

Проблема фебрильных судорог у детей

В.И.Шелковский, В.М.Студеникин, О.И.Маслова, Е.М.Мазурина, Г.А.Каркашадзе

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

В лекции затронуты важнейшие проблемы фебрильных судорог (ФС) у детей. Последовательно обсуждается определение ФС, распространенность, этиология и патогенез, генетическая детерминированность, клинические проявления описываемых пароксизмов, диагностика и дифференциальная диагностика, вопросы проведения вакцинопрофилактики, подходы к терапии и профилактике, а также прогноз и исходы при ФС.

Ключевые слова: фебрильные судороги, припадки (seizures), афебрильные судороги, эпилепсия, дети

The problem of febrile convulsions in children

V.I.Shelkovskii, V.M.Studenikin, O.I.Maslova, E.M.Mazurina, G.A.Karkashadze

Scientific Centre for Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The lecture touches upon the most important problems concerning febrile convulsions (FC) in children. The authors sequentially discuss the definition of FCs, prevalence, aetiology and pathogenesis, genetic determination, clinical manifestations of the described paroxysms, diagnosis and differential diagnosis, problems related to carrying out vaccinoprevention, approaches to therapy, as well as prognosis and outcomes in FC.

Key words: febrile convulsions, seizures, afebrile convulsions, epilepsy, children

Фебрильные судороги (ФС) традиционно привлекают внимание педиатров и детских неврологов, поскольку это нередкое состояние может послужить причиной развития эпилепсии и формирования стойкого интеллектуального и неврологического дефицита [1]. Прямое отношение к ФС имеет повышение температуры тела, причем механизмы термогенеза, задействованные в возникновении этого патологического состояния, многочисленны и неоднозначны [2]. Без сомнения ФС являются самым частым неврологическим нарушением в детском возрасте. Тем не менее многие аспекты этой проблемы до сих пор остаются окончательно не решенными.

Определение. Фебрильными судорогами называют пароксизмы различной продолжительности, протекающие преимущественно в виде тонических или тонико-клонических припадков в конечностях, возникающие у детей грудного, раннего и дошкольного возраста при температуре тела не менее 37,8–38,5°C (за исключением судорог, индуцированных инфекциями центральной нервной системы), с вероятной трансформацией впоследствии в афебрильные судороги и эпилепсию. Предлагаемое нами определение заслуживает некоторых комментариев.

Сам термин «судороги» является не вполне точным, так как вместо «convulsions» в англоязычной литературе уже на протяжении многих лет используется слово «seizures», которое является значительно более емким термином, включающим

не только судороги, но и иные разновидности приступов и пароксизмов. Тем не менее далее мы будем пользоваться именно термином «**фебрильные судороги**» во избежание путаницы и смешения различных понятий.

Исходя из того, что фебрильной считается температура выше 38°C, предлагаемый некоторыми авторами нижний предел в 37,8°C относится к субфебрильной температуре (37,5–38°C) в соответствии с классическими критериями Wunderlich C.R.A. (1868). По-видимому, необходимо учитывать, что уровень зарегистрированной температуры во многом зависит от непосредственного метода и места ее определения.

Возраст детей, в котором имеющиеся пароксизмы могут расцениваться как ФС, неоднократно служил предметом дискуссий. В настоящее время считается, что указанный диагноз правомочен при установлении у детей в возрасте от 6 мес до 4 лет (хотя 4-летние дети уже не относятся к контингенту раннего возраста, которым некоторые ограничивают период установления ФС). Ряд авторов продолжает считать, что ФС правомочны (в качестве диагноза) у пациентов в возрасте до 5 и даже до 6 лет [3, 4]. Остается не вполне ясным, как следует относиться к пароксизмам типа ФС у детей в возрасте до 6 месяцев.

Распространенность. Еще в 1920-х годах распространенность ФС на уровне 4,2% была установлена Н.Т.Патрик и Д.М.Леву среди детей, считавшихся здоровыми [5]. Впоследствии эти данные были уточнены в ходе проведения многочисленных эпидемиологических исследований. В США и странах Европы распространенность ФС составляет около 2–4%, а на Мариинских островах достигает 14% [6].

М.И.Лорин (1982) указывал, что в возрастной группе 6 мес–5 лет у 2–4% детей отмечается, по меньшей мере, один эпизод ФС [7]. Фебрильные судороги несколько чаще встречаются у мальчиков (примерное соотношение 1,4 : 1) [3].

Для корреспонденции:

Шелковский Владимир Иванович, кандидат медицинских наук, заслуженный врач РФ, врач отделения психоневрологии НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62
Телефон: (095) 134-0409

Статья поступила 14.01.2004 г., принята к печати 20.09.2004 г.

В 93% случаев первый эпизод ФС отмечается в возрасте от 6 мес до 3 лет [1].

Несмотря на отсутствие проведения в последние годы соответствующих эпидемиологических исследований в России, нет оснований полагать, что распространенность ФС в стране отличается от средневропейской.

Этиология и патогенез. Любое инфекционное заболевание может спровоцировать ФС. До одной трети случаев первых проявлений ФС у детей первого года жизни отмечаются на фоне инфекций, вызванных человеческим вирусом герпеса 6-го типа (включая розеола). Другие вирусные заболевания сравнительно редко провоцируют ФС, в этом плане большее значение принадлежит бактериальному поражению верхних дыхательных путей или острому гастроэнтериту (в особенности вызванному патогенными микроорганизмами *Shigella*) [1, 4].

Сравнительно нередки случаи неинфекционных причин повышения ТТ до фебрильных значений. Среди них: прорезывание зубов, причины эндокринного, резорбтивного, психогенного, рефлекторного и центрального генеза.

Хотя в настоящее время в структуре этиопатогенеза ФС не принято рассматривать нарушения метаболизма макро- и микроэлементов, роль некоторых из них может оказаться весьма значительной. Об этом свидетельствуют, например, исследования отечественных авторов, посвященные изучению нейрофизиологической роли кальция (Ca), фосфора (P) и других макро- и микроэлементов [8, 9].

В целом считается, что ФС возникают, когда в результате генетической предрасположенности незрелая мембрана нейронов оказывается особенно подверженной патологическому воздействию повышенной температуры и реагирует на него поломкой [1].

Поскольку механизмы истинной лихорадки (регуляторное повышение температуры «ядра» человеческого организма) и субфебрильного повышения температуры имеют ряд выраженных различий, по-видимому, логично предположить, что патогенез ФС может иметь выраженные отличия в зависимости от того, какой уровень температуры тела имел место при развитии приступа [2].

Генетические аспекты. Роль генетических факторов ФС рассматривается уже на протяжении ряда лет. А.Т.Берг (1992) отмечал, что у 24% детей с ФС имеются члены семьи первой степени родства, страдающие (или страдавшие) аналогичной патологией. Лишь у 20% пациентов в семейном анамнезе отсутствуют указания на наличие ФС [10].

Хотя точный тип предполагаемого наследования ФС пока не является окончательно установленным, наиболее вероятным представляется аутосомно-доминантный тип или полигенная передача [1, 11]. В настоящее время генетически картированы, по меньшей мере, четыре аутосомно-доминантных гена, ответственных за реализацию фебрильных судорог. Они локализованы на следующих хромосомах: 19p13.3, 19q, 8q13-q21, 2q23-34. Генный дефект, локализованный на хромосоме 19p, является следствием мутации бета-1 генной субъединицы SCN1B натриевого канала. Таким образом, генетическая предрасположенность при ФС подтверждается многочисленными наблюдениями и хорошо задокументирована.

Японскими исследователями также описаны фенотипические особенности пациентов при двух недавно описан-

ной мутации альфа-1 генной субъединицы Na⁺-канала SCN1A [12].

Клинические проявления и течение ФС. В некоторых изданиях указывается, что припадок ФС протекает по типу генерализованного эпилептического (grand mal), то есть отмечаются симметричные тонико-клонические судороги верхних и/или нижних конечностей [13]. Подобное ограничение клинических проявлений ФС представляется не точным, так как симптомы указанного состояния не во всех случаях столь однозначны.

Целесообразно выделять типичные и атипичные ФС. Типичные ФС характеризуются сравнительно короткой продолжительностью, генерализованным характером, при этом основные показатели психомоторного развития ребенка обычно соответствуют возрастным нормативам, а изменения ЭЭГ не типичны. При атипичных ФС характерна большая продолжительность приступа (более 15 мин), генерализация (с возможным фокальным компонентом) и латерализация, иногда возникает постиктальная гемиплегия, а при ЭЭГ-исследовании нередко регистрируются фокальные изменения (возможно – типичные эпилептиформные) [3].

Следует добавить, что при типичных ФС характерно отсутствие в анамнезе указаний на органическое поражение ЦНС, а при атипичных велика частота перинатального поражения нервной системы и черепно-мозговых травм.

В отдельных случаях атипичные ФС могут продолжаться до нескольких часов [3]. Впоследствии может развиваться транзиторная постиктальная гемиплегия (до 0,4% случаев).

Хотя уже давно было продемонстрировано, что в большинстве случаев (96,9%) у детей отмечаются простые (фебрильные) судороги, у 3,1% пациентов имеют место комплексные (сложные) ФС [14]. Необходимо отметить, что простые и сложные судороги не являются абсолютными эквивалентами, соответственно, типичных и атипичных ФС. В частности, S.Livingston (1972) причисляет к сложным ФС те приступы, продолжительность которых превышает 30 мин, может отмечаться рецидив в течение 24 ч, а также имеются фокальные симптомы.

Кроме того, принято выделять так называемые «доброкачественные фебрильные судороги», хотя нередко указанный диагноз может быть установлен лишь ретроспективно [13].

Диагностика. Обычно диагноз ФС устанавливается на основании тщательного сбора анамнеза, физикального осмотра (соматический и неврологический статус), оценки уровня психомоторного и эмоционального развития, особенностей течения приступа (продолжительность, локализация, генерализация, латерализация, наличие/отсутствие постприступной гемиплегии и т.д.) [1, 3, 6, 13].

Лабораторные и инструментальные методы имеют ограниченную ценность в постановке диагноза ФС. В частности, использование методов нейровизуализации (компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии) у детей после первого приступа ФС большинство неврологов считают излишним, хотя J.M.Freeman и E.P.G.Vining (1992) высказывают иное мнение [15].

Электроэнцефалографическое (ЭЭГ) исследование позволяет выявить специфические (пароксизмальные) изменения лишь у 1,4–22% детей с ФС (через 7–20 дней после приступа) [1]. Тем не менее ЭЭГ-исследование в большинстве стран включено в протокол обследования пациентов с ФС [1, 13].

Люмбальная пункция является довольно инвазивным методом исследования (особенно для грудных детей). Тем не менее данная диагностическая манипуляция предусмотрена для исключения наличия нейроинфекций у детей с судорожными пароксизмами на фоне фебрильной температуры тела [1, 4].

Значительная ограниченность диагностических возможностей при ФС диктует необходимость расширения их арсенала. В этой связи внимания заслуживает так называемый «тест пароксизмальной активности», позволяющий определять уровень аутоантител к глутаматным рецепторам AMPA-типа (Glu R1) и на основании полученных данных устанавливать принадлежность имевшихся пароксизмов к таковым эпилептического или неэпилептического генеза (отражая степень деструкции нейронов) [16].

Не следует также игнорировать результаты биохимического исследования крови, позволяющие в ряде случаев обнаружить метаболические нарушения различного уровня, включая нарушения содержания макро- и микроэлементов (Ca, P, Mg и т.д.) [9]. В этой связи биохимическое исследование крови у детей с ФС следует рассматривать в качестве обязательного диагностического мероприятия, оказывающего реальную помощь при проведении дифференциальной диагностики ФС с другими состояниями.

Дифференциальная диагностика. Истинные ФС необходимо дифференцировать от других видов судорог, возникающих при лихорадке, среди которых следует выделить следующие: 1) эпилептические припадки, спровоцированные лихорадкой, 2) судороги при инфекционных заболеваниях ЦНС (менингит, энцефалит), 3) судороги, обусловленные метаболическими нарушениями (гипогликемия, гипокальциемия, гипонатриемия и т.д.) при инфекционных заболеваниях и при отсутствии таковых [13].

Судороги (и иные пароксизмы) у грудничков и детей в возрасте до 6 лет на фоне повышенной температуры нередко бывают обусловлены нейроинфекциями, а следовательно не являются истинными фебрильными.

Л.О.Бадалян с соавт. (1990) указывал, что появление хотя бы одного афебрильного пароксизма свидетельствует о течении эпилептической болезни [3]. По-видимому, это положение является не столь однозначным, поскольку афебрильные пароксизмы могут быть вызваны, например, интоксикациями различного генеза, являться следствием аффективно-респираторных нарушений и т.д.

Терапевтические подходы. На протяжении многих лет основной проблемой ФС оставался вопрос о целесообразности и объеме специфического лечения этой разновидности пароксизмов у детей. Относительная согласованность отмечается по вопросу лечения самих приступов ФС. Так, для коррекции пароксизмов, вызванных повышением температуры тела до фебрильных значений, практически повсеместно рекомендуется использовать диазепам (седуксен, реланиум), лоразепам (лорafen, мерлит) или фенobarбитал [17]. Диазепам назначают (суточная доза) по 0,2–0,5 мг/кг, лоразепам – 0,005–0,02 мг/кг, а фенobarбитал – по 3–5 мг/кг [17–19]. Зарубежные авторы указывают на сравнительно высокую эффективность диазепама, назначаемого в дозе 0,33 мг/кг [1]. Не исключено, что в ближайшее время с аналогичной целью найдет применение парентеральная форма вальпроата натрия (Депакин

для внутривенных инъекций), хотя опыт ее использования в российской нейропедиатрии пока сравнительно невелик.

Для снижения температуры тела широко рекомендуются физические методы охлаждения: обтирание тела водой (прохладной или теплой), растирание спиртовым раствором различных участков тела, раздевание ребенка, проветривание помещения (в котором находится ребенок) и т.д. [3].

Показанным считается назначение препаратов, обладающих антипиретической активностью [13]. Известно, что ацетилсалициловая кислота и ибупрофен ингибируют простагландин синтетазу во многих тканях организма, что неминуемо сопровождается развитием значительного числа побочных эффектов, даже если указанные антипиретики используются в терапевтической дозировке [4]. Использование ацетилсалициловой кислоты у детей грудного и раннего возраста категорически не рекомендуется, так как сопряжено с потенциальным риском развития синдрома Рэя (острой токсической энцефалопатии с жировой дегенерацией головного мозга и печени) [18]. Аналогичным образом ограничивается применение метамизола натрия (анальгин), для которого характерно выраженное токсическое воздействие на систему кроветворения [19].

Ибупрофен, наряду с парацетамолом, в последние годы нашел сравнительно широкое применение в качестве антипиретического средства. Ибупрофен назначают из расчета 5–10 мг/кг (разовая доза) не чаще 4 раз в сутки. Парацетамол применяют в дозе 10–15 мг/кг/сутки (ректальные детские формы парацетамола могут достигать 20 мг/кг/сутки). Оба этих препарата представлены специальными детскими формами (Нурофен для детей, Детский Панадол, Цефекон Д и др.) [18, 19]. Некоторые авторы рекомендуют также использование напроксена в дозе 5 мг/кг 2 раза в сутки [13, 18].

Следует подчеркнуть, что у детей с ФС целесообразно добиваться снижения ТТ даже когда ее уровень не достиг фебрильных значений, оставаясь в пределах субфебрилитета (от 37,5 до 38°C).

Профилактика. В первые 2 дня лихорадочного периода детям, у которых в анамнезе были фебрильные судороги, необходимо с профилактической целью назначать диазепам (седуксен) по 0,3–0,4 мг/кг через каждые 8 часов. В качестве альтернативы может использоваться клобазам (по 0,5 мг/кг/сут) в 1–2 приема. При этом указывается, что эффективность обоих препаратов не является доказанной [13].

Есть сведения о том, что для профилактики ФС эффективными могут оказаться препараты вальпроовой кислоты (депакин, конвульсофин и др.), карбамазепин (финлепсин, тегретол), а также фенobarбитал [3, 13]. Ряд исследователей указывают, что эффективность фенитоина и карбамазепина при ФС маловероятна, а таковая препаратов вальпроовой кислоты не является подтвержденной [1]. В повседневной практике российские детские неврологи для профилактики повторных приступов ФС нередко используют противосудорожные свойства ацетазоламида (диакарб), хотя за рубежом его использование не нашло широкого применения. Так называемые «новые антиэпилептические препараты» (топирамат, ламотриджин и др.) пока также не применяются в практике профилактического лечения ФС.

При этом рассматриваются 3 следующие стратегии: 1) длительный прием антиэпилептических препаратов – в течение 2–5 лет, 2) интермиттирующий режим приема АЭП, а также

полный отказ от какой-либо медикаментозной профилактики (за исключением приема жаропонижающих средств) [13, 17].

Приходится признать, что профилактическое лечение при длительном приеме антиэпилептических препаратов практически не отличается от терапии эпилепсии. Данный выбор профилактической стратегии с использованием традиционных не всегда может считаться оправданным. В целом при первом эпизоде типичных (простых) ФС чаще практикуется отказ от использования каких-либо антиэпилептических препаратов, а при атипичных ФС и/или повторных эпизодах указанных пароксизмов прибегают к длительному или интермиттирующему профилактическому лечению с применением традиционных антиконвульсантов, среди которых предпочтение отдается карбамазепину и фенобарбиталу.

Вопросы вакцинации детей с ФС имеют немалое значение для детей первых двух лет жизни. Вместо цельноклеточной АКДС (адсорбированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцины) следует использовать АДС (анатоксин дифтерийно-столбнячный), так как именно коклюшный компонент вакцины АКДС чаще всего вызывает термические реакции с риском развития ФС [20]. Рекомендуемое ранее применение АДС-м (анатоксин дифтерийно-столбнячный с уменьшенным количеством антигенов) ни при каких условиях нельзя признать адекватным, так как последний предназначен сугубо для ревакцинации детей старше 6-летнего возраста [3, 20]. Декретированная иммунопрофилактика гепатита В обычно не ограничивается (проводится в полном объеме). Вопрос о плановой профилактической вакцинации детей против кори, краснухи и эпидемического паротита должен решаться индивидуально (под контролем данных ЭЭГ-исследования, давности последнего эпизода ФС и т.д.).

Исходы и прогноз при ФС. Для семьи ребенка с ФС особое значение имеют три прогностических аспекта: 1) вероятность повтора фебрильных судорог, 2) трансформации фебрильных судорог в афебрильные пароксизмы и/или эпилепсию, 3) формирование стойкого неврологического и интеллектуального дефицита [1].

Исходы ФС простираются в широких пределах: от полного выздоровления (доброкачественные ФС) до трансформации в афебрильную форму пароксизмов и/или эпилепсию и даже (редко) до летального исхода [1, 3, 10, 11].

Л.И.Семыкина (1997) указывает, что вероятность трансформации ФС в эпилепсию при наличии первого «сложного» приступа в 3 раза выше (9%), чем при наличии первого «простого» приступа (3%) [21]. По другим данным трансформация в эпилепсию может иметь место в 4–12% случаев [1, 3, 10].

Интеллектуальное развитие детей при ФС непосредственно соотносится с общим числом перенесенных пароксизмов (прямая корреляция), нарушения в этой сфере в большей степени присущи пациентам с атипичными ФС [3].

Заключение. Установление ФС у грудных детей в возрасте до 6 мес остается открытым вопросом, хотя сравнительная редкость термических реакций у детей первых месяцев жизни (вследствие несовершенства термогенеза) и значительная вероятность задействования «нефебрильных» факторов (метаболических и иных) в этиопатогенезе пароксизмов не должна отвергать возможность развития ФС у детей первого полугодия жизни. По-видимому, следует отдельно рассматривать только неонатальные судороги (у детей 1-го месяца

жизни), допуская вероятность появления ФС у детей в возрасте от 1 до 6 мес.

Приходится констатировать, что протоколы обследования и динамического наблюдения детей с ФС и проведения им профилактического лечения (с учетом возрастных, клинических и индивидуальных различий) пока не разработаны и не применяются. В целом следует признать, что по проблеме фебрильных судорог у детей на сегодняшний день имеется гораздо больше нерешенных вопросов, чем решенных.

Литература

1. Menkes J.H., Sarnat H.B., et al Child Neurology Lippincott Philadelphia-Baltimore. Williams&Wilkins, 2000
2. Лобзин Ю В, Марьянович А Т., Цыган В Н. Терморегуляция и лихорадка. М Вузовская книга; Медицина, 1998;
3. Бадалян Л.О., Темин П.А., Мухин К.Ю. Фебрильные судороги диагностика, лечение, диспансерное наблюдение Невропатология 1990, 9 97–103.
4. Feigin R D, Cherry J D. Textbook of pediatric infectious diseases. Philadelphia-London W B Saunders, 1998; 1: 89–95
5. Patrick H T, Levy D.M. Early convulsions in epileptics and in others JAMA 1924, 82: 375–81
6. Гулямова Д.Н. Клиника, дифференциальная диагностика и подходы к терапии судорожных состояний у детей раннего возраста Автореф дисс. .. канд. мед. наук 2002, 22
7. Lorin M I The Febrile Child: Clinical Management of fever and Other Types of Pyrexia New York. John Wiley & Sons, 1982; 226–7
8. Демин В Ф. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена у детей раннего возраста. В кн. «Патология новорожденных и детей раннего возраста» М, 2001, 1: 39–53
9. Громова О А, Кудрин А.В. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии М: Алев-В 2001; 272.
10. Berg A T. A prospective study of recurrent febrile seizures N Engl J Med 1992, 327: 1122–7
11. Wallace S J. The child with febrile seizures. London John Wright, 1988
12. Ito M., Nagafuji H., Okazawa H., Yamakawa K. et al Autosomal dominant epilepsy with febrile seizures plus with missense mutations of the (Na⁺)-channel α -1 subunit gene, SCN1A Epilepsy Res 2002; 48 15–23.
13. Клинические рекомендации, основанные на доказательной медицине: Пер. с англ. Под ред. И.Н.Денисова, В.И. Кулакова, Р.М.Хайтова М: ГЭОТАР-МЕД 2001, 1242
14. Livingston S. Comprehensive management of epilepsy in infancy, childhood, and adolescence Springfield. Charles C Thomas Publ 1972.
15. Freeman J M., Vining E P.G. Decision making and the child with febrile seizures Pediatr Rev 1992; 13. 298–310.
16. Критерии диагностики неэпилептических пароксизмальных состояний у детей Методические рекомендации №1 Комитета здравоохранения правительства Москвы. М, 2002; 18.
17. Темин П А Стратегия лечения судорожных состояний у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 1998, 43(1): 49–55
18. Регистр лекарственных средств России «Энциклопедия лекарств» Перераб и доп. М. РЛС, 2003; 10: 1440.
19. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. Справочник. Испр., перераб. и доп. М: АстраФармСервис; 2003; 9. 1488
20. Таточенко В К. Иммунопрофилактика-2003 Под ред. В.К.Таточенко, Н.А.Озерецковского. Дополн. М: Серебряные нити; 2003; 6. 176
21. Семыкина Л И. Факторы риска возникновения фебрильных судорог и их значение в реализации эпилептических синдромов у детей. Автореф. дисс. .. канд. мед. наук. М., 1997, 26.