто [6, 12, 16, 19] Lennox—Gastaut syndrome [6, 12, 16, 19]	Пробеги бифронтальных и диффузных дельта-волн с включением острых волн, но наличие специфического ЭЭГ-паттерна медленных комплексов острая—медленная волна с преобладанием по амплитуде острых волн. Уменьшение индекса патологической медленноволновой активности во сне. Характерны короткие пробеги диффузной быстроволновой активности во сне Segments of bifrontal and diffuse delta waves with sharp waves; however, there is also a specific EEG pattern of sharp-and-slow-wave complexes with sharp waves prevailing in the amplitude. The index of pathological slow-wave activity decreases during sleep. Short segments of diffuse fast-wave activity during sleep	Отсутствие типичного поведенческого фенотипа (улыбчивость и смех) No typical behavioral phenotype (smiling and laughing)

Примечание. ЭЭГ — электроэнцефалограмма; СА — синдром Ангельмана.

Note. EEG — electroencephalogram; AS — Angelman syndrome.

нередко до уровня продолженной, что напоминало ЭЭГ-картину синдрома Ландау–Клеффнера. Однако морфология продолженных разрядов существенно отличалась: низкоамплитудные спайки на склоне высокоамплитудных дельта-волн при СА и высокоамплитудные комплексы пик–волна при синдроме Ландау–Клеффнера [13].

Отдельного внимания заслуживает исследование специфичности паттерна зубчатой дельта-активности, проведенное С.М. Korff и соавт. (2005). Анализ документации 1656 пациентов с ключевыми словами «Ангельман» и “Notched-delta” позволил выявить 21 пациента с наличием паттерна Notched-delta и/или клинического фенотипа СА: 17 пациентов с клиническим фенотипом и 18 пациентов с Notched-delta. Частота выявления паттерна составила 1,1 % среди пациентов эпилептологической клиники. Генетический анализ был проведен у 12 пациентов. СА выявлен в 4 случаях (3 — делеции, 1 — мутация). Во всех подтвержденных случаях присутствовал паттерн Notched-delta (чувствительность 100 %), но среди 8 пациентов с отсутствием генетического подтверждения СА паттерн Notched-delta присутствовал в 5 случаях (специфичность 38 %). Среди пациентов с отсутствием фенотипа СА присутствие паттерна Notched-delta было отмечено в 4 случаях, в том числе 1 пациент со спастической формой детского церебрального паралича и 1 подросток с ювенильной миоклонической эпилепсией. Еще одним важным результатом данного исследования было выявление затылочной локализации паттерна Notched-delta, в том числе у половины пациентов с подтвержденным СА [9].

В отдельных исследованиях указывается на зависимость между характеристиками генетического дефекта и данными ЭЭГ. В частности, был проведен анализ крупной когорты пациентов с СА ($n = 115$). В случаях типичной делеции размером 5,9 Мб выявлена диффузная тета-волновая активность в бодрствовании индексом не выше 50 % и высокая частота эпилептиформной активности. При типичной делеции размером 5,0 Мб индекс диффузной тета-волновой активности был >50 % и отмечена достоверно меньшая частота эпилептиформной активности. К сожалению, в статье не представлены корреляции между выявленными особенностями и тяжестью эпилепсии. Авторы высказывают предположение о том, что результаты ЭЭГ могут помочь при выборе генетического теста [18]. В другом исследовании отмечается, что у пациентов с делециями при наличии на ЭЭГ дельта-активности наблюдается достоверно высокая частота фармакорезистентной эпилепсии. При этом дельта-активность у детей выявляется в любом возрасте. Также были отмечены хронологические особенности спайков: их появление в задних отделах в возрасте 1–2 лет и последующее перемещение в передние отделы к 10 годам

жизни. Выявляемость спайков не коррелировала с наличием эпилепсии: у всех пациентов при отсутствии эпилепсии спайки на ЭЭГ регистрировались [23].

Нарушения сна характерны для большинства пациентов с СА. Уменьшение времени сна связано с разными механизмами, такими как трудности погружения в сон, частые пробуждения, ранние утренние пробуждения [5]. Нарушения сна так или иначе сопровождаются изменениями биоэлектрической активности во время сна. Все исследователи отмечают нарастание представленности патологической медленноволновой активности во сне. Менее последовательными кажутся сообщения об изменении таких физиологических паттернов сна, как сонные веретена. В исследованиях, касающихся эпилепсии при СА, отмечается, что веретена сна присутствуют на 73 % ЭЭГ [16]. Более прицельные исследования выявляют достоверные изменения самих веретен сна: снижение их количества, длительности и выраженности веретенноподобной (сигмовидной) формы [7]. Авторы утверждают, что все вычисляемые параметры хорошо заметны и при визуальном анализе ЭЭГ.

Дискуссионными при СА остаются встречаемость и частота феномена “eye-closure sensitivity”, когда вспышки дельта-волновой активности с включением эпилептиформных разрядов в затылочных областях появляются при закрывании глаз. Впервые об этом упоминают S.G. Boyd и соавт. (1988), но отмечают непостоянство этого феномена [6]. В исследовании K.D. Valente и соавт. (2003) появление затылочных вспышек дельта-волн и эпилептиформных разрядов в ответ на закрывание глаз отмечено только у 1 пациента из 25 [16]. До настоящего времени нет четкого представления о механизме данной провокации: феномен “eye-closure sensitivity” (провоцируется закрыванием глаз) или феномен скотосенситивности (“fixation-off sensitivity”; возникает при расфокусировке зрения).

Целью настоящего исследования было изучение возрастных характеристик всех основных ЭЭГ-паттернов, таких как высокоамплитудная лобная дельта-активность с включением спайков, медленноволновая дельта-тета-активность с включением спайков в задних отделах и диффузная продолженная ритмичная тета-активность.

Материалы и методы

За период с 2000 по 2020 г. в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Святого Луки наблюдалось 27 пациентов с установленным диагнозом СА, у которых были доступны для анализа исходные данные видео-ЭЭГ-мониторинга (ВЭМ). Возраст пациентов на момент проведения ВЭМ варьировал от 6 мес до 19,5 года, средний возраст — 5,6 года ($SD = 4,3$).

Всего было проанализировано 92 результата ВЭМ. У отдельных пациентов было проведено от 1 до 10 исследований. На 8 записях ВЭМ была только запись

бодрствования, в 4 случаях — только запись сна. Таким образом, для анализа биоэлектрической активности бодрствования были доступны 88 результатов ВЭМ (средний возраст пациентов — 5,7 года, SD = 4,1).

Электроэнцефалографические исследования проводились со стандартным наложением электродов по системе «10–20» с включением вертексных электродов. Биоэлектрическая активность головного мозга оценивалась в 2 монтажах: в биполярном продольном (“double banana”) и в монополярном.

С учетом сложности дифференцировки предшественника альфа-ритма от патологической тета-волновой активности у пациентов младше 5 лет, когда они малоразличимы, основными критериями разграничения были характеристики локализации и блокирование при открывании глаз. Предшественник альфа-ритма верифицировался только в случае преобладания тета-колебаний в задних областях и наличия реакции активации. Тета-паттерн при СА характеризуется диффузным распространением с вовлечением лобных областей и отсутствием реакции активации.

У всех пациентов диагноз СА был подтвержден генетически. Большинство диагнозов верифицировано методом метилирования промоторной области гена *SNRPN*. Делеция участка 15q11-q13 была выявлена

у 7 пациентов, мутация в гене *UBE3A* — у 1 пациента. Анализ метилирования не позволяет установить конкретную генетическую причину СА, поэтому в данной работе анализ корреляции между типом мутации и изменениями на ЭЭГ не проводился.

Эпилепсия была диагностирована у 25 (89 %) пациентов. Возраст дебюта эпилепсии варьировал от 4 мес до 5 лет, средний возраст — 2 года (SD = 1,3). У 2 пациентов, возраст которых на момент окончания исследования составил 8 и 9 лет, эпилепсии не было.

Результаты

Альфа-ритм или его онтогенетический предшественник выявлены на 34 (39 %) записях ВЭМ у 11 (40,7 %) пациентов; средний возраст пациентов — 8,6 года (SD = 4,7). Среди включенных в исследование были пациенты с наличием нескольких ВЭМ с возрастом проведения последнего ВЭМ 7 лет или старше и при отсутствии регистрации альфа-ритма или его предшественника на первом обследовании ($n = 14$). У большинства пациентов этой группы отмечено появление альфа-ритма; средний возраст пациентов — 7 лет (SD = 2,7). Только у 1 пациента с возрастом на момент проведения последнего ВЭМ 11 лет альфа-ритм и его предшественники отсутствовали при всех проведенных исследованиях.

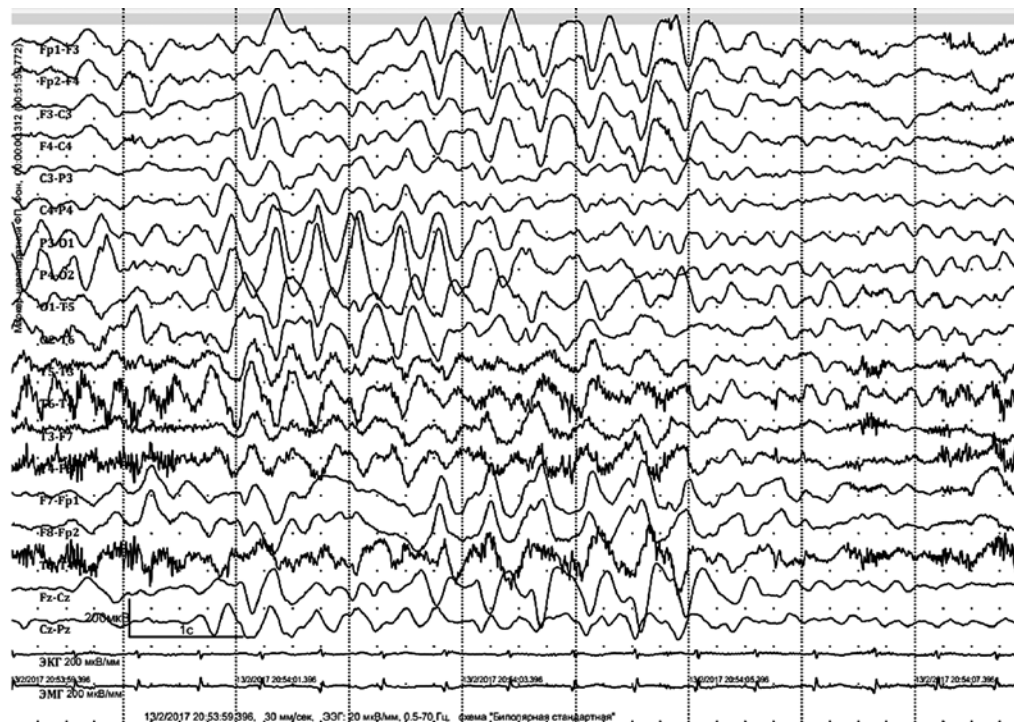


Рис. 1. Пациент К., 4 лет. Паттерны «дельта-F» и «дельта-тета-ОРТ» на одной эпохе. Феномен миграции дельта-паттернов, когда «затухание» дельта-активности в задних отделах сопровождается появлением дельта-волн в лобных. При внимательном рассмотрении видны небольшие зазубрины на восходящей и нисходящей дельта-волнах в задних отделах

Fig. 1. Patient K., 4 years old. “Delta-F” and “delta-theta-ORT” patterns in the same epoch. Migration of delta patterns, when attenuation of delta activity in the posterior areas is accompanied by the emergence of delta waves in the frontal areas. Small notches are visible on the ascending and descending delta waves in the posterior areas

Паттерн диффузной тета-волновой активности (тета-паттерн) характеризовался наличием в бодрствовании диффузной продолженной ритмичной тета-волновой активности частотой 4–6 Гц, ареактивной к внешним воздействиям. Выявлен на 68 (77,2 %) записях ВЭМ у 24 (89 %) пациентов.

Высокоамплитудные дельта-волны в лобных областях (паттерн «дельта-F») выявлены на 73 (82,9 %) записях ВЭМ у 23 (85 %) пациентов (рис. 1). В большинстве случаев паттерн характеризовался отсутствием латерализации в одной из гемисфер и диффузным распространением. С возрастом отмечается увеличение случаев латерализации с билатеральным распространением, а также регистрации только в 1 гемисфере (см. табл. 1). В большинстве случаев локальные характеристики лобной дельта-активности не были устойчивыми (не регистрировались при повторных ВЭМ). У небольшой части пациентов помимо типичной для дельта-волн частоты до 3,5 Гц отмечалось наличие волн дельта- и тета-диапазона, а также только тета-волн (табл. 2).

Дельта-тета-волновая активность в задних областях (паттерн «дельта-тета-ОРТ») выявлены на 78 (89 %) записях ВЭМ у 26 (96 %) пациентов (см. рис. 1). Паттерн характеризовался устойчивой латерализацией в 1 гемисфере с билатеральным распространением (см. табл. 2). При этом по данным большинства ВЭМ вспышки тета-дельта-волн регистрировались в затылочных, теменных и задневисочных областях, нередко с выраженным амплитудным преобладанием в конкретной области. Отмечается достоверное преобладание амплитудного

Таблица 2. Характеристики паттернов «дельта-F» и «дельта-тета-ОРТ»

Table 2. Characteristics of “delta-F” and “delta-theta-ORT” patterns

Показатель Parameter	Паттерн «дельта-F» (n = 73) “Delta-F” pattern (n = 73)	Паттерн «дельта-тета-ОРТ» (n = 78) “Delta-theta-ORT” pattern (n = 78)
Распространение Spread		
Диффузное распространение, % Diffuse spread, %	60	7
Средний возраст, лет (SD) Mean age, years (SD)	5,8 (5,1)	3,4 (2,1)
Билатерально без асимметрии, % Bilateral without asymmetry, %	75	14
Средний возраст, лет (SD) Mean age, years (SD)	5,9 (4,8)	2,1 (1,1)

Устойчивая латерализация в 1 полушарии с билатеральным распространением, % Stable lateralization in one hemisphere with bilateral spread, %	22,5	73
Средний возраст, лет (SD) Mean age, years (SD)	5,4 (2,7)	5,5 (3,9)
Регистрация только в 1 гемисфере, % Registered only in one hemisphere, %	2,5	13
Средний возраст, лет (SD) Mean age, years (SD)	6,9 (1,6)	10,2 (5)
Частота Frequency		
Частота, Гц Frequency, Hz	1,5–4,5	1,5–5,0
Только дельта-диапазон (1,0–3,5 Гц), % Delta waves only (1.0–3.5 Hz), %	77	24
Средний возраст, лет (SD) Mean age, years (SD)	5,3 (4)	2,8 (1,4)
Тета- и дельта-диапазоны, % Theta and delta waves, %	15	47
Средний возраст, лет (SD) Mean age, years (SD)	7,4 (5,8)	5,9 (3,5)
Только тета-диапазон (>3,5 Гц), % Theta waves only (>3.5 Hz), %	8	27
Средний возраст, лет (SD) Mean age, years (SD)	7,6 (4,4)	7,1 (6)
Длительность Duration		
≥6 с, % ≥6 s, %	66	55
Средний возраст, лет (SD) Mean age, years (SD)	6 (5,1)	4,7 (3,4)
<6 с, % <6 s, %	34	45
Средний возраст, лет (SD) Mean age, years (SD)	5,6 (2,4)	6,3 (5,1)

Примечание. SD – стандартное отклонение.
Note. SD – standard deviation.

акцента в задневисочных областях (на 50 % записей ВЭМ), реже в затылочных областях (на 23 % записей ВЭМ) и в теменных областях (на 15 % записей ВЭМ). При повторных ВЭМ часто отмечалась смена региональной акцентуации (у 87 % пациентов).

Для паттерна «дельта-тета-ОПТ» достоверно реже выявляются устойчивая билатеральная регистрация без регионального акцента и диффузное распространение. При этом данные характеристики распространения встречаются в основном в возрасте до 5 лет. Достоверно преобладало сочетание тета- и дельта-волн. Отмечается устойчивый тренд к увеличению частоты с возрастом (см. табл. 2).

Длительность вспышек медленноволновой активности в лобных областях и в задних отделах составляла от 1–2 с до продолженных (более минуты). Продолженные вспышки несколько чаще регистрировались в лобных областях (см. табл. 2). Сочетание продолженной медленноволновой активности в лобных и задних областях выявлено на 15 (17 %) записях ВЭМ у 6 (22 %) пациентов; средний возраст пациентов – 2,3 года ($SD = 0,9$).

Другая локализация ритмичной тета-дельта-волновой активности (центральная и височная) выявлена на 9 (10 %) записях ВЭМ у 9 (33 %) пациентов. Данная локализация имела неустойчивый характер, не было ни одного случая повторного выявления атипичной

локализации на последующих записях ВЭМ. Возраст выявления варьировал от 1 до 12 лет.

Эпилептиформная активность была представлена включением низкоамплитудных спайков в структуре медленных волн (паттерн зубчатых медленных волн, или Notched) – на 79 (90 %) записях ВЭМ у 25 (92 %) пациентов и региональной эпилептиформной активностью вне замедления – на 26 (29 %) записях ВЭМ у 12 (48 %) пациентов; средний возраст пациентов – 7,1 года ($SD = 5,4$).

Зубчатые медленные волны в лобных областях (Notched-F) выявлены на 42 (48 %) записях ВЭМ у 17 (63 %) пациентов; средний возраст пациентов – 5,9 года ($SD = 4,9$) (рис. 2). Зубчатые медленные волны в задних отделах (Notched-ОПТ) выявлены на 64 (73 %) записях ВЭМ у 21 (78 %) пациента; средний возраст пациентов – 5,3 года ($SD = 4,0$) (см. рис. 1, 3, 4).

Частота встречаемости спайков в структуре дельта-тета-волн была выше для медленноволновой активности в задних отделах (82 % против 58 % в лобных областях), при этом не зависела от частотных характеристик медленных волн, одинаково часто встречаясь при дельта- и тета-диапазонах (табл. 3).

В отличие от преобладания продолженной медленноволновой дельта-тета-активности (см. табл. 1), включения спайков в лобных и в задних областях

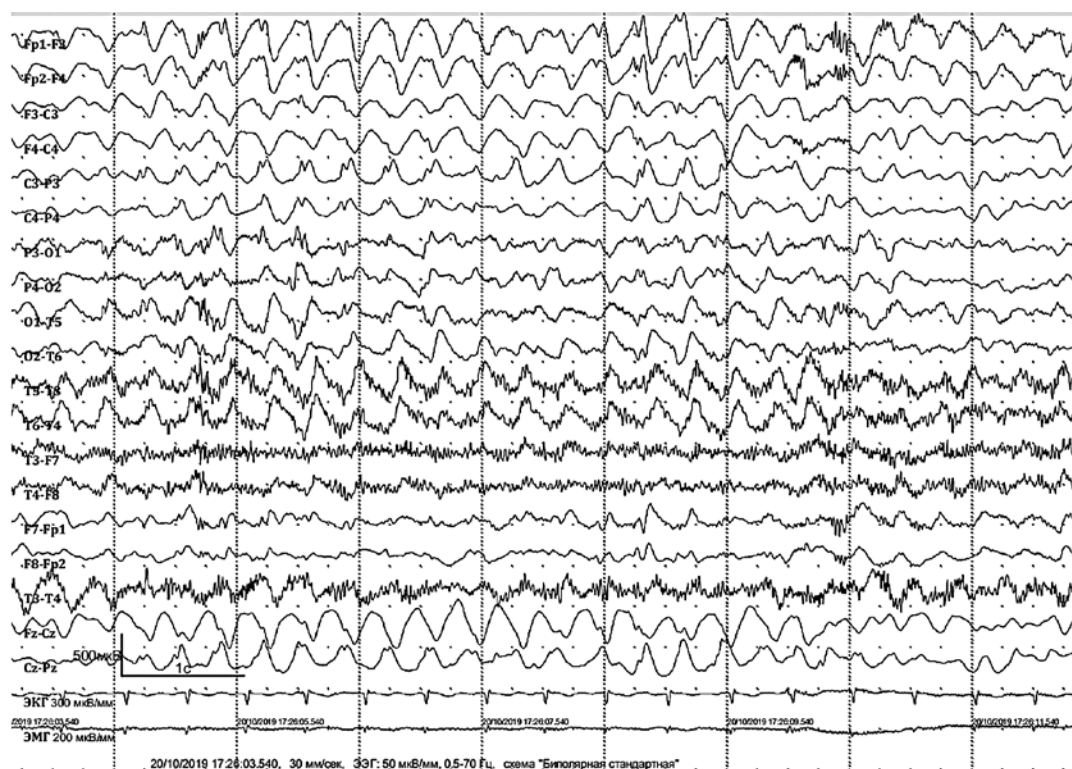


Рис. 2. Пациент В., 3 лет. Продолженная дельта-волновая активность в лобных областях с включением спайков, формирующих зазубрины на восходящих и нисходящих дельта-волнах

Fig. 2. Patient V., 3 years old. Continuous delta-wave activity in the frontal areas with spikes forming notches on the ascending and descending delta waves

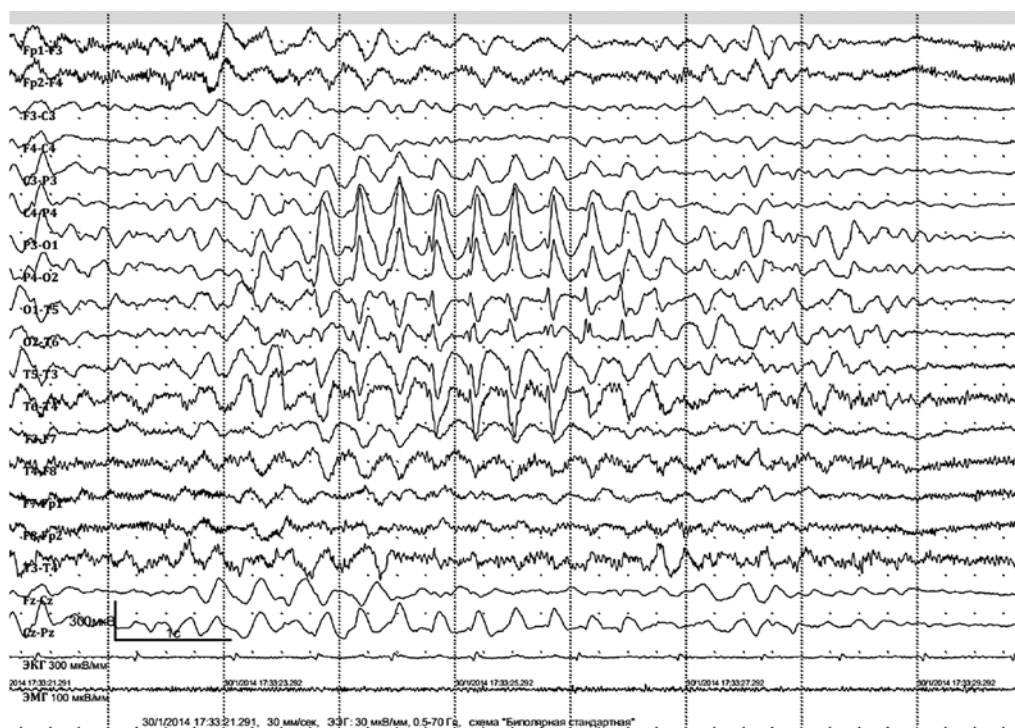


Рис. 3. Пациент Е., 5 лет. Продолженные тета-дельта-волны в задних отделах с включением спайков, формирующих зубчатые медленные волны; билатерально, с альтернативной асимметрией

Fig. 3. Patient E., 5 years old. Continuous theta-delta waves in the posterior areas with spikes forming notched slow waves; bilateral, with alternative asymmetry

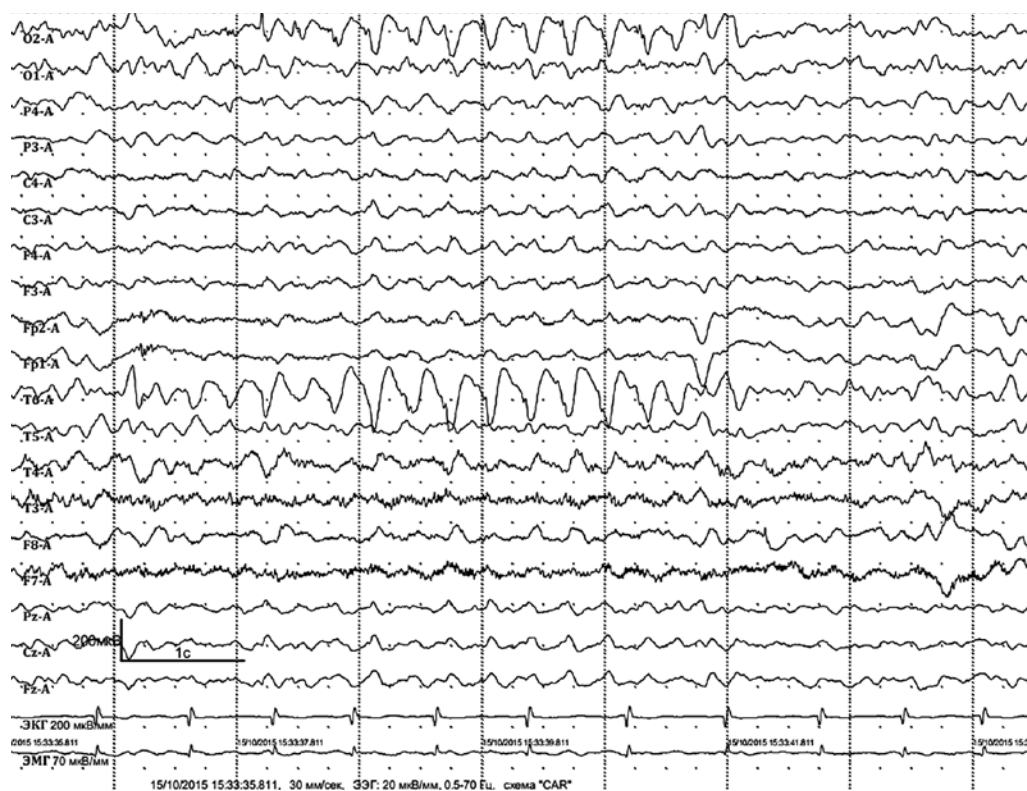


Рис. 4. Пациент Т., 11 лет. Продолженная дельта-волновая активность в правой задневисочно-теменной области с включением спайков, формирующих зубчатые медленные волны

Fig. 4. Patient T., 11 years old. Continuous delta-wave activity in the right posterior parietal area with spikes forming notched slow waves

Таблица 3. Характеристики паттерна зубчатых медленных волн (Notched)

Table 3. Characteristics of the notched slow-wave pattern

Показатель Parameter	Notched-F (n = 42)	Notched-OPT (n = 64) Notched-ORT (n = 64)
Частота появления Notched в структуре дельта-тета-волн, %: Frequency of Notched waves in the structure of delta-theta waves, %:	58	82
при преобладании дельта-волн predominant delta waves	57	89
при преобладании тета-волн predominant theta waves	58	71
Распространение Spread		
Диффузные, % Diffuse, %	13,6	
Средний возраст, лет (SD) Mean age, years (SD)	3,5 (2,2)	
Билатерально без асимметрии, % Bilateral without asymmetry, %	58	0
Средний возраст, лет (SD) Mean age, years (SD)	5 (5)	—
Устойчивая латерализация в 1 полушарии с билатеральным распространением, % Stable lateralization in one hemisphere with bilateral spread, %	31	70
Средний возраст, лет (SD) Mean age, years (SD)	7,9 (5,2)	4,6 (2,5)
Регистрация только в 1 гемисфере, % Registered only in one hemisphere, %	11	30
Средний возраст, лет (SD) Mean age, years (SD)	5,7 (1,2)	7 (6,1)
Длительность Duration		
Единичные или редкие (<2 с), % Rare (<2 s), %	65	69
Средний возраст, лет (SD) Mean age, years (SD)	6,3 (5,9)	5,4 (3,7)
Продолженные (>2 с), % Continuous (>2 s), %	35	31
Средний возраст, лет (SD) Mean age, years (SD)	4,8 (2,7)	5 (2,5)
Сочетание Notched-F и Notched-OPT, % Combination of Notched-F and Notched-ORT waves, %	36	
Средний возраст, лет (SD) Mean age, years (SD)	5,8 (4,9)	

Примечание. SD — стандартное отклонение.
Note. SD — standard deviation;

с формированием зубчатых волн достоверно чаще встречаются в виде единичных или коротких пробегов, по длительности не превышающих 2 с (см. табл. 3). Атипичная локализация зубчатых медленных волн в центрально-височных областях выявлена на 3 записях ВЭМ у 3 пациентов в возрасте 10 лет; средний возраст пациентов — 10,7 года (SD = 0,7).

Электроэнцефалография сна. Запись биоэлектрической активности сна получена на 81 записи ВЭМ у 24 пациентов; средний возраст пациентов — 5,7 года (SD = 4,2) (табл. 4). Феномен гипнагогической гиперсинхронизации выявлен на 22 записях ВЭМ (27 %) у 9 (37,5 %) пациентов; средний возраст пациентов — 7,8 года (SD = 5,9).

Веретена сна выявлены на 47 (58 %) записях ВЭМ у 18 (75 %) пациентов; средний возраст — 6 лет (SD = 4,1). Отсутствие веретен сна в основном сопровождалось высоким индексом патологической дельта-волновой активности, отмечено на 34 (42 %) записях ВЭМ у 16 (67 %) пациентов; средний возраст пациентов — 4,8 года (SD = 3,5). Атипичные веретена определялись как пробеги альфа-бета-колебаний в лобно-центральных областях, сглаженные или аркообразной формы, длительностью <0,4 с, при отсутствии типичной синусоидальной модуляции. Атипизм веретен сна при их наличии выявлен в подавляющем большинстве случаев — на 40 (85 %) записях ВЭМ у 16 (89 %) пациентов. Типичные веретена сна выявлены на 7 (15 %) записях ВЭМ у 6 (33 %) пациентов. Типичные веретена сна регистрировались у обоих пациентов без эпилепсии. Также отмечено наличие типичных веретен сна у отдельных пациентов в возрасте 1 года до дебюта эпилепсии.

На большинстве записей ВЭМ регистрируется высокий индекс патологической медленноволновой активности (>30 % от всей записи сна), отмечается тенденция к снижению индекса с возрастом (см. табл. 4). Патологическая дельта-волновая активность во сне отсутствовала только на 1 (1,2 %) записи ВЭМ у пациента с отсутствием эпилепсии (пациент с мутацией в *UBE3A*).

Эпилептиформная активность во сне представлена включением низкоамплитудных спайков в структуре дельта-волн (зубчатые медленные волны) и региональной эпилептиформной активностью вне замедления. Чаще регистрировались редкие или короткие пробеги зубчатых медленных волн: на 75 % записей ВЭМ (рис. 5). Отмечается увеличение представленности продолженных зубчатых медленных волн во сне с возрастом, преимущественно в задних отделах. В подавляющем большинстве случаев зубчатые медленные волны регистрировались как в бодрствовании, так и во сне.

Региональная эпилептиформная активность вне замедления в большинстве случаев была представлена изолированными или сгруппированными спайками

Таблица 4. Характеристики патологической активности во сне. 81 запись ВЭМ, 24 пациента

Table 4. Characteristics of pathological activity during sleep. 81 VEM records, 24 patients

Показатель Parameter	Частота (ВЭМ) Frequency (VEM)	Частота (пациенты) Frequency (patients)
Патологическая дельта-активность Pathological delta activity		
Патологическая дельта-активность (80 ВЭМ, 23 пациента), %: Pathological delta activity (80 VEMs; 23 patients), %	99	96
диффузное распространение diffuse spread	81	96
бифронтальная и биокципиталь- ная дельта bifrontal and bioccipital delta activity	19	29
Средний возраст, лет (SD) Mean age, years (SD)	6,4 (4,2)	
Индекс >70 % (%) Index >70 % (%)	33	48
Средний возраст, лет (SD) Mean age, years (SD)	3,6 (2,4)	
Индекс 30—70 % (%) Index 30—70 % (%)	42	74
Средний возраст, лет (SD) Mean age, years (SD)	5,4 (3,7)	
Индекс <30 % (%) Index <30 % (%)	24	35
Средний возраст, лет (SD) Mean age, years (SD)	8,3 (4,6)	
Эпилептиформная активность Epileptiform activity		
Эпилептиформная активность (76 записей ВЭМ, 23 пациента), % Epileptiform activity (76 VEMs; 23 patients), %	94	96
Notched, %	92	100
Вне замедления (общая), % Beyond deceleration (total), %	59	74
Средний возраст, лет (SD) Mean age, years (SD)	6,2 (4,3)	
Вне замедления (только доброка- чественные эпилептиформные паттерны детства), % Beyond deceleration (only benign epileptiform discharges of childhood), %	16	39
Средний возраст, лет (SD) Mean age, years (SD)	4,9 (1,4)	
Индекс >40 % (%) Index >40 % (%)	4	13
Средний возраст, лет (SD) Mean age, years (SD)	4,3 (1,1)	

Индекс 10–40 % (%) Index 10–40 % (%)	14,5	39
Средний возраст, лет (SD) Mean age, years (SD)	6,3 (5,2)	
Индекс <10 % (%) Index <10 % (%)	81,5	91
Средний возраст, лет (SD) Mean age, years (SD)	5,7 (3,8)	

Примечание. SD – стандартное отклонение; ВЭМ – видеоэлектроэнцефалографический мониторинг.
Note. SD – standard deviation; VEM – video-electroencephalography monitoring.

и острыми волнами. Доброкачественные эпилептиформные паттерны детства (ДЭПД) во сне выявляются несколько чаще, чем в бодрствовании (на 12 записях ВЭМ), в достаточно узком возрастном диапазоне: от 3 до 7 лет (см. табл. 4).

Индекс эпилептиформной активности во сне (включая зубчатые медленные волны). Индекс редко превышал 40 % всей записи сна (см. табл. 4). Повышение индекса было обусловлено в основном появлением эпилептиформной активности вне замедления. Так, при наличии ДЭПД ($n = 12$) индекс >40 % выявлен на 3 (25 %) записях ВЭМ, индекс 10–40 % – на 2 (17 %) записях ВЭМ, индекс <10 % – на 7 (58 %) записях ВЭМ. При наличии региональной эпилептиформной активности вне замедления не-ДЭПД ($n = 38$) индекс >40 % выявлен на 2 (5 %) записях ВЭМ, индекс 10–40 % – на 6 (16 %) записях ВЭМ, индекс <10 % – на 30 (79 %) записях ВЭМ. При наличии только Notched ($n = 31$) индекс 10–40 % выявлен на 3 (10 %) записях ВЭМ, индекс <10 % – на 28 (90 %) записях ВЭМ; не было пациентов с индексом эпилептиформной активности, превышающим 40 %.

У 3 пациентов на 3 записях ВЭМ во сне отмечается появление ЭЭГ-паттерна гипсаритмии: физиологические паттерны сна отсутствовали, индекс патологической медленноволновой активности превышал 80 %, индекс мультирегиональной активности превышал 30 %. Возраст пациентов – 3,2; 4,1 и 5,8 года (средний возраст – 4,4 года).

Характеристики основных ЭЭГ-паттернов в возрасте 1–3 лет. В большинстве случаев диагностика СА приходится на возраст до 3 лет, поэтому наиболее значимыми для направления на генетическое подтверждение диагноза являются данные ЭЭГ-исследований именно в этом возрасте. Всего было 26 записей ВЭМ, проведенных в возрасте от 1 года до 2 лет 11 мес (у 12 пациентов). Характеристики биоэлектрической активности бодрствования представлены в табл. 5.

Наиболее частым ЭЭГ-паттерном, выявляемым на 100 % записей ВЭМ, является паттерн «дельта-тета-ОПТ». Как и для пациентов старших возрастов, данный паттерн отличается преобладанием устойчивой

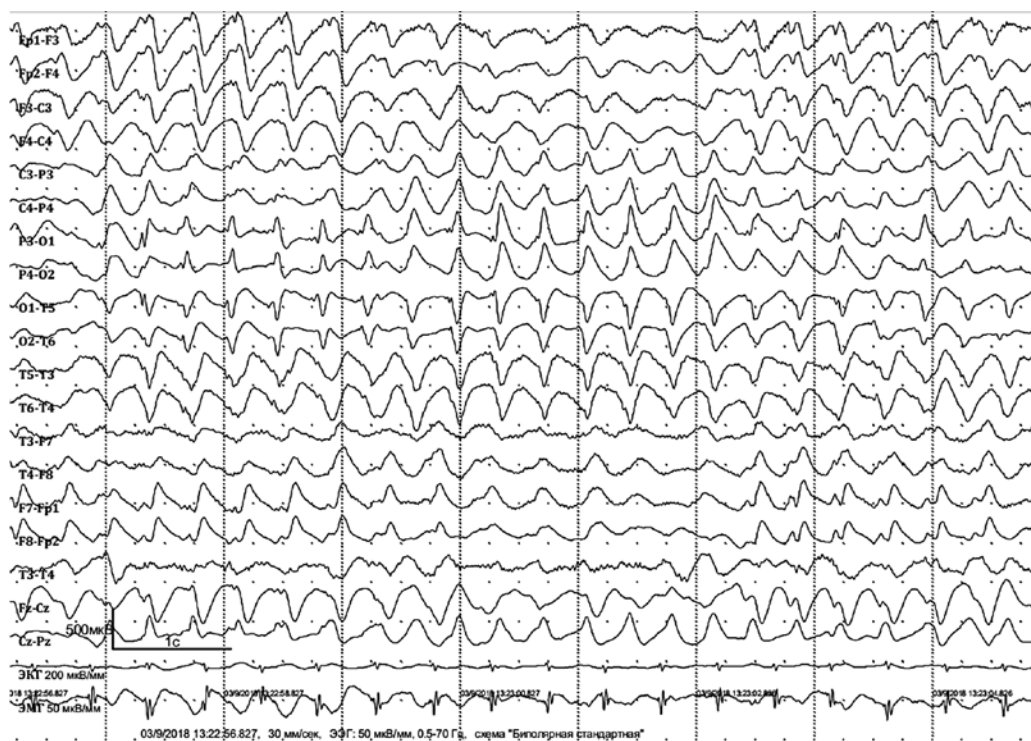


Рис. 5. Пациент В., 3 лет. Электроэнцефалография сна. Продолженная дельта-волновая активность независимо в лобных задних отделах с включением спайков, формирующих зубцы на восходящих и нисходящих дельта-волнах

Fig. 5. Patient V., 3 years old. Electroencephalography during sleep. Continuous delta-wave activity registered independently in the posterior frontal areas with spikes forming notches on the ascending and descending delta waves

амплитудной асимметрии с билатеральным распространением. Паттерн «дельта-Ф» характеризовался преобладанием билатерального и диффузного распространения. Частота патологической медленноволновой активности для паттерна «дельта-Ф» в большинстве случаев соответствовала дельта-диапазону (отмечаются единичные случаи наличия тета-волн), тогда как для паттерна «дельта-тета-ОРТ» исключительно дельта-диапазон регистрируется только на половине ВЭМ. Тета-паттерн выявляется только на половине записей ВЭМ.

Для паттерна зубчатых медленных волн отмечается преобладание коротких пробегов (<2 с). У пациентов старшего возраста чаще регистрируются пробеги зубчатых медленных волн длительностью >2 с. В младшем возрасте чаще встречается сочетание зубчатых медленных волн в лобных и затылочных областях.

Электроэнцефалография сна в возрасте до 2 лет 11 мес. Анализ были доступны 25 записей ВЭМ у 11 пациентов. ЭЭГ сна в данном возрастном интервале характеризуется практически облигатным присутствием патологической дельта-волновой активности во сне индексом >30 %, более чем на половине записей ВЭМ индексом >70 % (см. табл. 5). Эпилептиформная активность выявлялась в большинстве случаев, во всех она была представлена паттерном зубчатых медленных волн различной локализации. Ее отсутствие опреде-

ляется только на 4 записях ВЭМ у 2 пациентов, средний возраст пациентов — 1,3 года (SD = 0,2); при этом максимальный возраст проведения ВЭМ не превышал 1 год 5 мес. У 1 пациента были проведены повторные ВЭМ, на которых отмечено появление зубчатых медленных волн в возрасте 2 лет. На большинстве записей ВЭМ индекс эпилептиформной активности не превышает 10 % (табл. 6).

Другие ЭЭГ-паттерны. Высокоамплитудные заостренные дельта-волны в лобных областях, по морфологии напоминающие трифазные. Регистрировались на 12 записях ВЭМ (14 %) у 4 (15 %) пациентов; средний возраст пациентов — 4,8 года (SD = 2,7)

Феномен активации патологической активности в задних отделах. С учетом особенностей проведения обследований (адекватность проведения теста открывания/закрывания глаз, отсутствие выраженных артефактов) оценка данного паттерна была возможна на 41 записи ВЭМ у 14 пациентов. Паттерн выявлен на 12 (29 %) записях ВЭМ у 9 (64 %) пациентов; средний возраст пациентов — 5,3 года (SD = 4,9). Выявлялись как феномен “eyes closure sensitivity” (3 записи ВЭМ), так и феномен “fixation off sensitivity” (9 записей ВЭМ).

Электроэнцефалографические паттерны фокальных приступов в затылочно-теменно-задневисочных областях (ритмичная продолженная тета-волновая активность с включением спайков в 1 гемисфере). Выявлены на

Таблица 5. Характеристика биоэлектрической активности бодрствования у пациентов в возрасте от 1 года до 2 лет 11 мес

Table 5. Characteristics of bioelectric activity during wakefulness in children aged 1 year to 2 years 11 months

Показатель Parameter	Частота (ВЭМ), % Frequency (VEM), %	Частота (пациенты), % Frequency (patients), %
Предшественник альфа Precursor of alpha waves	8	8
Тета-паттерн Theta pattern	58	67
Дельта (F) (23 записи ВЭМ, 10 пациентов) Delta (F) (23 VEM records, 10 patients)	88	83
Диффузное распространение Diffuse spread	78	80
Билатерально без асимметрии Bilateral without asymmetry	78	90
Устойчивая латерализация в 1 полушарии с билатеральным распространением Stable lateralization in one hemisphere with bilateral spread	19	33
Регистрация только в 1 гемисфере Registered only in one hemisphere	Нет No	Нет No
Только дельта Delta waves only	83	100
Наличие тета- и дельта-диапазона на 1 записи ВЭМ Presence of theta and delta waves in one VEM record	8,5	20
Только тета-диапазон Theta waves only	8,5	10
Длительность ≥ 6 с Duration ≥ 6 s	87	90
Длительность < 6 с Duration < 6 s	13	30
Трифазные дельта Three-phase delta waves	17	17
+ Notched в F + Notched in F	65	60
Дельта-тета-ОРТ (26 записей ВЭМ, 12 пациентов) Delta-theta-waves (ORT) (26 VEM records, 12 patients)	100	100
Диффузное распространение Diffuse spread	27	33
Билатерально без асимметрии Bilateral without asymmetry	30	25

Устойчивая латерализация в 1 полушарии с билатеральным распространением Stable lateralization in one hemisphere with bilateral spread	66	58
Регистрация только в 1 гемисфере Registered only in one hemisphere	4	8
Только дельта-диапазон Delta waves only	46	50
Наличие тета- и дельта-диапазона на 1 записи ВЭМ Presence of theta and delta waves in one VEM record	31	42
Только тета-диапазон Theta waves only	23	25
Длительность ≥ 6 с Duration ≥ 6 s	62	67
Длительность < 6 с Duration < 6 s	38	50
+ Notched в ОРТ + Notched in ORT	77	75
Notched (23 записи ВЭМ, 10 пациентов) Notched (23 VEM records, 10 patients)	88	83
Сочетание Notched в F и ОРТ Combination of Notched in F and ORT	52	50
Длительность ≥ 2 с Duration ≥ 2 s	22	20
Длительность < 2 с Duration < 2 s	78	90
Региональная эпилептиформная активность вне замедления Regional epileptiform activity beyond deceleration	27	25

Примечание. SD — стандартное отклонение; ВЭМ — видеоэлектроэнцефалографический мониторинг.

Note. SD — standard deviation; VEM — video-electroencephalography monitoring.

5 (6 %) записях ВЭМ у 3 (11 %) пациентов; средний возраст — 9,9 года (SD = 2). При анализе записей ВЭМ в возрасте от 7 до 13 лет частота выявления паттерна составила 22 %.

Доброкачественные эпилептиформные паттерны детства, характеризующиеся возникновением 5-точечного электрического диполя специфической морфологии. В бодрствовании выявляются на 5 (6 %) записях ВЭМ у 4 (15 %) пациентов; средний возраст пациентов — 4,3 года (SD = 0,2). При анализе записей ВЭМ у пациентов в возрасте 4 лет частота выявления составила 36 %. Основная локализация у обследованных пациентов — центрально-височная область.

Таблица 6. Характеристики биоэлектрической активности сна в возрасте от 1 года до 2 лет 11 мес

Table 6. Characteristics of bioelectric activity during sleep in children aged 1 year to 2 years 11 months

Показатель Parameter	Частота (ВЭМ), % Frequency (VEM), %	Частота (пациенты), % Frequency (patients), %
Патологическая дельта-активность: Pathological delta activity:	100	100
индекс >70 % index >70 %	56	67
индекс 30–70 % index 30–70 %	40	50
индекс <30 % index <30 %	4	8
Эпилептиформная активность (21 запись ВЭМ, 11 пациентов): Epileptiform activity (21 VEM records, 11 patients):	84	92
Notched эпилептиформная активность вне замедления (общая) epileptiform activity beyond deceleration (total)	100 44	100 50
эпилептиформная активность вне замедления (только доброкачественные эпилептиформные паттерны детства) epileptiform activity beyond deceleration (only benign epileptiform discharges of childhood)	Нет None	Нет None
Индекс эпилептиформной активности: Epileptiform activity index:		
>40 %	Нет None	Нет None
10–40 %	14	25
<10 %	86	82

Феномен мигрирующей продолженной медленноволновой активности (между лобными задними отделами). Проявляется характерным чередованием продолженной ритмичной медленноволновой активности в лобных и затылочных областях (прекращение очередной вспышки в лобных областях сопровождается появлением подобной вспышки в затылочных) (см. рис. 1). Выявляется на 14 (16 %) записях ВЭМ у 8 (30 %) пациентов; средний возраст пациентов – 5,1 года (SD = 4,3).

У пациентов с несколькими ВЭМ для всех описанных феноменов отмечалась неустойчивость выявления (регистрация только на 1–2 записях ВЭМ и отсутствие выявления на предыдущих или последующих записях ВЭМ).

Обсуждение и выводы

Классическое описание основных ЭЭГ-паттернов при СА включает 3 варианта патологической медлен-

новолновой активности, 2 из которых характеризуются частым включением эпилептиформной активности [22]:

- 1) ритмичная высокоамплитудная дельта-активность в лобных областях частотой 2–3 Гц (паттерн «дельта-F»);
- 2) дельта-тета-волновая активность в задних отделах частотой 3–4 Гц (паттерн «дельта-тета-ОРТ»).

В настоящем исследовании оба ЭЭГ-паттерна регистрировались на большинстве записей ВЭМ: 1-й вариант – в 83 % случаев, 2-й – в 89 % случаев. Кроме частоты и амплитуды, как было указано в предыдущих обследованиях, описанные ЭЭГ-паттерны отличались латерализационными характеристиками: для паттерна «дельта-F» было характерно билатеральное и диффузное распространение без асимметрии, а для паттерна «дельта-тета-ОРТ» – преобладание в 1 гемисфере с билатеральным распространением (преимущественно в задневисочных областях). Также для ЭЭГ-паттерна «дельта-тета-ОРТ» было характерно увеличение частоты медленноволновой активности с возрастом: после 7 лет чаще встречается только низкочастотный тета-диапазон (4–5 Гц). Больше чем на половине записей ВЭМ регистрировались продолженные вспышки медленноволновой активности длительностью >6 с, что не зависело от возраста.

Эпилептиформная активность была зарегистрирована на 90 % записей ВЭМ и представлена преимущественно включением низкоамплитудных спайков в структуре 2 описанных выше паттернов патологической медленноволновой активности. Региональная эпилептиформная активность, регистрируемая вне замедления, выявлена только на 29 % записей ВЭМ.

Включения спайков в структуре медленных волн соответствовали описанным С.М. Korff и соавт. зубчатым дельта-волнам (Notched-delta): включения низкоамплитудных спайков на восходящей или нисходящей медленной волне [9]. В нашем исследовании включения спайков с формированием зубчатых медленных волн относительно чаще встречались в структуре паттерна «дельта-тета-ОРТ» (в 82 % всех зарегистрированных случаев данного паттерна), чем в структуре паттерна «дельта-F» (58 %). Также значимым результатом нашего исследования явилось отсутствие зависимости встречаемости зубчатых медленных волн от их частоты (только дельта-диапазон, сочетание дельта-и тета-диапазонов или только тета-диапазон), что позволяет говорить скорее о паттерне «зубчатых медленных волн», а не о «зубчатой дельта-активности».

В отечественной практике при описании ЭЭГ у детей с СА часто встречаются такие определения, как переходящая ритмическая дельта-активность в затылочных и лобных областях: паттерны Occipital and Frontal Intermittent Rhythmic Delta Activity (OIRDA и FIRDA). Действительно, характеристики патологической медленноволновой активности на ЭЭГ при СА часто

схожи с описываемыми паттернами. В случае с лобной дельта-волновой активностью ни в одном исследовании по СА не упоминается паттерн FIRDA. В работе K.D. Valente и соавт. [16] отмечено несколько вариантов лобной дельта-активности:

- пробеги квазиритмичной дельта-волновой активности с включением низкоамплитудных спайков (описанные позже как Notched-delta) – выявлены при анализе 73 % записей ЭЭГ;
- диффузные высокоамплитудные дельта-волны с преобладанием в лобных областях, часто трехгранной формы, с мультирегиональными эпилептиформными разрядами («гипсаритмия-подобный» вариант) – выявлены на 9 % записей ЭЭГ;
- мономорфные ритмичные трифазные дельта-волны в лобных областях с включением редких острых волн («трифазноподобный» вариант) – на 23 % записей ЭЭГ;
- постоянная высокоамплитудная дельта-активность в лобных областях с диффузным распространением, без эпилептиформной активности (медленный вариант) – на 68 % записей ЭЭГ.

Термин лобной преходящей ритмичной дельта-активности (FIRDA) был предложен в 1959 г. [17]. Паттерн описан как ритмическая высокоамплитудная дельта-активность частотой 2–3 Гц, возникающая билатерально в лобных областях в бодрствовании в виде всплеск длительностью от 2 до 6 с. Описанный впервые у взрослых, этот паттерн является неспецифическим и регистрируется преимущественно при токсических или метаболических энцефалопатиях, реже – при опухолях полушарий головного мозга [8]. У детей паттерн FIRDA выявляется в 1,3 % случаев и ассоциируется преимущественно с когнитивными нарушениями и/или эпилепсией. Отмечается, что индекс данного паттерна и его низкие частотные характеристики коррелируют с нарушениями интеллекта [20].

В настоящем исследовании в лобных областях преобладали зубчатые дельта-волны, как правило квазиритмичные, с разбросом частоты в $\pm 1,5$ Гц на одной записи (у разных пациентов от 2 до 4,5 Гц). Ритмичные варианты дельта-волн выявлялись реже. Также в настоящем исследовании отмечается преобладание длительных всплеск дельта-волн (>6 с) и персистирование данного паттерна во время сна.

Паттерн затылочной преходящей ритмичной дельта-волновой активности (OIRDA) выявляется в основном у детей и чаще всего ассоциируется с детской абсансной эпилепсией [14]. Выявляется у 3,5 % детей, направленных на ЭЭГ по неврологическим показаниям, характеризуется частотой от 2–4 Гц, преобладанием билатерального синхронного распространения, длительностью, в большинстве случаев не превышающей 5 с, и регистрацией в основном в бодрствовании. Также отмечается высокая встречаемость данного

паттерна у детей с эпилепсией в течение суток после перенесенного судорожного приступа [21].

По данным литературы, паттерн OIRDA не описывается ни в одном исследовании, посвященном ЭЭГ при СА [6, 9, 13, 16]. В исследовании D.I. Rubin и соавт. (1997) указывается, что затылочная медленноволновая активность ни у одного из наблюдаемых пациентов с СА не соответствовала OIRDA [15]. В исследовании, посвященном встречаемости OIRDA у детей, упоминается наличие данного паттерна у 1 ребенка с СА. Существующие противоречия могут свидетельствовать о внешней схожести затылочной медленноволновой активности при СА и паттерна OIRDA [21].

В настоящем исследовании затылочная медленноволновая активность, так же как и лобная, характеризовалась квазиритмичностью, длительностью, часто превышающей 6 с, и частым включением спайков с формированием зубчатых медленных волн. Кроме того, отмечались выраженная латерализация затылочной медленноволновой активности и ее сохранение во время сна, что существенно отличается от OIRDA.

Другие описываемые ранее и регистрируемые в настоящем исследовании ЭЭГ-изменения выявляются не более чем на 30 % записей ЭЭГ и имеют неустойчивый характер:

- феномен активации патологической активности в задних отделах;
- ЭЭГ-паттерны фокальных приступов в затылочно-теменно-затемвисочных областях;
- ДЭПД;
- феномен мигрирующей продолженной медленноволновой активности (между лобными задними отделами).

В отдельных публикациях упоминается о высокой частоте встречаемости паттерна ДЭПД у детей с СА (у 4 из 5 пациентов) [3]. В настоящем исследовании ДЭПД выявлены у 15 % пациентов, однако отмечено, что ДЭПД значительно чаще выявляются у пациентов в узком возрастном диапазоне – в возрасте 4 лет.

При обзоре литературы было найдено только 1 детальное исследование, посвященное изменениям на ЭЭГ при СА во время сна. Авторы выявили снижение частоты и длительности веретен сна у пациентов с СА при сравнении с нормотипичными детьми. Также была выявлена повышенная представленность дельта-волн. Исследование проводилось на основе спектрального анализа и когерентности, поэтому количественные и качественные характеристики патологической медленноволновой активности во сне приведены не были. В публикациях отдельных клинических случаев отмечается наличие высокого индекса патологической и медленноволновой активности на ЭЭГ у детей с СА [1, 2].

В настоящем исследовании анализ биоэлектрической активности сна выявил несколько значимых закономерностей:

- высокий индекс патологической медленноволновой активности, во всех случаях значительно превышающий индекс эпилептиформной активности;
- изменения физиологических паттернов сна (сонные веретена) от атипизма до отсутствия, при этом отсутствие веретен сна коррелирует с высоким индексом патологической медленноволновой активности;
- повышение индекса эпилептиформной активности свыше 40 % регистрируется исключительно за счет появления ДЭПД в узком возрастном коридоре (средний возраст пациентов — 4,3 года, SD = 1,1).

Необходимо отметить, что при верификации ДЭПД учитывалась только типичная морфология (комплекс пик—волна или острая—медленная волна). Возможно, что частота встречаемости ДЭПД несколько выше, так как часть изолированных и сгруппированных острых волн могла соответствовать формирующимся или сглаженным (редуцированным) ДЭПД. Важным остается наблюдение, что регистрация типичной для ДЭПД морфологии и резкое повышение индекса ДЭПД во сне ограничены достаточно узкими возрастными рамками.

В большинстве предыдущих исследований характеристик ЭЭГ у пациентов с СА приводятся сведения о частоте встречаемости основных ЭЭГ-паттернов в широком возрастном диапазоне: от нескольких месяцев до 12–40 лет [13, 16, 18, 23], включая первое крупное описание основных ЭЭГ-паттернов [6], которые вошли в официальные критерии диагноза [22]. Только в 1 исследовании приводились данные об особенностях у детей до 3 лет, но это было описание всего 3 клинических случаев [15].

В нашем исследовании при анализе ВЭМ в возрасте до 3 лет выявлены следующие особенности:

1. Наиболее специфичными является паттерн «дельта-тета-ОРТ» (выявляется на 100 % записей). Несмотря на увеличение встречаемости исходно билатеральных всплесков при сравнении с более старшим

возрастом (на 27 % записей), преобладает устойчивая латерализация в 1 гемисфере с билатеральным распространением (66 % записей ЭЭГ). Отмечается примерно равная встречаемость тета- и дельта-волн с небольшим преобладанием дельта-диапазона.

2. Паттерн «дельта-F» регистрируется на 88 % записей. Характеризуется исходно билатеральным распространением, а также склонностью к диффузному распространению. Включения тета-волн регистрируются редко — на 17 % записей ЭЭГ. Также редко встречаются трифазные дельта-волны — на 17 % записей ЭЭГ.
3. Медленноволновые паттерны часто носят продолженный характер. Их длительность на большинстве записей ЭЭГ превышает 6 с (доля всех случаев паттерна «дельта-F» — 87 %, доля при паттерне «дельта-тета-ОРТ» — 62 %).
4. Зубчатые дельта-тета волны регистрируются на 88 % записей, примерно одинаково встречаются в структуре паттерна «дельта-тета-ОРТ» (77 %) и в структуре паттерна «дельта-F» (65 %). В половине случаев на ЭЭГ отмечается сочетание зубчатых медленных волн в лобных и задних областях. При этом длительность побегов зубчатых медленных волн редко превышает 2 с (только на 22 % записей ЭЭГ).
5. Тета-паттерн встречается относительно нечасто — на 58 % записей ЭЭГ. Но частота выявления данного паттерна увеличивается с возрастом.

В настоящем исследовании всем пациентам диагноз СА подтвержден путем метилирования премоторной области гена *SNRPN*, и 8 пациентам дополнительно было проведено секвенирование. В связи с этим в данной работе мы не проводили анализа корреляции между типом мутации, клиническим фенотипом, а также между тяжестью эпилепсии, антиэпилептической терапией и данными ЭЭГ. Анализ этих закономерностей планируется в последующих исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Абатуров А.Е., Петренко Л.Л., Кривуша Е.Л. Синдром Ангельмана. Часть 2 (клиника и диагностика). Здоровье ребенка 2015;6(66). [Abatur A.E., Petrenko L.L., Krivusha E.L. Angelman syndrome. Part 2 (clinical manifestations and diagnosis). Zdorovye rebenka = Child Health 2015;6(66). (In Russ.)].
2. Михайлова Н.В., Савинов С.В., Акчурина Я.Е. и др. Синдром Ангельмана как иллюстрация дифференцированного подхода к диагностике причин аутизма, задержки психомоторного развития и ДПП. Нейрохирургия и неврология Казахстана 2017;1(46). [Mikhaylova N.V., Savinov S.V., Akchurina Ya.E. et al. Angelman syndrome as an illustration of a differentiated approach to the diagnosis of the causes of autism, delayed psychomotor development and cerebral palsy. Neyrokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana = Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan 2017;1(46). (In Russ.)].
3. Мухин К.Ю. Синдром Ангельмана. В кн.: Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис Лтд, 2011. С. 520–533. [Mukhin K.Yu. Angelman syndrome. In: Epileptic encephalopathies and similar syndromes in children. Moscow: ArtServis Ltd, 2011. Pp. 520–533. (In Russ.)].
4. Battaglia A., Carey J.C., Thompson J.A., Filloux F.M. EEG studies in the Wolf–Hirschhorn (4p-) syndrome. EEG Clin Neurophysiol 1996;99(4):324.
5. Bird L.M. Angelman syndrome: review of clinical and molecular aspects. Appl Clin Genet 2014;7:93–104.

6. Boyd S.G., Harden A., Patton M.A. The EEG in early diagnosis of the Angelman (happy puppet) syndrome. *Eur J Pediatr* 1988;147(5):508–13. DOI: 10.1007/BF00441976.
7. Den Bakker H., Sidorov M.S., Fan Z. et al. Abnormal coherence and sleep composition in children with Angelman syndrome: a retrospective EEG study. *Mol Autism* 2018;9:32. DOI: 10.1186/s13229-018-0214-8.
8. Fariello R.G., Orrison W., Blanco G., Reyes P.F. Neuroradiological correlates of frontally predominant intermittent rhythmic delta activity (FIRDA). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1982;54(2):194–202. DOI: 10.1016/0013-4694(82)90161-4.
9. Korff C.M., Kelley K.R., Nordli D.R.Jr. Notched delta, phenotype, and Angelman syndrome. *J Clin Neurophysiol* 2005;22(4):238–43. DOI: 10.1097/01.wnp.0000167930.90824.0f.
10. Laan L.A., Renier W.O., Arts W.F.M. et al. Evolution of epilepsy and EEG findings in Angelman syndrome. *Epilepsia* 1997;38:195–9. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01097.x.
11. Laan L.A., Vein A.A. A Rett patient with a typical Angelman EEG. *Epilepsia* 2002;43(12):1590–2. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2002.30802.x.
12. Matsumoto A., Kumagai T., Miura K. et al. Epilepsy in Angelman syndrome associated with chromosome 15q deletion. *Epilepsia* 1992;33:1083–90. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1992.tb01763.x.
13. Minassian B.A., DeLorey T.M., Olsen R.W. et al. Angelman syndrome: correlations between epilepsy phenotypes and genotypes. *Ann Neurol* 1998;43(4):485–93. DOI: 10.1002/ana.410430412.
14. Riviello J.J.Jr., Foley C.M. The epileptiform significance of intermittent rhythmic delta activity in childhood. *J Child Neurol* 1992;7(2):156–60. DOI: 10.1177/088307389200700204.
15. Rubin D.I., Patterson M.C., Westmoreland B.F., Klass D.W. Angelman's syndrome: clinical and electroencephalographic findings. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;102(4):299–302. DOI: 10.1016/s0013-4694(96)96105-2.
16. Valente K.D., Andrade J.Q., Grossmann R.M. et al. Angelman syndrome: difficulties in EEG pattern recognition and possible misinterpretations. *Epilepsia* 2003;44:1051–63. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2003.66502.x.
17. Van der Drift J., Magnus O. The value of the EEG in the differential diagnosis of cases with cerebral lesion. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1959;11:733–46.
18. Vendrame M., Loddenkemper T., Zarowski M. et al. Analysis of EEG patterns and genotypes in patients with Angelman syndrome. *Epilepsy Behav* 2012;23(3):261–5. DOI: 10.1016/j.yebeh.2011.11.027.
19. Viani F., Romeo A., Viri M. et al. Seizure and EEG patterns in Angelman's syndrome. *J Child Neurol* 1995;10:467–71. DOI: 10.1177/088307389501000609.
20. Watemberg N., Gandelman R., Neufeld M.Y. et al. Clinical correlates of frontal intermittent rhythmic delta activity in children. *J Child Neurol* 2003;18:525–9. DOI: 10.1177/08830738030180080601.
21. Watemberg N., Linder I., Dabby R. et al. Clinical correlates of occipital intermittent rhythmic delta activity (OIRDA) in children. *Epilepsia* 2007;48(2):330–4. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00937.x.
22. Williams C.A., Beaudet A.L., Clayton-Smith J. et al. Angelman syndrome 2005: updated consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet A* 2006;140(5):413–8. DOI: 10.1002/ajmg.a.31074.
23. Yum M.S., Lee E.H., Kim J.H. et al. Implications of slow waves and shifting epileptiform discharges in Angelman syndrome. *Brain Dev* 2013;35(3):245–51. DOI: 10.1016/j.braindev.2012.04.006.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.Ю. Мухин / K.Yu. Mukhin: <https://orcid.org/0000-0001-8855-7740>

О.А. Пылаева / O.A. Pylaeva: <https://orcid.org/0000-0001-9050-2036>

М.Ю. Бобылова / M.Yu. Bobylova: <https://orcid.org/0000-0001-6125-0618>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки».

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy.

Статья поступила: 12.10.2020. **Принята к публикации:** 15.02.2021.

Article received: 12.10.2020. **Accepted for publication:** 15.02.2021.