

Долинина А.Ф.¹, Громова Л.Л.², Мухин К.Ю.³¹ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница», Челябинск, Россия;²ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;³Институт детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки, Москва, Россия¹454076, Челябинск, ул. Блюхера, 42А;²454052, Челябинск, ул. Черкасская, 2;³115211, Москва, ул. Борисовские Пруды, 13, корп. 2

Факторы риска трансформации фебрильных судорог в эпилепсию

Цель исследования — оценка взаимосвязи фебрильных судорог (ФС) и эпилепсии.

Пациенты и методы. Проанализированы роль перинатальной патологии, наследственной отягощенности по ФС и эпилепсии, клинические данные и результаты дополнительных методов исследования (электроэнцефалография и магнитно-резонансная томография головного мозга) у детей, имеющих ФС в анамнезе. Проведено катамнестическое исследование 163 детей с ФС в анамнезе. Длительность катамнеза составила от 8 до 12 лет. Сопоставлены данные детей двух групп: с исходом ФС в эпилепсию ($n=24$) и доброкачественным исходом ($n=139$).

Результаты и обсуждение. Полученные результаты свидетельствуют о высокой степени достоверности влияния на трансформацию ФС в эпилепсию следующих факторов: наследственной отягощенности по эпилепсии, фокального характера ФС, изменений неврологического статуса. Изменения на электроэнцефалограммах в виде эпилептиформной активности, структурные нарушения, выявленные при нейровизуализации, являются маркерами повышенной вероятности перехода ФС в эпилепсию.

Ключевые слова: дети; фебрильные судороги; эпилепсия.

Контакты: Антонина Федоровна Долинина; nevro@odkb74.ru

Для ссылки: Долинина АФ, Громова ЛЛ, Мухин КЮ. Факторы риска трансформации фебрильных судорог в эпилепсию. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;(специальный 1):22–25.

Risk factors for transition of febrile convulsions to epilepsy

Dolinina A.F.¹, Gromova L.L.², Mukhin K.Yu.³

¹Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia;

²South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, Russia;

³Saint Luke's Institute of Pediatric Neurology and Epilepsy, Moscow, Russia

¹42A, Blyukher St., Chelyabinsk 454076;

²2, Blyukher St., Chelyabinsk 454052;

³13, Borisovskie Prudy, Build. 2, Moscow 115211

Object: to assess a relationship between febrile convulsions (FC) and epilepsy.

Patients and methods. The role of perinatal hereditary diseases, a family history of FC and epilepsy, as well as clinical findings and the results of supplementary studies (electroencephalography and brain magnetic resonance imaging) were analyzed in children with a history of FC. One hundred and sixty-three children with a history of FC were followed up for 8 to 12 years. Two groups of children with transition of febrile convulsions to epilepsy ($n=24$) and with a good outcome ($n=139$) were compared.

Results and discussion. The findings suggest that factors, such as a family history of epilepsy, the focal pattern of FC, and neurologic changes, highly significantly affect the transformation of FC to epilepsy. Changes in epileptiform EEG activity and abnormal structural neuroimaging are markers for the high probability of transition of febrile convulsions to epilepsy.

Keywords: children; febrile convulsions; epilepsy.

Contact: Antonina Fedorovna Dolinina; nevro@odkb74.ru

For reference: Dolinina AF, Gromova LL, Mukhin KYu. Risk factors for transition of febrile convulsions to epilepsy. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2015;(special issue 1):22–25.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1S-22-25>

Фебрильные судороги (приступы, ФС) — часто встречающийся вариант пароксизмальных состояний в педиатрической практике. Это эпизоды эпилептических приступов, возникающие у детей дошкольного возраста при ги-

пертермии, не связанной с нейроинфекцией. ФС являются доброкачественным, возрастзависимым, генетически детерминированным состоянием, при котором головной мозг восприимчив к эпилептическим приступам, возникающим

в ответ на высокую температуру. У детей дошкольного возраста ФС в большинстве случаев являются транзиторными, но могут также входить в структуру отдельных эпилептических синдромов. Вопрос о взаимосвязи ФС с последующими нефебрильными приступами и эпилепсией остается дискуссионным. Согласно эпидемиологическим данным, ФС — наиболее частое проявление предрасположенности к эпилепсии в детском возрасте, у больных эпилепсией ФС в анамнезе встречаются в 15–25% случаев. У детей с ФС в анамнезе показатель трансформации ФС в эпилепсию не превышает 2–10% [1, 2].

Выявление факторов риска трансформации ФС в эпилепсию определяет тактику ведения пациентов с ФС (длительность наблюдения, объем и кратность проводимых исследований).

Цель данного исследования — изучение факторов риска трансформации ФС в эпилепсию.

Пациенты и методы. Для определения факторов риска трансформации ФС в эпилепсию проведено катамнестическое исследование 163 детей Челябинской области в возрасте 12–15 лет с ФС в анамнезе. Детей распределили на группы в зависимости от исхода ФС. В основную группу вошли дети с исходом ФС в эпилепсию ($n=24$), в группу сравнения — дети с доброкачественным исходом ($n=139$).

Для статистического анализа данных использовали методы описательной статистики, выборочных сравнений и поиска зависимостей. Для количественных показателей рассчитывали среднее значение с 95% доверительными интервалами (ДИ), для качественных показателей — абсолютную и относительную (в %) частоту с точными 95% ДИ, вычисленными методом Клоппера—Пирсона. Для сравнения групп по качественным показателям данные сводили в таблицы сопряженности, которые анализировали с помощью критерия отношения правдоподобия (χ^2 максимального правдоподобия — χ^2_{ml}). В случае слабой насыщенности ячеек таблиц сопряженности (минимальные ожидаемые <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 (FT_{dev}) 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 ($0,05 < p \leq 0,10$) рассматривали их как возможные тенденции.

Результаты и обсуждение. Вопрос о факторах риска перехода ФС в эпилепсию наиболее актуален для родителей при определении прогноза ФС у детей. Этой проблеме посвящены работы многих авторов [1–7]. Ряд исследователей считают, что семейный анамнез по эпилепсии, сложный характер припадка и наличие нарушений в нервно-психическом развитии в раннем возрасте — факторы, очевидно повышающие риск развития эпилепсии после ФС [7–10].

В настоящем исследовании проанализирована перинатальная патология в качестве предполагаемого фактора риска перехода ФС в эпилепсию. Учитывали наиболее значимые параметры этой патологии, такие как острая, хроническая гипоксия плода, их сочетание, преждевременные роды. Выявлено, что патология течения беременности просле-

живалась в обеих группах: в основной в 62,5% наблюдений, в группе сравнения в 48,2%. Наиболее частым вариантом патологии беременности была хроническая гипоксия плода (основная группа — 54,2% случаев, в группе сравнения — 36%). Преждевременные роды в основной группе зарегистрированы в 12,5% случаев, в группе сравнения — в 12,9%. Различия между группами не являются статистически достоверными ($\chi^2_{ml}=1,15$; $p=0,766$), поэтому указанные перинатальные факторы не могут рассматриваться в качестве факторов риска развития эпилепсии.

При изучении роли генетических факторов в трансформации ФС в эпилепсию определяли частоту ФС и эпилепсии среди родственников детей 1-й, 2-й и 3-й степени родства, имеющих ФС в анамнезе. ФС у родственников пробандов встречались как в основной группе (29,2%), так и в группе сравнения (21%), чаще у родственников 1-й, 2-й степени родства. Статистически значимых различий между группами не выявлено ($p=0,388$). У родственников пробандов эпилепсия отмечалась в основной группе статистически достоверно чаще (29,2%), чем в группе сравнения (2,9%; $p<0,001$).

Проанализированы клинические данные: возраст дебюта ФС, характеристика приступов, неврологический статус. По данным литературы, дебют ФС в возрасте до 18 мес повышает риск их трансформации в эпилепсию [2]. В нашей работе возраст дебюта ФС варьировал от 3 мес до 5 лет (в среднем — $1,8 \pm 1,5$ года). Статистически значимых различий в возрасте манифестации ФС между группами не выявлено ($p=0,266$).

В то же время имелись статистически достоверные различия в характеристике ФС: в основной группе достоверно преобладали генерализованные приступы с фокальным компонентом (78,3%) и фокальные пароксизмы (8,7%), тогда как в группе сравнения в 74,1% случаев отмечались исключительно генерализованные приступы ($p<0,001$).

При исследовании неврологического статуса у детей основной группы было выявлено достоверно больше изменений (54,2%), чем в группе сравнения (25,4%; $p=0,006$). Поражение III, IV, VI черепных нервов наблюдалось у детей с эпилепсией в 45,8% случаев, у детей без эпилепсии — в 24,6%, двигательные нарушения встречались только у детей с эпилепсией (4,2%), когнитивные расстройства у детей с эпилепсией определялись в 4,2% случаев, без эпилепсии — в 0,7%.

Сведения литературы об оценке по данным электроэнцефалографии риска перехода ФС в эпилепсию крайне противоречивы. Сравнение результатов разных авторов проблематично, так как имеют значение время проведения исследования относительно возникновения приступа, а также возраст пациента. В то же время отмечено [11], что на электроэнцефалограммах (ЭЭГ), выполненных в ранние и поздние сроки после возникновения ФС, имелась сходная картина. Указано [12], что более высокая распространенность пароксизмальных состояний на ЭЭГ наблюдалась у детей со сложными ФС, длительностью более 15 мин. В большинстве проспективных исследований [13, 14] не отмечено корреляции между наличием пароксизмальных изменений на ЭЭГ и последующим появлением нефебрильных судорог. Однако J.G. Millichar и J.A. Colliver [15] обнаружили, что при ФС пароксизмальные аномалии на ЭЭГ регистрируются в 5 раз чаще у детей с развившейся в последующем эпилепсией, чем у детей с благоприятным катамнезом. D.R. Nordli Jr. и соавт. [16] заре-

гистрировали эпилептиформные изменения в виде фокального замедления в 6,5% случаев при фебрильном эпилептическом статусе. Ряд авторов [17–20] расценивают наличие эпилептиформных изменений на ЭЭГ у детей с ФС как риск развития эпилепсии. В то же время Н. Doose и соавт. [21] считают, что изменения на ЭЭГ, выявленные в возрасте до 5 лет, могут отражать только предрасположенность к развитию эпилепсии (маркер врожденного нарушения созревания мозга), но не являться фактором риска развития эпилепсии.

В нашем исследовании изменения на ЭЭГ бодрствования достоверно чаще встречались у детей основной группы (75%), чем группы сравнения (2,2%; $p < 0,001$). У детей с доброкачественным исходом ФС эпилептиформная активность зарегистрирована лишь в 1 (0,7%) случае, в то время как у детей с исходом в эпилепсию — в 58,3%. Кроме того, у детей с неблагоприятным исходом наблюдалось общее (8,35%) и регионарное (8,35%) замедление фоновой активности, а в группе сравнения замедление фоновой активности зафиксировано лишь в 1,4% случаев.

В ряде работ [22, 23] указано, что риск появления ФС и их последующей трансформации в эпилепсию может повышаться при наличии исходных структурных нарушений головного мозга. Связь ФС с развитием мезиального височного склероза интенсивно обсуждается [24, 25]. Одной из наиболее частых причин развития палеокортикальной височной эпилепсии является склероз аммонова рога, или мезиальный височный склероз [26–28].

В нашем исследовании структурные изменения на МРТ головного мозга статистически достоверно чаще встречались у детей основной группы (16,7%), чем группы сравнения (0,7%; $p < 0,001$). У детей с эпилепсией при МРТ головного мозга в 16,7% случаев отмечались структурные изменения в виде перивентрикулярной лейкомаляции, обширной порэнцефалической кисты, диффузной корково-подкорковой атрофии головного мозга, мезиального темпорального склероза. В группе сравнения у одного пациента обнаружена киста прозрачной перегородки, что является вариантом строения и не имеет отношения к развитию эпилепсии. Малое количество пациентов не позволяет достоверно оценить роль этих изменений в трансформации ФС в эпилепсию.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой степени вероятности и достоверности воздействия на трансформацию ФС в эпилепсию следующих факторов: наследственной отягощенности по эпилепсии, фокального характера фебрильного приступа, нарушений в неврологическом статусе.

Полученные статистически достоверные различия между группами по результатам ЭЭГ и МРТ головного мозга нельзя рассматривать как непосредственные факторы риска перехода ФС в эпилепсию. Вероятнее всего, эти факторы, как и отягощенная наследственность по ФС, являются маркерами повышенной вероятности возникновения эпилепсии у детей с ФС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pavlidou E, Panteliadis C. Prognostic factors for subsequent epilepsy in children with febrile seizures. *Epilepsia*. 2013 Dec;54(12):2101–7. DOI: 10.1111/epi.12429. Epub 2013 Nov 8.
2. Chung S. Febrile seizures *Korean J Pediatr*. 2014;57(9):384–95. DOI: 10.3345/kjp.2014.57.9.384. Epub 2014 Sep 30.
3. Berg AT, Shinnar S, Darefsky AS, et al. Predictors of recurrent febrile seizures: A prospective cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997 Apr;151(4):371–8.
4. Петрухин АС. Фебрильные судороги. В кн.: Благосклонова НК, Мухин КЮ, Петрухин АС. Эпилептология детского возраста: Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2000. С. 279–84. [Petrukhin AS. Febrilny spasms. In: Blagosklonova NK, Mukhin KYu, Petrukhin AS. *Epileptologiya det-skogo vozrasta: Rukovodstvo dlya vrachey* [Epileptology of children's age: The management for doctors]. Moscow: Medicine; 2000. P. 279–84].
5. Hesdorffer DC, Hauser WA. Febrile seizures and risk of epilepsy. In: Baram TZ, Shinnar S, editors. *Febrile Seizures*. San Diego: Academic press; 2002. P. 63–76.
6. Vestergaard M, Pedersen CB, Sidenius P, et al. The long-term risk of epilepsy after febrile seizures in susceptible subgroups. *Am J Epidemiol*. 2007 Apr 15;165(8):911–8. Epub 2007 Jan 30.
7. Fallah RS, Karbasi A, Golestan M. Afebrile seizure subsequent to initial febrile seizure. *Singapore Med J*. 2012 May; 53(5):349–52.
8. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, et al. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med*. 1987 Feb;316(9):493–8.
9. Trinka E, Unterrainer J, Haberlandt UE, et al. Childhood febrile convulsions – which factors determine the subsequent epilepsy syndrome? A retrospective study. *Epilepsy Res*. 2002 Aug;50(3):283–92.
10. Tatzura LM, Grohovsky VV, Shatillo AV, et al. Risks of febrile seizures transformation to epilepsy. 26th IEC PROCEEDINGS 26th International Epilepsy Congress Paris, France, August 28th– September 1st 2005. *Epilepsia*. 2005;46(Suppl. 6):389.
11. Karimzadeh P, Rezayi A, Togha M, et al. The best time for EEG recording in febrile seizure. *Iran J Child Neurol*. 2014 Winter;8(1):20–5.
12. Sofijanov N, Emoto S, Kuturec M, et al. Febrile seizures: Clinical characteristics and initial EEG. *Epilepsia*. 1992 Jan–Feb;(33):52–7.
13. Frantzen E, Lennox-Buchthal M, Nygaard A. Longitudinal EEG and clinical study of children with febrile convulsions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1968 Mar;(24):197–212.
14. Lennox-Buchthal MA. Febrile convulsions: A reappraisal. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1973;32(Suppl.):1–138.
15. Millichap JG, Colliver JA. Management of febrile seizures: Survey of current practice and phenobarbital usage. *Pediatr Neurol*. 1991 Jul–Aug;7(4):243–8.
16. Nordli DR Jr, Moshe SL, Shinnar S, et al. Acute EEG findings in children with febrile status epilepticus: results of the FEBSTAT study. *Neurology*. 2012 Nov 27;79(22):2180–6. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182759766. Epub 2012 Nov 7.
17. Wo SB, Lee JH, Lee YJ, et al. Risk for developing epilepsy and epileptiform discharges on EEG in patients with febrile seizures. *Brain Dev*. 2013 Apr;35(4):307–11. DOI: 10.1016/j.braindev.2012.07.014. Epub 2012 Aug 11.
18. Kim H, Byun SH, Kim JS, et al. Clinical and EEG risk factors for subsequent epilepsy in patients with complex febrile seizures. *Epilepsy Res*. 2013 Jul;105(1–2):158–63. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2013.02.006. Epub 2013 Mar 16.
19. Yoshinaga H, Kobayashi K, Akiyama T, et al. Clinical implications of preceding positive spikes in patients with benign partial epilepsy and febrile seizures. *Brain Dev*. 2013 Apr;35(4):299–306. DOI: 10.1016/j.braindev.2012.06.006. Epub 2012 Jul 15.
20. Kuang YQ, Kong B, Yang T, et al. Epileptiform discharges and frontal paroxysmal eeg abnormality act as predictive marker for subsequent epilepsy in children with complex febrile seizures. *Clin EEG Neurosci*. 2014 Feb 28. [Epub ahead of print].
21. Doose H, Neubauer BA, Petersen B.

The concept of hereditary impairment of brain maturation. *Epileptic Disord.* 2000;2(Suppl 1):S45–9.

22. Park KI, Chu K, Jung KH, et al.

Role of cortical dysplasia in epileptogenesis following prolonged febrile seizure. *Epilepsia.* 2010 Sep;51(9):1809–19. DOI: 10.1111/j.1528–1167.2010.02676.x. Epub 2010 Aug 5.

23. Finegersh A, Avedissian C, Shamim S, et al. Bilateral hippocampal atrophy in temporal lobe epilepsy: Effect of depressive symptoms and febrile seizures. *Epilepsia.* 2011

Apr;52(4):689–97.

DOI: 10.1111/j.1528–1167.2010.02928.x.

Epub 2011 Jan 26.

24. Mitchell TV, Lewis DV. Do prolonged febrile seizures injure the hippocampus: human MRI studies. In: Baram TZ, Shinnar S, editors. *Febrile Seizures*. San Diego: Academic press; 2002. P. 103–25.

25. Camfield PR, Camfield CS, Scheffer IE, et al. Febrile seizures and genetics epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+).

In: Roger J, Bureau M, Dravet C, editors.

Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 5th ed. United Kingdom: John Libbey Eurotext; 2012. P. 175–87.

26. Kotagal P. Psychomotor seizures: clinical and EEG findings. In: *The treatment of epilepsy: principles and practices*. Wyllie E, editor.

Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. P. 378–92.

27. Мухин КЮ. Височная эпилепсия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2000;(100)9:48–57. [Mukhin KYu.

Temporal epilepsy. Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova. 2000;(100)9:48–57]. (In Russ).

28. Arzimanoglou A. Temporal lobe epilepsy in children and cognitive dysfunction: comprehensive methodologies for comprehensive research and care. In: Arzimanoglou A, Aldenkamp A, Cross H, et al., editors. *Cognitive dysfunction in children with temporal lobe epilepsy*. United Kingdom: John Libbey Eurotext; 2005.

P. 275–89.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.