

УДК 612.014.423:616.831-056.7:577.11:616.36:572.7

И.Н. Никишкова, А.Е. Кутиков, И.К. Волошин-Гапонов

Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины, г. Харьков

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА – КОНОВАЛОВА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ АНТРОПОМОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ

Исследовали особенности функциональной активности головного мозга при болезни Вильсона – Коновалова у пациентов-носителей разных антропологических типов (АТ). Показано, что при болезни Вильсона – Коновалова у всех пациентов, независимо от АТ, отмечается снижение активности таламокортикальной системы. Однако при этом пациенты-носители атланта-балтийского АТ (ААТ) менее всех отличались от здоровых лиц по значениям мощности и представленности ритмов медленно-волнового (0,5–7,0 Гц) и высокочастотного (14–40 Гц) диапазонов биоэлектрической активности мозга. Для пациентов-носителей средиземноморского АТ (САТ) наиболее характерным было увеличение вклада стволовых структур в тонические влияния на неокортекс (усиление мощности и пароксизмальных проявлений медленно-волновой активности), а для больных-носителей динарского АТ (ДАТ) – усиление активирующих ретикулярных влияний (усиление мощности и представленности высокочастотной активности). У пациентов, отнесенных к САТ и ДАТ, были выражены признаки межполушарной дезинтеграции (большие значения индекса мозговой симметрии), у больных-носителей ААТ усредненный показатель симметричности спектральной мощности всех частотных диапазонов ЭЭГ соответствовал норме.

Ключевые слова: функциональная активность головного мозга, антропологический тип, болезнь Вильсона – Коновалова.

На сегодняшний день пристальное внимание исследователей приковано к проблеме связи различных патологий с немодифицируемыми факторами риска и, в первую очередь, с демографическими и генетическими характеристиками пациентов. В случае болезни Вильсона – Коновалова роль генетических факторов риска уже давно и детально изучается по всему миру [1–4]. В то же время полученные нами ранее результаты продемонстрировали важность антропоморфологического фактора в контексте эпидемиологии, механизмов и факторов риска развития болезни Вильсона – Коновалова [5]. С одной стороны, было показано, что морфоструктурные изменения мозга, наблюдаемые в том числе и при болезни Вильсона – Коновалова, вызывают изменения биоэлектрической активности [6]. С другой стороны, при неврозах у пациентов, принадлежащих к разным антропологическим типам (АТ), имеются определенные отличия уровня функциональной активности

и взаимодействий неокортекса с подкорковыми структурами [7]. В свете этих данных актуальным является вопрос изучения особенностей изменения количественных показателей ЭЭГ при болезни Вильсона – Коновалова у пациентов-носителей разных АТ.

Материал и методы. Была исследована биоэлектрическая активность мозга у 34 пациентов (в том числе 12 женщин) с болезнью Вильсона – Коновалова в возрасте от 17 до 49 лет, средний возраст – $(30,00 \pm 1,38)$ лет, которые составили основную группу. Диагноз болезнь Вильсона – Коновалова пациентам основной группы выставляли или подтверждали в соответствии с общепринятым стандартом (содержание в сыворотке крови церулоплазмينا < 20 мг/дл, экскреция меди с мочой > 100 мкг/сут, наличие колец Кайзера–Флейшера). Группу сравнения составили 11 лиц (в том числе 5 женщин) в возрасте от 24 до 40 лет, средний возраст – $(31,36 \pm 1,82)$ года без диагноза болезнь Вильсона –

© И.Н. Никишкова, А.Е. Кутиков, И.К. Волошин-Гапонов, 2016

Коновалова. Регистрация ЭЭГ осуществлялась с помощью компьютерного диагностического комплекса «Нейрон-спектр+» от 20 электродов, расположенных согласно Международной системе «10–20», в состоянии покоя. Количественный анализ ЭЭГ состоял в компьютерной оценке когерентности, амплитуды, мощности спектра и индекса ритмов (процент времени присутствия каждого ритма за определенный период времени) по 10 эпохам (длительностью 2,56 с) для пяти диапазонов ритмов: δ -ритма (0–3 Гц), θ -ритма (4–7 Гц), α -ритма (8–13 Гц), β_1 -ритма (14–19 Гц) и β_2 -ритма (20–40 Гц). Кроме того, для оценки усредненного показателя симметричности спектральной мощности всех частотных диапазонов ЭЭГ использовали индекс BSI – высокочувствительный ЭЭГ-маркер асимметрии ЭЭГ [8]. Нижняя граница индекса (BSI=0) соответствует идеальной симметрии мозговой активности по всем диапазонам спектра ЭЭГ для всех отведений, верхняя граница (BSI=1) означает максимальную асимметрию, диффузно фиксируемую на ЭЭГ, при этом в норме $BSI=0,042 \pm 0,005$ [9].

В соответствии с результатами комплексного антропоморфологического обследования пациенты основной группы были разделены на три подгруппы. В А-подгруппу были включены 6 пациентов, являющихся представителями атланта-балтийского АТ (ААТ); в С-подгруппу – 20 пациентов, принадлежащих к средиземноморскому АТ (САТ); в Д-подгруппу – 6 пациентов-носителей динарского

АТ (ДАТ). Кроме того, в основной группе было зарегистрировано 2 пациента, характеризующихся комплексами черт палеоевропейского АТ (1 чел.) и уралоидного АТ (1 чел.). Из-за малочисленности они не были включены в анализ по подгруппам, но их учли при общем анализе ЭЭГ основной группы исследования.

Результаты. Сравнительный анализ показателей количественной оценки ЭЭГ-характеристик пациентов, являющихся носителями разных АТ, выявил межгрупповые различия в организации биоэлектрической активности мозга.

У пациентов-носителей разных АТ в зависимости от частотного диапазона и локализации выраженность снижения амплитуды биоэлектрической активности имела определенные различия. Наибольшее снижение амплитуды как низко-, так и высокочастотных ритмов было выявлено на ЭЭГ пациентов А-подгруппы (рис. 1). Минимальные изменения амплитудных показателей в диапазоне медленных волн отмечались у больных С-подгруппы, а в высокочастотном диапазоне – у пациентов Д-подгруппы. Однако у всех пациентов, независимо от АТ, амплитуда α -активности диффузно была в среднем в 2 раза ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,001$).

Изменение частотных характеристик ритмов при болезни Вильсона–Коновалова также имело определенные межгрупповые особенности. У пациентов С-подгруппы отмечалось диффузное снижение частоты α -активности

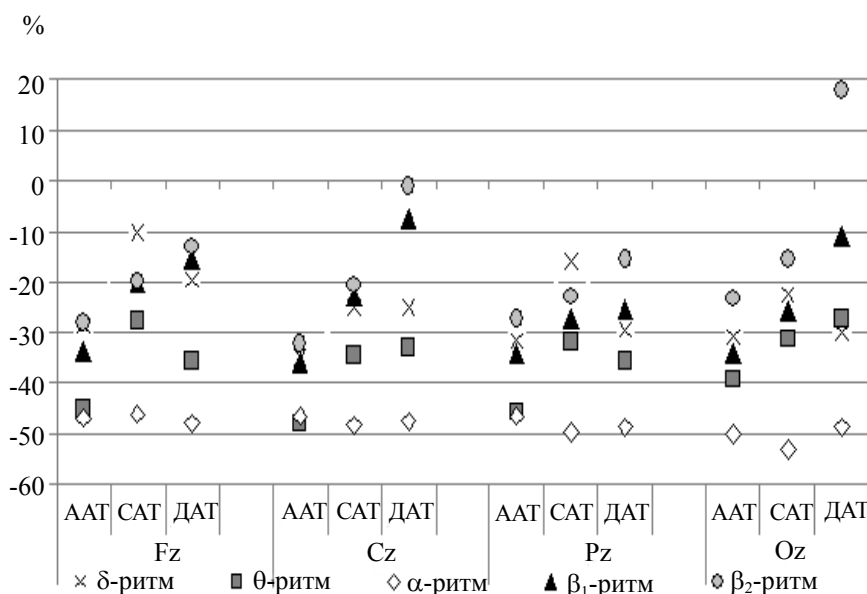


Рис. 1. Различия показателей амплитуды колебаний биоэлектрической активности мозга у пациентов-носителей ААТ, САТ и ДАТ при болезни Вильсона – Коновалова

($p < 0,01$). В Д-подгруппе по сравнению с двумя другими подгруппами наиболее выраженным было выравнивание частотного градиента α -активности: в лобных зонах частота α -ритма была выше, чем у лиц группы сравнения ($p < 0,05$), и практически равна значениям в затылочной зоне. У пациентов-носителей ААТ и САТ в диапазоне 14–19 Гц отмечалась частотная асимметрия ($p < 0,05$).

Во всех подгруппах величина удельной мощности α -активности была одинаковой и практически в 2 раза ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,05$), рис. 2. По значениям удель-

Среди всех больных именно в С-подгруппе отмечалось наибольшее диффузное увеличение индекса δ -ритма: на 50–59 % в передне-центральных отделах и на 70–96 % в задних ($p < 0,001$), рис. 3. Для пациентов Д-подгруппы наиболее характерным оказалось трехкратное (292,86 %) увеличение индекса высокочастотной активности по сравнению как с лицами группы сравнения ($p < 0,05$), так и с другими пациентами. Пациенты-носители ААТ менее всех отличались от лиц группы сравнения по представленности изучаемых ритмов в спектре биоэлектрической актив-

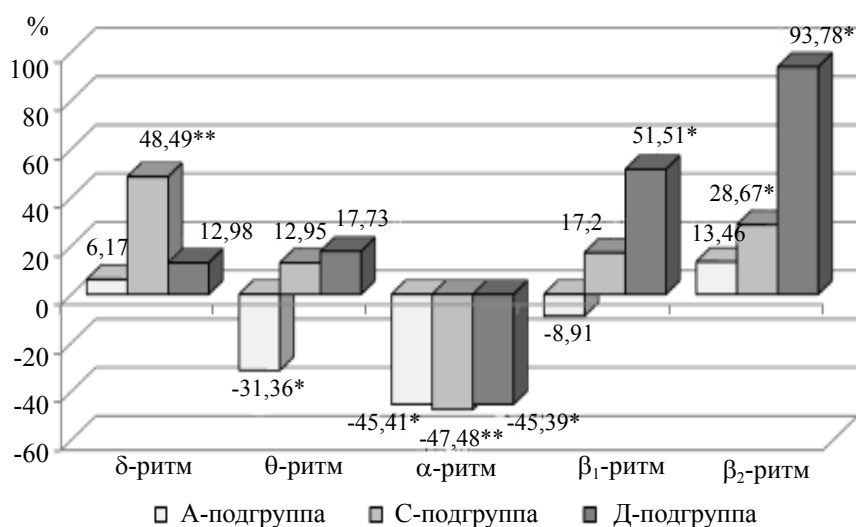


Рис. 2. Различие показателей удельной мощности колебаний биоэлектрической активности мозга у пациентов-носителей ААТ, САТ и ДАТ при болезни Вильсона – Коновалова
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – отличия от группы сравнения

ной мощности δ -, β_1 - и β_2 -ритмов пациенты А-подгруппы практически не отличались от пациентов группы сравнения, но у них отмечалось достоверное снижение на 31,4 % удельной мощности θ -ритма ($p < 0,05$). Пациентов С-подгруппы отличало от больных других подгрупп самое значительное усиление удельной мощности δ -активности по сравнению с лицами группы сравнения – на 48,5 % ($p < 0,001$), рис. 2. Для пациентов Д-подгруппы было характерно наибольшее увеличение удельной мощности высокочастотной активности: на 51,5 % в диапазоне 14–19 Гц ($p < 0,05$) и на 93,8 % в диапазоне 20–40 Гц ($p < 0,05$), рис. 2.

Достоверное по сравнению с лицами группы сравнения диффузное изменение представленности спектра колебаний всех диапазонов, кроме θ -ритма, обнаружено только у пациентов с болезнью Вильсона – Коновалова, отнесенных к САТ (от $p < 0,01$ до $p < 0,001$).

ности, достоверные различия обнаружены только в задневисочных и затылочных зонах коры ($p < 0,05$). Более того, несмотря на то, что индекс α -ритма был снижен у всех больных болезнью Вильсона – Коновалова, по сравнению с лицами группы сравнения в С- и Д-подгруппах это снижение было диффузным ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно), а в А-подгруппе оно было менее выражено и отмечалось только в задних отделах неокортекса ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ коэффициентов когерентности выявил, что больные-носители разных АТ отличались числом межполушарных взаимодействий. Наибольшее снижение коэффициента когерентности в медленноволновом диапазоне (0,7–7,0 Гц) среди больных с болезнью Вильсона – Коновалова отмечалось у пациентов А-подгруппы (табл. 1) по сравнению с лицами группы сравнения ($p < 0,001$) и с больными С- и Д-подгрупп ($p < 0,05$), табл. 2 и 3.

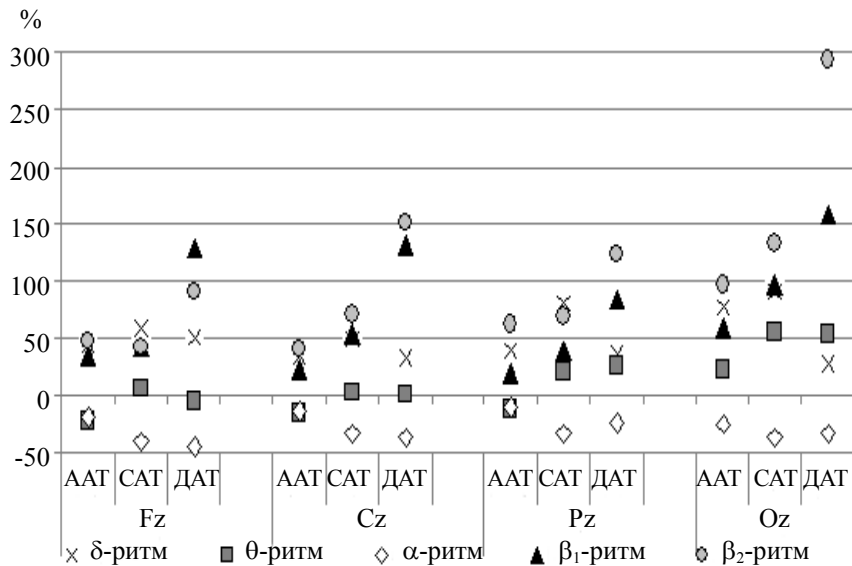


Рис. 3. Различие показателей представленности ритмов всех диапазонов спектра биоэлектрической активности мозга у пациентов-носителей ААТ, САТ и ДАТ при болезни Вильсона–Коновалова

Таблица 1. Показатели межполушарной когерентности (МП КОГ) ритмов всех диапазонов биоэлектрической активности мозга у пациентов А-подгруппы (n=6)

МП КОГ	δ-ритм	θ-ритм	α-ритм	β ₁ -ритм	β ₂ -ритм
Fp1Fp2	0,34±0,07****	0,47±0,0****	0,56±0,07*	0,32±0,05****	0,17±0,03****●●
F3F4	0,42±0,06****	0,56±0,06**	0,57±0,04***	0,39±0,06****	0,20±0,02****●
C3C4	0,44±0,08**	0,53±0,07**	0,55±0,04***	0,38±0,04****	0,20±0,02****●
P3P4	0,42±0,07***	0,48±0,05***	0,60±0,04*	0,37±0,05****	0,24±0,05***
O1O2	0,36±0,05***	0,36±0,05***	0,56±0,04*	0,35±0,05****	0,25±0,06***
F7F8	0,25±0,04****	0,28±0,03****●●	0,34±0,0****	0,18±0,04****	0,11±0,01****●●
T3T4	0,28±0,03****	0,29±0,04****●●	0,31±0,03***	0,16±0,03****	0,12±0,02****
T5T6	0,17±0,02****●●●	0,20±0,02****●●●	0,28±0,03***	0,16±0,02****	0,14±0,03****

Примечание. *p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 – отличия от группы сравнения; ● p<0,05; ●● p<0,01; ●●● p<0,001 – отличия А-подгруппы от С-подгруппы.

Максимальное снижение числа межполушарных взаимодействий в β₁-диапазоне было выявлено в Д-подгруппе (p<0,001), табл. 3. Равным по значению во всех подгруппах было только снижение уровня межполушарной фазовой синхронизации α-колеба-

ний: в центральных зонах неокортекса – в среднем на 25–30 % ниже, чем в аналогичных зонах в группе сравнения; в височных – на 50 %. По числу внутрислошарных связей во всех частотных диапазонах пациенты Д-подгруппы практически не отличались от лиц группы сра-

Таблица 2. Показатели межполушарной когерентности (МП КОГ) ритмов всех диапазонов биоэлектрической активности мозга пациентов С-подгруппы (n=20)

МП КОГ	δ-ритм	θ-ритм	α-ритм	β ₁ -ритм	β ₂ -ритм
Fp1Fp2	0,50±0,04***	0,58±0,03***	0,56±0,03***	0,41±0,03***	0,26±0,03***
F3F4	0,53±0,03***	0,62±0,03**	0,60±0,0****	0,43±0,03***	0,27±0,03***
C3C4	0,51±0,03***	0,58±0,02***	0,55±0,03***	0,38±0,03***	0,26±0,02***
P3P4	0,47±0,02***	0,53±0,03***	0,55±0,02***	0,39±0,03***♦	0,28±0,03***
O1O2	0,40±0,03***	0,44±0,03***	0,49±0,02***	0,36±0,02***	0,30±0,03***
F7F8	0,34±0,04***	0,41±0,03***	0,37±0,03***	0,22±0,02***	0,16±0,02****♦
T3T4	0,34±0,02***	0,39±0,03***	0,32±0,02***	0,20±0,03***	0,16±0,02***
T5T6	0,32±0,03***	0,31±0,02***	0,30±0,02***	0,20±0,03***	0,17±0,03***

Примечание. *** p<0,001 – отличия от группы сравнения. ♦p<0,05 – отличия С-подгруппы от Д-подгруппы.

Таблиця 3. Показатели межполушарной когерентности (МП КОГ) ритмов всех диапазонов биоэлектрической активности мозга пациентов Д-подгруппы (n=6)

МП КОГ	δ-ритм	θ-ритм	α-ритм	β ₁ -ритм	β ₂ -ритм
Fp1Fp2	0,55±0,12	0,49±0,11*	0,52±0,12*	0,39±0,10*	0,22±0,06***
F3F4	0,60±0,08	0,54±0,11*	0,52±0,10**	0,39±0,09**	0,22±0,05***
C3C4	0,56±0,08*	0,52±0,10**	0,44±0,07***	0,29±0,07***	0,20±0,04***
P3P4	0,51±0,07**	0,50±0,08*	0,53±0,07*	0,29±0,05***	0,27±0,05***
O1O2	0,38±0,05***	0,38±0,05***	0,49±0,06**	0,28±0,06***	0,30±0,04***
F7F8	0,43±0,06***×	0,33±0,07**	0,32±0,07***	0,23±0,05***	0,12±0,01***
T3T4	0,44±0,02***×	0,31±0,06***	0,28±0,05***	0,15±0,03***	0,12±0,01***
T5T6	0,35±0,04***×	0,29±0,04***×	0,29±0,04***	0,15±0,03***	0,14±0,01***

Примечание. *p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 – отличия от группы сравнения; × p<0,05; ×× p<0,01 – отличия Д-подгруппы от А-подгруппы.

внения и превосходили пациентов двух других подгрупп. В А-подгруппе наиболее значительным по сравнению с лицами из группы сравнения (p<0,01) и другими пациентами с болезнью Вильсона – Коновалова (p<0,05) было снижение внутриволновой когерентности всех ритмов.

Выраженная асимметрия спектральной мощности биоэлектрической активности мозга была обнаружена в С- и Д-подгруппах. При значении BSI в группе сравнения 0,04 у пациентов-носителей САТ этот показатель составил 0,09 (p<0,01), а у пациентов-носителей ДАТ – 0,14 (p<0,05). В С-подгруппе значение индекса BSI соответствовало таковому группы пациентов с болезнью Вильсона – Коновалова в целом. Для пациентов Д-подгруппы была характерна значительная вариабельность показателя мозговой симметрии, но наиболее распространенным был показатель BSI=0,10. Представители ААТ по индексу BSI достоверно не отличались от лиц группы сравнения.

Обсуждение. Описанные ЭЭГ-корреляты свидетельствуют, что пациенты-носители разных АТ имели четкие различия в изменениях корково-подкорковых взаимодействий. Больные А-подгруппы менее всех отличались от лиц группы сравнения по значениям мощности и представленности ритмов медленноволнового (0,5–7,0 Гц) и высокочастотного (14–40 Гц) диапазонов биоэлектрической активности мозга. Для картины ЭЭГ больных Д-подгруппы наиболее характерным было диффузное многократное усиление мощности и индекса высокочастотных ритмов, свидетельствовавшее о повышении активности ретикулярной формации на фоне снижения активности дизэнцефальных структур. У пациентов С-подгруппы наибольшее среди всех больных усиление мощности и пароксизмаль-

ных проявлений медленноволновой активности сочеталось с увеличением мощности высокочастотных ритмов, но численно меньшим, чем в Д-подгруппе. Подобная структура ЭЭГ пациентов С-подгруппы обусловлена дисфункцией глубоких стволовых структур мозга.

Несмотря на более выраженное снижение числа внутри- и межполушарных взаимодействий в низко- и высокочастотных диапазонах, выявленное у пациентов-носителей ААТ значение индекса мозговой симметрии в данной подгруппе было ниже, чем в двух других подгруппах, и практически не отличалось от такового у лиц группы сравнения.

Выводы

При болезни Вильсона–Коновалова у всех пациентов, независимо от антропологического типа, отмечается снижение активности таламокортикальной системы (низкие значения амплитуды, мощности и индекса α-ритма). Однако увеличение вклада стволовых структур в тонические влияния на неокортекс (усиление мощности медленноволновой активности и пароксизмов) было наиболее характерным для пациентов-носителей средиземноморского антропологического типа, а для больных-носителей динарского антропологического типа – усиление активирующих ретикулярных влияний (усиление мощности и представленности высокочастотной активности). У пациентов, отнесенных к средиземноморскому и динарскому антропологическим типам, были выражены признаки межполушарной дезинтеграции (большие значения индекса мозговой симметрии), у больных-носителей атланта-балтийского антропологического типа усредненный показатель симметричности спектральной мощности всех частотных диапазонов ЭЭГ соответствовал норме.

Литература

1. Identification and analysis of mutations in the Wilson disease gene (ATP7B): population frequencies, genotype-phenotype correlation, and functional analyses / A.B. Shah, I. Chernov, H.T. Zhang et al. // *Am. J. Hum. Genet.* – 1997. – Vol. 61. – P. 317–328.
2. *Horslen S.* Genotype-phenotype correlation in Wilson disease / S. Horslen, S.H. Hahn // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 44. – P. 387–388.
3. Homozygous mutations in the conserved ATP hinge region of the Wilson disease gene: association with liver disease / K. Barada K, M. El-Atrache, I.I. El-Hajj et al. // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 44. – P. 432–439.
4. Genetic variability in the methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR) affects clinical expression of Wilson's disease / G. Gromadzka, M. Rudnicka, G. Chabik et al. // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 55. – P. 913–919.
5. *Kutikov O.Ye.* The role of a physical anthropological factor in epidemiology of Wilson's disease / O.Ye. Kutikov, I.K. Voloshyn-Gaponov // *Український вісник психоневрології.* – 2014. – Т. 22, Вип. 4 (81). – С. 33–37.
6. *Волошин-Гапонов И.К.* Особенности биоэлектрической активности головного мозга у пациентов с болезнью Вильсона – Коновалова / И.К. Волошин-Гапонов // *Український вісник психоневрології.* – 2013. – Т. 21, Вип. 3 (76). – С. 13–17.
7. *Кутиков А.Е.* Функциональная активность головного мозга при невротических расстройствах у пациентов с различными антропоморфологическими характеристиками / А.Е. Кутиков, И.Н. Никишкова // *Експериментальна і клінічна медицина.* – 2015. – № 2 (67). – С. 95–100.
8. *Handbook of ICU EEG monitoring / Ed.: Suzette M. LaRoche.* – N.Y.: Demos Medical, 2013. – 338 p.
9. Continuous EEG monitoring during thrombolysis in acute hemispheric stroke patients using the brain symmetry index / C. C. de Vos, S. M. van Maarseveen, P. J. Brouwers, M. J. van Putten // *J. Clin. Neurophysiol.* – 2008. – Vol. 25, No. 2. – P. 77–82.

І.М. Нікішкова, О.Є. Кутиков, І.К. Волошин-Гапонов
ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ХВОРОБІ
ВІЛЬСОНА – КОНОВАЛОВА У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ АНТРОПОМОРФОЛОГІЧНИМИ
ХАРАКТЕРИСТИКАМИ

Досліджено особливості функціональної активності головного мозку при хворобі Вільсона – Коновалова у пацієнтів-носіїв різних антропологічних типів (АТ). Показано, що при хворобі Вільсона – Коновалова у всіх пацієнтів, незалежно від АТ, відмічається зниження активності таламокіркової системи. Однак при цьому пацієнти-носії атлантико-балтійського АТ (ААТ) менш за усіх відрізнялися від здорових осіб за значеннями потужності і представленості ритмів повільно-хвильового (0,5–7,0 Гц) і високочастотного (14–40 Гц) діапазонів біоелектричної активності мозку. Для пацієнтів-носіїв середземноморського АТ (САТ) найбільш характерним було збільшення внеску стовбурових структур у тонічні впливи на кірку (посилення потужності і пароксизмальних проявів повільно-хвильової активності), а для пацієнтів-носіїв динарського АТ (ДАТ) – посилення активуючих ретикулярних впливів (посилення потужності та індексу високочастотної активності). У пацієнтів, віднесених до САТ і ДАТ, були виявлені виражені ознаки міжпівкульної дезінтеграції (великі значення індексу мозкової симетрії), у пацієнтів-носіїв ААТ усереднений показник симетричності спектральної потужності усіх частотних діапазонів ЕЕГ відповідав нормі.

Ключові слова: функціональна активність головного мозку, антропологічний тип, хвороба Вільсона–Коновалова.

І.М. Nikishkova, O.Ye. Kutikov, I.K. Voloshyn-Gaponov
PECULIARITIES OF BRAIN FUNCTIONAL ACTIVITY IN WILSON'S DISEASE IN PATIENTS WITH
DIFFERENT ANTHROPOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS

The article is devoted to investigations of peculiarities of brain functional activity in Wilson's disease in patients belonging to different physical anthropological types (PAT). It was demonstrated that in Wilson's disease in all patients, independently from PAT, decreased activity of thalamocortical system was registered. However, along with this, patients belonging to Atlantic-Baltic PAT differed from healthy persons on powers and indices of slow-wave (0.5–7.0 Hz) and high-frequency (14–40 Hz) rhythms of brain bioelectrical

activity minimally as compared with other patients. Patients who belonged to Mediterranean PAT were characterized predominantly by an increasing of contribution of brainstem structures to tonic influence on the cortex (an enhanced power and paroxysmal manifestations of slow-wave activity), but patients belonging to Dinaric PAT were characterized by an enhancing of an activating reticular influence (enhanced powers and indices of high-frequency activity). In patients belonging to Mediterranean and Dinaric PATs prominent sings of interhemispheric disintegration (a high brain symmetry index) were founded, whereas in patients who belonged to Atlantic-Baltic PAT an average index of spectral power symmetry corresponded to normal values.

Key words: *brain functional activity, physical anthropological type, Wilson's disease.*

Поступила 24.12.15