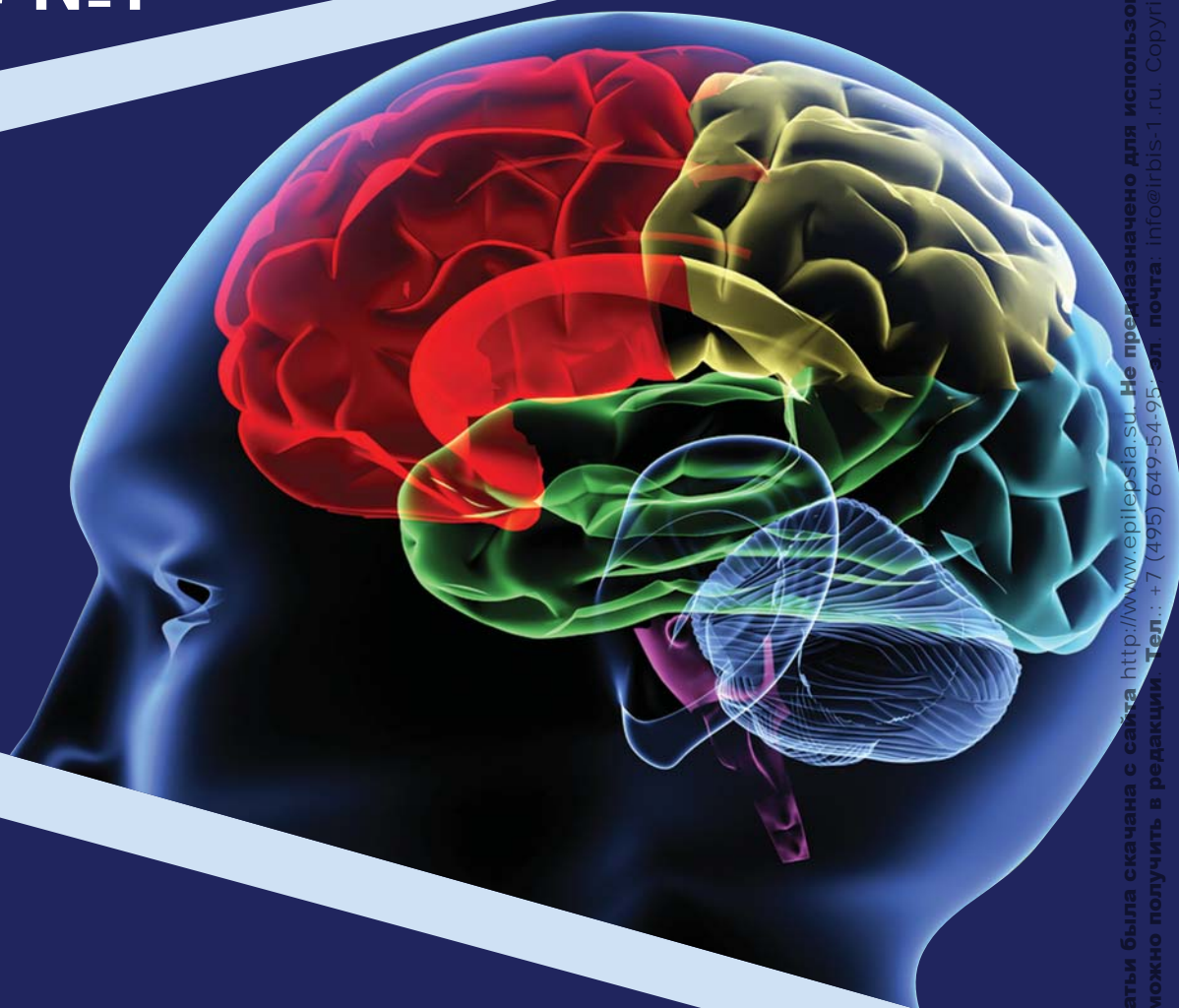


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2015 Том 7 №1



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2015 Vol. 7 №1

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95. Эл. почта: info@irbis-1.ru. Все права охраняются.

ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВА ФЕБРИЛЬНЫХ СУДОРОГ

Долинина А.Ф.¹, Громова Л.Л.², Мухин К.Ю.³

¹ ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница» Минздрава России

² ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

³ Институт детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки, Москва

Резюме

Изучались факторы риска рецидива фебрильных судорог: возраст, пол, перинатальный анамнез, наследственность по фебрильным судорогам, наследственность по эпилепсии, неврологический статус, результаты исследований ЭЭГ и МРТ головного мозга, температура, тип заболевания, частота заболеваний, характер фебрильных пароксизмов. Обследовано 109 детей в возрасте с 3 месяцев до 5 лет с фебрильными судорогами. Проводилось сравнение данных групп детей с различным количеством эпизодов фебрильных приступов (одним, двумя, тремя и более). Полученные результаты свидетельствуют о высокой степени достоверности влияния на рецидивирующее течение фебрильных судорог следующих факторов – наследственной отягощенности по фебрильным приступам, наличия перинатальной патологии, частых респираторных заболеваний.

Ключевые слова

Дети, фебрильные приступы, рецидив.

Статья поступила: 25.12.2014 г.; в доработанном виде: 16.02.2015 г.; принята к печати: 02.03.2015 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Долинина А.Ф., Громова Л.Л., Мухин К.Ю. Факторы риска рецидива фебрильных судорог. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 1: 20-24.

THE RISK FACTORS IN RELAPSE OF FEBRILE CONVULSIONS

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

¹ Chelyabinsk Oblast Children's Hospital Russian Ministry of Health

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

³ Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy, Moscow

Summary

The factors of risk in relapse of febrile convulsions have been studied: age, sex, perinatal anamnesis, heredity on febrile attacks, epilepsies, neurological status, the results in analysis (EEG, MRI of the head brain), the temperature, the type of the illness, frequency of the illness, the character of febrile paroxysm. 109 children have been investigated aged from three months to five years suffering from febrile attacks. There has been held the comparison of the groups of children with different quantity of episodes of febrile bouts (with one, two, three and more). The results of the observations testify to high degree of credibility the influence of relapsing course of febrile attacks of the following factors: hereditary burden on febrile attacks, the presence of perinatal pathology, frequent acute respiratory diseases.

Key words

Children, febrile convulsions, relapse.

Received: 25.12.2014; **in the revised form:** 16.02.2015; **accepted:** 02.03.2015. Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation: Dolinina A.F., Gromova L.L., Mukhin K.Yu. The risk factors in relapse of febrile convulsions. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya/Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2015; 1: 20-24 (in Russian).

Corresponding author

Address: Blyukhera, 42-A, Chelyabinsk, 454092, Russia.

E-mail address: nevro@odkb74.ru (Dolinina A.F.).

Фебрильные приступы – часто встречающаяся патология у детей. Это возрастзависимое, генетически детерминированное состояние, при котором головной мозг восприимчив к эпилептическим приступам, возникает в ответ на высокую температуру. Приступы отмечаются у детей в возрасте от 3 мес. до 5 лет и в большинстве случаев они доброкачественные.

Распространенность фебрильных судорог составляет 2-5%. Около 40% детей с фебрильными судорогами отмечают повторные их эпизоды, а примерно у половины из тех, кто имел один рецидив, имеют повторы в дальнейшем [5].

Выявление факторов риска повторных фебрильных приступов при ведении пациентов с данной нозологией является одним из важных звеньев профилактической работы врача. Прогноз рецидивов фебрильных судорог не менее важен и для родителей, он во многом определяет их поведение при повторных судорогах.

Целью данного исследования было изучение факторов риска рецидива фебрильных судорог.

Материалы и методы

Объектами исследования были дети с фебрильными судорогами в возрасте с 3 мес. до 5 лет, проживающие в Челябинской обл.

Для определения факторов риска рецидива фебрильных судорог нами обследовано 109 детей в возрасте с 3 мес. до 5 лет. Разделение общего количества детей на группы проводилось по общему количеству эпизодов ФС. В 1-ю группу вошли дети с одним эпизодом фебрильных приступов ($n=24$), во 2-ю – с двумя ($n=58$), в 3-ю группу вошли дети с тремя и более эпизодами фебрильных приступов ($n=27$).

Исследуемые факторы риска рецидива фебрильных судорог были разделены на три категории:

- индивидуальные факторы – возраст, пол, перинатальный анамнез, наследственность по

фебрильным судорогам, наследственность по эпилепсии, неврологический статус, результаты исследований ЭЭГ и МРТ головного мозга;

- факторы, связанные с заболеванием – уровень гипертермии, тип заболевания, частота заболеваний;
- факторы, связанные с характером фебрильных пароксизмов.

В ходе статистического анализа данных были использованы методы описательной статистики, выборочных сравнений и поиска зависимостей. Для количественных показателей рассчитывали средние значения с 95%-ми доверительными интервалами (95% ДИ), для качественных показателей – абсолютные и относительные (в %) частоты с точными 95%-ми ДИ, вычисленными методом Клоппера – Пирсона. При сравнении групп по количественным показателям использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) – в случае трех групп. Для сравнения групп по качественным показателям данные сводили в таблицы сопряженности, которые анализировали с помощью критерия отношения правдоподобия (хи-квадрат максимального правдоподобия, χ_{ML}) [2]. 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, США). Для поиска ячеек таблиц сопряженности, обеспечивших статистическую значимость рассматриваемых эффектов, рассчитывали отклонения Фримана – Тьюки FT_{dev} и оценивали их статистическую значимость [16].

Во всех случаях обнаруженные эффекты считали статистически значимыми при $P \leq 0,05$, незначимыми – при $P > 0,10$; в промежуточных случаях ($0,05 < P \leq 0,10$) обсуждали их как возможные тенденции. Графические построения выполнены в пакете KyPlot (version 2.15; Yoshioka, 2002).

Результаты и их обсуждение

Во многих исследованиях изучался вопрос риска рецидива фебрильных судорог [15,17]. Известно, что возраст первого эпизода фебрильных судорог связан с риском их рецидива [11,20]. Учитывая, что фебрильные приступы приходятся на время созревания мозга, когда мозг наиболее склонен к общемозговым реакциям, возраст является самым сильным и наиболее стойким детерминантом риска рецидива. Чем младше возраст – дебют судорог, тем выше риск рецидива (Fallah R. et al., 2010). Кроме этого, результаты некоторых исследований показали, что примерно у половины всех детей с повторными фебрильными судорогами рецидивы обычно происходят в течение первых 6 мес. после первого эпизода и три четверти рецидивов случаются в течение последующих двух лет [4,5]. Риск рецидивов не зависит от пола ребенка [3,18]. Не найдено и четкой связи перинатальной патологии, а также задержки в развитии с повторами фебрильных пароксизмов [7].

Большинством исследователей обнаружено, что отягощенная наследственность по фебрильным судорогам (родственники первой степени родства) обуславливает на 50-100% возрастание риска рецидива фебрильных судорог [6,11,15,17]. Прогностическая важность наследственной отягощенности по эпилепсии в отношении рецидивов фебрильных судорог менее значительна [4,5,17].

Температура в момент первых судорог – наиболее изученный фактор риска рецидива фебрильных приступов. Изучая связь различных характеристик температуры с рецидивами фебрильных судорог, Rantala и Uhari (1994) [14], Tarkka и соавт. (1998) [18] не обнаружили связи между температурой и риском рецидива. По мнению Airede (1992) [1], результаты данных исследований, возможно, подвержены ошибкам и

трудно интерпретируются, так как изучение температуры, при которой возникают фебрильные судороги, представляет трудность. Реальная температура детей во время судорог доподлинно неизвестна, нельзя опираться только на результаты замера температуры обеспокоенными родителями дома, либо на измерения, сделанные после судорог. В единственном исследовании Rantala и соавт. (1990) [12] изучали вопрос связи типа фонового лихорадочного заболевания и рецидива фебрильных судорог. Авторы не нашли влияния типа заболевания на рецидивы. В то же время обнаружено значительное влияние частоты заболеваний на риск повторных фебрильных судорог [18,19].

Что касается характера фебрильных приступов, большая часть исследователей предполагает, что он мало или вовсе не имеет значения для прогноза рецидивов фебрильных приступов [3,9,10].

При изучении индивидуальных факторов риска рецидива фебрильных судорог в нашем исследовании статистически достоверно выявлено, что первый эпизод фебрильных судорог чаще встречался у детей до двух лет, а повторный эпизод случался в основном в течение первого года после первичных судорог, и с возрастом частота рецидивов уменьшалась ($\chi^2_{ML}[10]=20,4, P=0,026$).

Среди общего количества детей с фебрильными судорогами, независимо от количества эпизодов судорог, преобладали мальчики. В 1-й группе они составляли 70,8%, во 2-й – 56,9%, в 3-й – 74,1%, но статистически достоверной разницы в группах мальчиков и девочек с разным количеством эпизодов судорог не выявлено ($\chi^2_{ML}[2]=2,99, P=0,224$).

Что касается перинатальной патологии, была определена статистически достоверная связь патологии беременности (хроническая гипоксия плода и

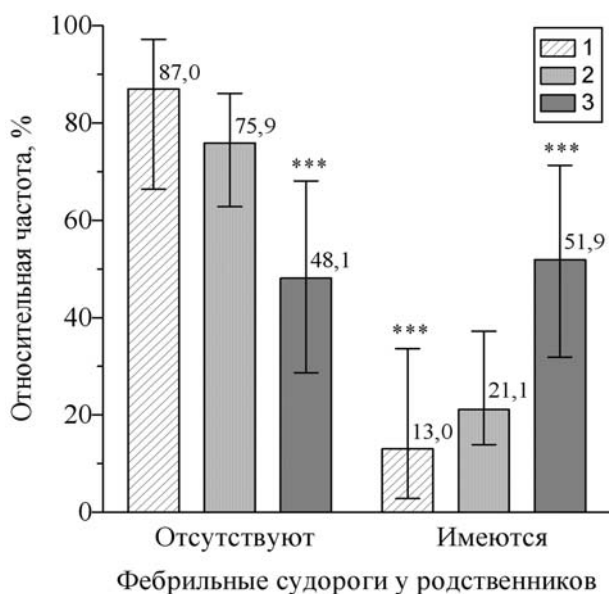


Рисунок 1. Наследственность по фебрильным судорогам у детей с фебрильными пароксизмами.

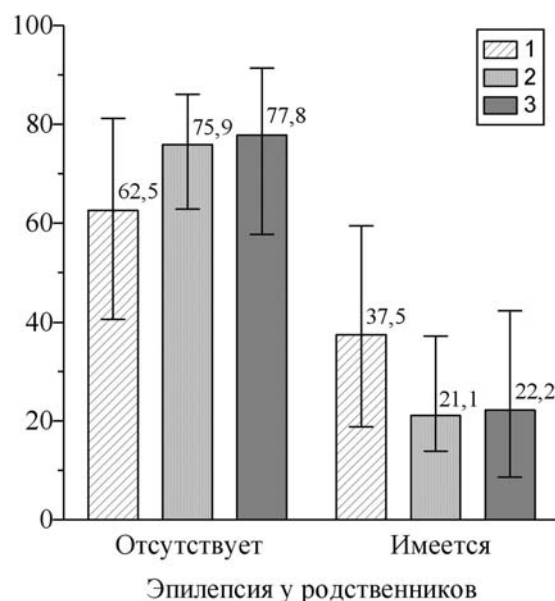


Рисунок 2. Наследственность по эпилепсии у детей с фебрильными судорогами.

сочетание хронической гипоксии с острой асфиксией) с повторами фебрильных судорог во 2-й и 3-й группах ($\chi^2_{ML}[4]=8,59$, $P=0,072$).

При исследовании генетических факторов было выявлено, что наследственная отягощенность по фебрильным судорогам статистически достоверно чаще встречалась у родственников 1-й, 2-й степени родства пациентов с двумя (21,1%) и тремя (51,9%) эпизодами фебрильных судорог ($\chi^2_{ML}[2]=10,2$; $P=0,006$) (см. рис. 1). Эпилепсия у родственников пробандов встречалась во всех трех группах – с одним эпизодом судорог в 37,5%, с двумя – в 21,1%, с тремя – в 22,2%, но статистически значимых различий наследственной отягощенности по эпилепсии в исследуемых группах не выявлено ($\chi^2_{ML}[2]=1,82$; $P=0,403$) (см. рис. 2).

Изменения в неврологическом статусе также рассматривались в качестве фактора риска рецидивов фебрильных судорог. Патологические изменения в неврологическом статусе были выявлены во всех группах пациентов, но статистически значимых различий между группами детей с разным количеством эпизодов фебрильных судорог выявлено не было ($\chi^2_{ML}[2]=0,34$; $P=0,846$).

Как возможные факторы риска рецидива фебрильных судорог анализировались данные дополнительных методов исследования – ЭЭГ, МРТ головного мозга. Анализ результатов ЭЭГ показал, что неспецифические изменения встречались у детей всех трех групп – с одним эпизодом в 30,4%, с двумя – в 17,2%, с тремя – в 33,3% случаев. Эпилептиформной активности на ЭЭГ не было зарегистрировано ни в одной группе. Статистически значимых различий между группами выявлено не было ($\chi^2_{ML}[2]=3,25$; $P=0,197$).

При проведении МРТ головного мозга структурные изменения головного мозга были зарегистрированы: у одного пациента 1-й группы – киста прозрачной перегородки; у двух детей 2-й группы – кистозно-рубцовые изменения головного мозга в височно-

теменной области. Статистически значимых различий между группами не выявлено ($\chi^2_{ML}[2]=1,64$; $P=0,441$).

В нашем исследовании изучались факторы риска рецидива фебрильных судорог, связанные с заболеванием – уровень гипертермии, темп ее нарастания, а также тип фонового заболевания, частота заболеваний. Статистически значимых различий между группами детей с различным количеством эпизодов фебрильных судорог по характеристике температуры на момент судорог ($\chi^2_{ML}[6]=2,41$; $P=0,879$), температуры до эпизода пароксизма ($\chi^2_{ML}[2]=0,52$; $P=0,773$), а также по темпу ее нарастания ($\chi^2_{ML}[2]=0,65$; $P=0,723$) не выявлено.

Не выявлено статистически достоверной связи фонового заболевания и рецидива фебрильных судорог ($\chi^2_{ML}[6]=8,86$; $P=0,182$). В то же время статистически достоверные различия определились в частоте преобладающего фонового заболевания. У детей с тремя и более эпизодами фебрильных судорог отмечались частые острые респираторные заболевания ($\chi^2_{ML}[4]=12,1$; $P=0,017$).

Доказательства влияния характера фебрильного приступа на последующие рецидивы также не отмечено ($\chi^2_{ML}[10]=8,92$; $P=0,539$).

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о высокой степени вероятности и достоверности влияния факторов – наследственной отягощенности по фебрильным приступам, наличия перинатальной патологии, частых респираторных заболеваний на рецидивирующее течение фебрильных судорог, при этом риск рецидива уменьшается с возрастом.

Выявленные в настоящем исследовании факторы риска рецидива фебрильных судорог, несомненно, должны быть в основе профилактики фебрильных судорог и их рецидивов.

Литература/References:

- Airede A.I. Febrile convulsions: Factors and recurrence rate. *Trop. Geogr. Med.* 1992; 44: 233-237.
- Armitage P. Statistical methods in medical research / P. Armitage, G. Berry, J.N.S. Matthews. 4th ed. United Kingdom. 2002; 816 p.
- Berg A.T. Predictors of recurrent febrile seizures: A prospective cohort study / A.T. Berg, S. Shinnar, A.S. Daresky et al. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1997; 151: 371-378.
- Berg A.T. Recurrent Febrile Seizures. *Febrile Seizures*. ed.: T.Z. Baram, S. Shinnar. San Diego. 2002; 37-52.
- 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. 2012; 175-187.
- Graves R.C. Febrile seizures: risks, evaluation, and prognosis / R.C. Graves, K. Oehler, L.E. Tingle. *Am Fam Physician.* 2012; 85 (2): 149-153.
- Hesdorffer D.C. Are MRI-detected brain abnormalities associated with febrile seizure type? / D.C. Hesdorffer, S. Chan, H. Tian et al. *Epilepsia.* 2008; 49 (9): 765-771.
- Jeong J.H. Rate of and risk factors for early recurrence in patients with febrile seizures / J.H. Jeong, J.H. Lee, K. Kim et al. *Pediatr Emerg Care.* 2014; 30 (8): 540-545.
- Knudsen F.U. Recurrence risk after a first febrile seizure and effect of short-term diazepam prophylaxis. *Arch. Dis. Child.* 1985; 60: 1045-1049.
- Offringa M. Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: A pooled analysis of individual patient data from five studies / M. Offringa, P.M.M. Bossuyt, J. Lubsen et al. *J. Pediatr.* 1994; 124: 574-584.
- Pavlidou E. Which factors determine febrile seizure recurrence? A prospective study / E. Pavlidou, M. Tzitziridou, E. Kontopoulos et al. *Brain Dev.* 2008; 30 (1): 7-13.
- Rantala H. Viral infections and recurrences of febrile convulsions / H. Rantala, M. Uhari, H. Tuokko. *J. Pediatr.* 1990; 116: 195-199.
- Rantala H. Risk factors for recurrences of febrile convulsions / H. Rantala, M. Uhari. *Acta Neurol Scand.* 1994; 90: 207-210.
- Sajun Chung M.D. Febrile seizures Korean / M.D. Sajun Chung. *J Pediatr.* 2014; 57 (9): 384-395.
- Sfaihi L. Febrile seizures: an epidemiological and outcome study of 482 cases / L. Sfaihi, I. Maaloul, S. Kmiha et al. *Childs Nerv Syst.* 2012; 28 (10): 1779-1784.
- Sokal R.R. Biometry: the principles and

- practice of statistics in biological research / R.R. Sokal, F.J. Rohlf. New York. 1995; 850 p.
17. Tosun A. Ratios of nine risk factors in children with recurrent febrile seizures / A. Tosun, G. Koturoglu, G. Serdaroglu et al. *Pediatr Neurol.* 2010; 43 (3): 177-182.
 18. Tarkka R. Risk of recurrence and outcome after the first febrile seizure / R. Tarkka, H. Rantala, M. Uhari et al. *Pediatr. Neurol.* 1998; 18: 218-220.
 19. Van Stuijvenberg M. Randomized, controlled trial of ibuprofen syrup administered during febrile illnesses to prevent febrile seizure recurrences / M. Van Stuijvenberg, G. Derksen-Lubsen, E.W. Steyerberg et al. *Pediatrics.* 1998; 102: E51.
 20. van Stuijvenberg M. Frequency of fever episodes related to febrile seizure recurrence / M. van Stuijvenberg, N.E. Jansen, E.W. Steyerberg et al. *Ada Paediatr.* 1999; 88: 52-55.

Сведения об авторах:

Долнина Антонина Федоровна – к.м.н., заведующая неврологическим отделением, ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница» Минздрава России. Адрес: ул. Блюхера, 42-А, Челябинск, 454092, Россия. E-mail: nevro@odkb74.ru; Тел.: +73512328036.

Громова Лилия Леонидовна – к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Адрес: ул. Воровского, 64, Челябинск, 454092, Россия.

Мухин Константин Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель Института детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки. Адрес: ул. Борисовские пруды, д. 13. Москва, 115211, Россия. E-mail: kmukhin@inbox.ru.

About the authors:

Dolinina Antonina Fedorovna – MD, Head of the neurological department, GBUZ “Chelyabinsk Oblast Children’s Hospital” Russian Ministry of Health. Address: Blyukhera, 42-A, Chelyabinsk, 454092, Russia. E-mail: nevro@odkb74.ru; Tel.: +73512328036.

Gromova Liliya Leonidovna – MD, PhD, Department of Nervous Diseases Medical University “South Ural State Medical University” Address: st. Vorovskogo, 64, Chelyabinsk, 454092, Russia.

Mukhin Konstantin Yur’evich – Ph.D., professor, head of the Svt. Luka’s Institute of Child Neurology and Epilepsy Address: st. Borisovskie prudy, 13, Moscow, 115211, Russia. E-mail: kmukhin@inbox.ru.