

Долинина А.Ф.¹, Громова Л.Л.²

Фебрильные судороги у детей. Риск возникновения.

1 - ГБУЗ Челябинская областная детская клиническая больница, г. Челябинск. 2 - ГБОУ ВПО "Южно-Уральский государственный медицинский, университет", г. Челябинск.

Dolinina A.F., Gromova L.L.

Febrile children's convulsions and risk of emergence

Резюме

Изучались клинические особенности фебрильных приступов у детей с оценкой данных дополнительных методов исследования, а также факторы их возникновения. Проведен анализ наблюдения 109 детей с фебрильными судорогами в возрасте от 3 месяцев до 5 лет. Анализировались – возраст, пол, генетическая предрасположенность по фебрильным судорогам и эпилепсии, перинатальный анамнез, температура возникновения фебрильных приступов, фоновые заболевания, характер приступов, неврологический статус, данные дополнительных методов исследования (ЭЭГ, МРТ головного мозга). В группу сравнения вошли дети с эпилепсией того же возраста. Статистически значимым фактором риска возникновения фебрильных судорог у детей являетсяотягощенный семейный анамнез по фебрильным приступам, а маркером повышенной вероятности их возникновения - перинатальная патология (хроническая гипоксия плода). В качестве дополнительного фактора риска можно рассматривать частые острые респираторные заболевания у детей.

Ключевые слова: дети, фебрильные приступы, риск возникновения

Summary

There has been studies of clinical peculiarities of febrile children's convulsions and the estimation of the additional research data and the factors of the emergence. There has been examined and observed 109 children aged from three months to five having febrile convulsions. Age, sex, genetic predisposition to febrile attacks and epilepsy were analysed along with perinatal anamnesis, the temperature at which the attacks appear, the background diseases, the character of the attacks, the neurological status, the additional methods of research of the head brain (EEG, MRI). The comparison group included the children of the same age suffering epilepsy. Statistically important factor of the risk of the beginning of febrile attacks is the burden of the family anamnesis in febrile convulsions and the marker of the higher probability of the beginning is perinatal pathology (chronic hypoxia of the baby). Additional factors of the risk are frequent acute respiratory diseases.

Key words: children, febrile attacks, risk of the emergence

Введение

Фебрильные приступы (ФП) являются доброкачественным, возраст-зависимым, генетически детерминированным состоянием, при котором головной мозг восприимчив к эпилептическим приступам, возникающим в ответ на высокую температуру. Приступы отмечаются у детей в возрасте от 3-х месяцев до 5 лет. Согласно проекту классификации 2001 года ФП отнесены в группу состояний с эпилептическими приступами, которые не требуют диагноза эпилепсии (Engel, 2001). Различают типичные (простые) и атипичные (сложные) ФП (Bargat T.Z., Shinnar Sh., 2002).

Типичные (простые) ФП составляют 75% всех фебрильных судорог. Они характеризуются следующими признаками:

- Возраст дебюта от 6 месяцев до 5 лет.
- Высокий процент семейных случаев ФП и идиопатической эпилепсии среди родственников пробаанда.

- Приступы, как правило, генерализованные судорожные тонико-клонические; нередко ассоциированы со сном.

- Продолжительность приступов менее 15 минут, в большинстве случаев 1-3 минуты; приступы купируются самостоятельно.

- Высокая вероятность повторяемости ФП.

- Возникают у неврологически здоровых детей.

- Эпилептиформная активность на ЭЭГ в интериктальном периоде не регистрируется.

- Отсутствуют изменения в головном мозге при проведении нейровизуализации.

- ФП самостоятельно проходят после достижения возраста 5 лет.

Особенностями атипичных ФП являются:

- Возраст дебюта от нескольких месяцев до 5 лет.

- Отсутствие семейных случаев ФП и эпилепсии среди родственников пробаанда.

- Приступы генерализованные тонико-клонические или вторично - генерализованные (нередко с преобладанием фокального клонического компонента), реже фокальные моторные (в том числе, гемиклонические) или аутомоторные.

- Нередко возникновение постприступных симптомов выпадения (Тоддовский парез, речевые нарушения и пр.)

- Продолжительность приступов более 30 мин; возможно развитие эпилептического статуса.

- Высокая повторяемость ФП, нередко за период одного лихорадочного заболевания.

- Наличие в неврологическом статусе очаговых неврологических симптомов (например, гемипареза), задержки психического, моторного или речевого развития.

- Наличие при ЭЭГ - исследовании продолженного регионарного замедления, чаще по одному из височных отделений.

- Обнаружение при нейровизуализации структурных изменений в мозге (типично – гиппокампальный склероз), которые могут возникать не сразу после ФП, а развиваются с возрастом.

- Высокий риск трансформации в симптоматическую фокальную эпилепсию (типично – палеокортикальную височную эпилепсию).

Важным направлением профилактики фебрильных судорог является возможность определения риска возникновения у ребенка судорог на температуру, тем самым предупредить родителей и определить их правильные действия во время приступа.

Целью данного исследования было изучить клинические особенности фебрильных приступов у детей с оценкой данных дополнительных методов исследования, а также факторы их возникновения.

Материалы и методы

Объектами исследования были дети Челябинской области с фебрильными судорогами в возрасте с 3 месяцев до 5 лет.

Проведен анализ наблюдения 109 детей с фебрильными судорогами в возрасте от 3 месяцев до 5 лет. Средний возраст составил $3,2 \pm 0,12$. Эти дети вошли в основную группу. Анализировались – возраст, пол, генетическая предрасположенность по фебрильным судорогам и эпилепсии, перинатальный анамнез, температура возникновения фебрильных приступов, фоновые заболевания, характер приступов, неврологический статус, данные дополнительных методов исследования (ЭЭГ, МРТ головного мозга). Для оценки значимости в генезе первичных фебрильных судорог таких факторов как возраст, пол, генетическая предрасположенность по фебрильным судорогам и эпилепсии, перинатальная патология, неврологические нарушения, изменения при проведении нейрорфизиологических и нейровизуализационных методов исследования, определена группа сравнения, это дети с эпилепсией того же возраста ($n=62$), средний возраст их составил $4,4 \pm 0,20$.

В ходе статистического анализа данных были использованы методы описательной статистики, выбо-

рочных сравнений и поиска зависимостей. Для количественных показателей рассчитывали средние значения с 95%-ными доверительными интервалами (95% ДИ), для качественных показателей – абсолютные и относительные (в %) частоты с точными 95%-ными ДИ, вычисленными методом Клоппера – Пирсона. При сравнении групп по количественным показателям использовали t-критерий в случае 2 групп. Для сравнения групп по качественным показателям данные сводили в таблицы сопряженности, которые анализировали с помощью критерия отношения правдоподобия (хи-квадрат максимального правдоподобия,). В случае слабой насыщенности ячеек таблиц сопряженности (минимальные ожидаемые менее 5) оценку статистической значимости проводили с помощью рандомизационной процедуры Монте-Карло в пакете Cytel Studio StatXact (version 7.0; Cytel Software Corporation). Для поиска ячеек таблиц сопряженности, обеспечивших статистическую значимость рассматриваемых эффектов, рассчитывали отклонения Фримана – Тьюки FTdev и оценивали их статистическую значимость.

Во всех случаях обнаруженные эффекты считали статистически значимыми при $P \leq 0,05$, незначимыми – при $P > 0,10$; в промежуточных случаях ($0,05 < P \leq 0,10$) обобщали их как возможные тенденции.

Результаты и обсуждение

По данным литературы, характерный возрастной интервал возникновения фебрильных приступов - от 6 месяцев до 5 лет с пиком в 18-22 месяца жизни, чаще болеют мальчики (Panayiotopoulos, 2005).

В нашем исследовании преобладали дети 2 - 3 летнего возраста (63,3%), средний возраст $3,2 \pm 0,12$ года. Среди обследованных детей было больше мальчиков (64,2%).

Большинство ученых сходятся во мнении, что в развитии фебрильных приступов ведущую роль имеют генетические факторы. Считается, что риск возникновения у детей ФП значительно возрастает, если у их родителей в анамнезе отмечены фебрильные приступы (A. Ellatiff et al., 2002; Abou-Khalil B et al., 2007; A. Talebian et al., 2009; Mahyar et al., 2010; Camfield et al., 2012; Sajun Chung, M.D., 2014). В нашем исследовании подтверждена значимость генетических факторов в возникновении фебрильных приступов - отягощенный семейный анамнез по фебрильным судорогам достоверно чаще встречался у детей с фебрильными судорогами (28,7%), чем у детей с эпилепсией (3,2%) $= 20,17, P < 0,001$.

В то же время отягощенность семейного анамнеза по эпилепсии чаще встречалась у детей с эпилепсией (12,9%), чем детей с фебрильными судорогами (26,6%) $= 4,65; P = 0,031$

В литературе указывается на определенную роль перинатального повреждения головного мозга в возникновении фебрильных приступов (Ellatiff et al., 2002; M. Vestergaard et al., 2005; Vestergaard M. et al., 2009; Visser AM et al., 2010). По мнению Doose (2000), сочетание генетических и перинатальных факторов составляют гипотезу «врожденных нарушений созревания мозга», его

функциональной незрелости, что приводит к нарушению процессов возбуждения и торможения в развивающемся мозге и лежит в основе фебрильных приступов.

Из перинатальной патологии в обеих исследованных группах больше было патологии беременности, но чаще она встречалась у детей с эпилепсией (83,6%), чем у детей с фебрильными судорогами (61,5%) =9,61, P=0,002. Преобладала хроническая гипоксия плода - как в основной, так и контрольной группах.

Фебрильные приступы возникают, как правило, в течение первых суток гипертермии. Некоторые авторы утверждают, что степень лихорадки не является определяющим фактором (Michon and Wallace, 1984). Однако, Л.О. Бадалиан и соавт., (1988), Mahyar et al., (2010) отметили, что у 70% детей температура на момент приступа составляла 39°C, а в 25% случаев достигала 40°C. По данным настоящего исследования, температура возникновения фебрильных судорог в 56,9% была выше 38,5 °С. Нет единого мнения в том, что темп нарастания температуры - одна из причин появления фебрильных судорог (Michon and Wallace, 1984). В нашем исследовании возникновение судорог на быстрое нарастание температуры было отмечено в половине случаев (49,5%).

С наибольшей частотой фебрильные приступы манифестируют на фоне острых респираторных вирусных заболеваний, реже - при кишечных инфекциях (Berg et al., 1995; Tarkka et al., 1998; A. Ellatiff et al., 2002; Millichap JJ. et al., 2008; Kaputu Kalala Malu C. et al., 2013; Sajun Chung, M.D., 2014). У детей с частыми инфекциями увеличивается встречаемость фебрильных припадков (Visser AM. et al., 2012). Это подтверждено и нашими наблюдениями - основным фоновым заболеванием у детей с фебрильными судорогами была острая респираторная инфекция (88,1%), причем большинство детей с фебрильными судорогами (71,6%) были часто болеющими. Отмечено также, что частота фебрильных судорог увеличивалась в осенний период.

Температура как результат иммунизации также может провоцировать фебрильные приступы (Prupa D et al., 2013; Hanf M et al., 2013; Principi N et al., 2013). В нашей работе лишь 6 детей (5,5%) имели температурную реакцию на прививку и последующими судорогами, из них 4 ребенка (3,7%) на введение АКДС.

Изменения в неврологическом статусе встречались в обеих группах - как у детей с фебрильными судорогами (70,6%), так и у детей с эпилепсией (75,8%), однако характеристики этих изменений значительно отличались. У детей с фебрильными судорогами статистически достоверно чаще встречались симптомы в виде легких глазодвигательных нарушений (31,2%), тогда как у детей с эпилепсией отклонения были представлены выраженными речевыми нарушениями (69,2%) =40,7, P<0,001

По мнению многих исследователей, ЭЭГ не имеет принципиального значения в диагностике фебрильных судорог. По данным Sofijanov et al. (1992), межприступная ЭЭГ может быть нормальной, реже характеризуется такими патологическими изменениями, как замедление основной активности фона, могут регистрироваться эпи-

лептиформные феномены - комплексы "спайк-волна", спайки, острые волны. В работе Мухина К.Ю. с соавт., (2008), отмечено, что результаты ЭЭГ - исследования в межприступном периоде при типичных ФС не отличаются от нормы. При атипичных ФС может регистрироваться продолженное региональное замедление, обычно в одном из височных отведений (К.Ю. Мухин, 2000).

В нашем исследовании межприступная ЭЭГ у детей с фебрильными судорогами в 75,9% была без патологии, в 24,1% регистрировалось легкое замедление фоновой активности и в 3,7% - пароксизмальные феномены в виде коротких диффузных разрядов медленных волн амплитудой не более 100мкВ. Эпилептиформной активности не зарегистрировано ни в одном случае - ни при типичных, ни при сложных фебрильных приступах. В то же время у детей с эпилепсией на ЭЭГ эпилептиформная активность регистрировалась в 37,7% случаев (=45,09; P<0,001).

По данным литературы, МРТ при типичных ФП всегда нормальна, за исключением «случайных находок», и в редких случаях - признаков «незрелости мозга» (Мухин К.Ю. 2010). В нашем исследовании тоже лишь в единичных случаях выявлена патология головного мозга на МРТ: у 2 больных киста прозрачной перегородки, у 1 ребенка кистозно-рубцовые изменения. У больных с эпилепсией выявленные структурные изменения составили 14,6% случаев и были представлены: порэнцефалической кистой заднего рога бокового желудочка (2 пациента), атрофическими изменениями головного мозга (2 пациента), кистозно-рубцовыми изменениями (3 ребенка) =5,65; P=0,018.

По характеру приступов у большинства детей (89,9%) приступы были генерализованными, что совпадает с литературными данными (Papayiōtoroulos, 2005). Из них 65% детей имели генерализованные тонико-клонические приступы и 15% клонические, у 9,9% пациентов приступ начинался с обмякания. Общим для всех приступов было внезапное и полное выключение сознания. Для генерализованного тонико-клонического приступа был характерен тонический спазм с заведением глазных яблок вверх, после чего присоединялись клонические подергивания в конечностях, мышцах лица, задержка дыхания, цианоз носогубного треугольника. После приступа отмечалась общая слабость, сонливость. Продолжительность пароксизмов была в среднем 3-5 минут. У 15% детей приступы протекали в виде клонических судорог конечностей и туловища с нарушением дыхания, у 9,9% детей в начале приступа отмечалось обмякание с заведением глазных яблок вверх, после чего присоединялись клонические подергивания в конечностях и туловище, нарушение дыхания. Независимо от характера фебрильных судорог у всех детей отмечался постприступный сон.

11 детей (10,1%) из общего количества обследованных имели фокальный характер фебрильного приступа. Отличительной особенностью данных приступов являлось наличие фокального компонента в начале приступа с последующим развитием вторично - генерализованных судорог. Следует отметить, что фокальный компо-

нент в начале приступа был отчетливым лишь у 3 пациентов и был отмечен родителями в активных жалобах. У остальных 8 пациентов фокальное начало приступа было выявлено лишь при тщательном сборе анамнеза с наводящими вопросами родителям. Фокальный компонент в виде преобладания судорог с одной стороны был отмечен у 3 детей, асимметричный тонический компонент у 8 детей. 2 ребенка имели после приступа Тоддовский парез, который полностью регрессировал в течение 2 часов. Продолжительность судорог варьировала от 1 до 5 минут у 5 детей, у 6 пациентов приступ длился более 20 минут и купировался только введением препаратов бензодиазепинового ряда.

Выводы

- Наиболее часто дебют фебрильных приступов приходится на возраст с 1 года до 3 лет, с некоторым преобладанием у мальчиков.

- Подтверждена значимость генетических факторов в генезе фебрильных судорог - отягощенный семейный анамнез по фебрильным судорогам достоверно чаще встречался у детей с фебрильными судорогами (28,7%), чем у детей с эпилепсией (3,2%) =20,17, P <0,001.

В тоже время, отягощенный семейный анамнез по эпилепсии у детей с фебрильными судорогами встречался реже, чем у детей с эпилепсией =4,65; P=0,031

- Маркером повышенной вероятности возникновения фебрильных судорог является патология беременности в виде хронической гипоксии плода в анамнезе.

- Острая респираторная инфекция - наиболее частое фоновое заболевание при фебрильных судорогах (88,1%); часто болеющие дети более подвержены риску фебрильных приступов.

- Фебрильные приступы возникают в основном при температуре выше 38,5°C, при этом чаще - на быстрое ее нарастание.

- Преобладают простые (типичные) фебрильные приступы (89,9%), сложные (атипичные) встречаются значительно реже (10,1%).

- Неврологический фон, на котором дебютируют фебрильные судороги, в основном соответствует норме или характеризуется легкими глазодвигательными симптомами, в то время как эпилепсия сопровождается нередко (69,2%) выраженными речевыми нарушениями =40,7, P <0,001.

- Эпилептиформная активность при ЭЭГ - исследовании у детей с фебрильными судорогами не регистрируется.

- Структурные изменения головного мозга (по данным нейрорадиологического исследования) для детей с фебрильными судорогами не характерны.

Таким образом, статистически значимым фактором риска возникновения фебрильных судорог у детей является - отягощенный семейный анамнез по фебрильным приступам, а маркером повышенной вероятности их возникновения - перинатальная патология (хроническая гипоксия плода). Кроме этого, в качестве дополнительного фактора риска можно рассматривать частые острые респираторные заболевания у детей.

Эти факторы необходимо учитывать при формировании групп риска по развитию фебрильных судорог у детей неврологам поликлиник, которые в свою очередь должны использовать данную информацию в профилактических беседах с родителями. ■

Долнина А.Ф., к.м.н. заведующая неврологическим отделением ГБУЗ Челябинская областная детская клиническая больница, г.Челябинск; Грамова Л.Л. к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней ГБОУ ВПО "Южно-Уральский государственный медицинский университет", г. Челябинск; Автор, ответственный за переписку - Долнина А.Ф., 454076, г.Челябинск, ул.Блюхера 42^а ГБУЗ ЧОДКБ, т.(351)2328036, e-mail: nevro@odkb74.ru

Литература:

1. Бадалян, Л.О. Фебрильные судороги: диагностика, лечение, диспансерное наблюдение : метод. рек. / Л.О. Бадалян, П.А. Темин, К.Ю. Мухин. - Москва, 1988. - 24 с.
2. Мухин, К.Ю. Височная эпилепсия / К.Ю. Мухин // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2000. - Т. 100, ц9. - С. 48-57.
3. Мухин, К.Ю. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия (справочное руководство для врачей) / К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, М.Б. Миронов. - Москва : Системные решения, 2008. - 224 с.
4. Мухин, К.Ю. Фебрильные приступы (лекция) / К.Ю. Мухин, М.Б. Миронов, А.Ф. Долнина [и др.] // Русский журн. детской неврологии. - 2010. - Т. 5, Вып. 2. - С. 17-30.
5. Abou-Khalil, B. Familial genetic predisposition, epilepsy localization and antecedent febrile seizures / B. Abou-Khalil, L. Krei, B. Lazenby [et al.] // *Epilepsy Res.* - 2007. - Vol.73, ц1. - P. 104-110.
6. Berg, A.T. Risk factors for a first febrile seizure : A matched case-control study / A.T. Berg, S. Shinnar, E.D. Shapiro [et al.] // *Epilepsia.* - 1995. - Vol. 36. - P. 334-341.
7. Baram, T.Z. Febrile seizures / T.Z. Baram, Sh. Shinnar. - Orlando : Academic Press, 2002. - 337 p.
8. Camfield, P.R. Febrile Seizures and Genetics Epilepsy with Febrile Seizures plus (GEFS+) / P.R. Camfield, C.S. Camfield, I.E. Scheffer [et al.] // *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.* - 5th ed. - United Kingdom : John Libbey Eurotext, 2012. - P. 175-187.
9. Doose, H. The concept of hereditary impairment of brain maturation / H. Doose, B.A. Neubauer, B. Petersen // *Epileptic Disorders.* - 2000. - Vol.2, Suppl.1. - P. 45-49.
10. Engel, J.Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy : Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology / J.Jr. Engel // *Epilepsia.* - 2001. - Vol. 42, ц6. - P. 796-803.
11. Ellatiff, A. Risk factors of febrile disease among preschool children in Alexandria / A. Ellatiff, H. Garawamy // *Journal of the Egyptian Public Health Association.* - 2002. - Vol. 77, ц1-2. - P. 156-172.

12. Hanf, M. Validation of the French national health insurance information system as a tool in vaccine safety assessment: Application to febrile convulsions after pediatric measles/mumps/rubella immunization / M. Hanf, C. Quantin, P. Farrington [et al.] // *Vaccine*. – 2013. – Vol. 31, №49. – P. 5856-5862.
13. Kaputu Kalala Malu, C. Epidemiology and characteristics of febrile seizures in children / C. Kaputu Kalala Malu, E. Mafuta Musalu, J.M. Dubru [et al.] // *Rev Med Liege*. – 2013. – Vol. 68, №4. – P. 180-185.
14. Mahyar, A. Risk Factors of the First Febrile Seizures in Iranian Children / A. Mahyar, P. Ayazi, M. Fallahi [et al.] // *Int J Pediatr*. – 2010. – 862897. – [Epub 2010 Jun 24].
15. Millichap, J.J. Methods of investigation and management of infections causing febrile seizures / J.J. Millichap, J. Gordon Millichap // *Pediatr Neurol*. – 2008. – Vol. 39, №6. – P. 381-386.
16. Michon, P.E. Febrile convulsions: Electroencephalographic changes re-lated to rectal temperature / P.E. Michon, S.J. Wallace // *Arch. Dis. Child*. – 1984. – Vol.59. – P. 371-373.
17. Panayiotopoulos, C.P. THE EPILEPSIES: Seizures, Syndromes and Management / C.P. Panayiotopoulos. – Bladon : Medical Publishing, 2005. – 542 p.
18. Principi, N. Vaccines and febrile seizures / N. Principi, S. Esposito // *Expert Rev Vaccines*. – 2013. – Vol. 12, №8. – P. 885-892.
19. Pruna, D. Epilepsy and vaccinations: Italian guidelines / D. Pruna, P. Balestri, N. Zamponi [et al.] // *Epilepsia*. – 2013. – Vol. 54, Suppl 7. – P. 13-22.
20. Sajun Chung, M.D. Febrile seizures Korean / M.D. Sajun Chung // *J Pediatr*. – 2014. – Vol. 57, №9. – P. 384-395.
21. Sofijanov, N. Febrile seizures: Clinical characteristics and ini-tial EEG / N. Sofijanov, S. Emoto, M. Kuturec [et al.] // *Epilepsia*. – 1992. – Vol. 33. – P. 52-57.
22. Tarkka, R. Risk of recurrence and outcome after the first febrile seizure / R. Tarkka, H. Rantala, M. Uhari [et al.] // *Pediatr. Neurol*. – 1998. – Vol. 18. – P. 218-220.
23. Talebian, A. Evaluating of knowledge, attitude, practice and related factors in mothers of children with febrile convulsion at Kashan during 2006-2007 / A. Talebian, A. Honarpisheh, B. Barekatin [et al.] // *J Kashan Univ Med Sci*. – 2009. – №1 (13). – P. 43-47.
24. Vestergaard, M. Long-term Risk of Epilepsy Following Febrile Seizures / M. Vestergaard, C.B. Pedersen, K.M. Madsen [et al.] // *Epilepsia*. – 2005. – Vol. 46, Suppl 6. – P. 81.
25. Vestergaard, M. Register-based studies on febrile seizures in Denmark / M. Vestergaard, J. Christensen // *Brain Dev*. – 2009. – Vol. 31, №5. – P. 372-377.
26. Visser, A.M. Fetal growth retardation and risk of febrile seizures / A.M. Visser, V.W. Jaddoe, A. Hofman [et al.] // *Pediatrics*. – 2010. – Vol. 126, №4. – P. e919-925.
27. Visser, A.M. Febrile seizures and behavioural and cognitive outcomes in preschool children: the Generation R study / A.M. Visser, V.W. Jaddoe, A. Ghassabian [et al.] // *Dev Med Child Neurol*. – 2012. – Vol. 54, №11. – P. 1006-1011.