

УДК 612.171.1:616.853.5-053.2

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРДИОИНТЕРВАЛОГРАММЫ У ДЕТЕЙ С ФЕБРИЛЬНЫМИ ПРИСТУПАМИ

Т.О. Мусабекова, А.И. Хамзина

Рассмотрены фебрильные приступы как предшественники возникновения генерализованных или фокальных форм эпилепсии, хотя чаще всего большая часть детей остается здоровыми. Изучены различные факторы риска возникновения фебрильных приступов и их трансформации в эпилепсию, не исключается также и роль дисфункции высших надсегментарных вегетативных центров. Отмечено, что отслеживание показателей КИГ поможет определить направленность процессов и выбрать тактику лечения.

Ключевые слова: фебрильные приступы; эпилепсия; кардиоинтервалография.

CLINICAL FEATURES AND PARAMETERS FOR CARDIOINTERVALOGRAM IN CHILDREN WITH FEBRILE SEIZURES

Т.О. Musabekova, A.I. Khamzina

The article considers the febrile seizures as predecessors of the appearance of generalized or focal forms of epilepsy, but more often than the majority of children remain healthy. The many risk factors for febrile seizures and epilepsy in their transformation are studied, the role of higher segmental dysfunction of the autonomic centers is not excluded. It is noted that CIG study indicators will help determine direction of the process and the tactics of treatment.

Keywords: febrile seizures; epilepsy; cardiointervalography.

Фебрильные приступы (ФП), согласно проекту классификации 2001 года, отнесены в группу состояний, которые не требуют обязательного диагноза эпилепсии и определяются как эпизод эпилептических приступов, возникающих у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет при повышении температуры в период вирусного или бактериального заболевания, не связанного с нейроинфекцией и метаболическими нарушениями [1–8]. Предлагается различать типичные (простые) и атипичные (сложные) ФП [3]. К простым ФП относят единичные в течение суток эпизоды приступов длительностью не более 15 минут генерализованного тонико-клонического, клонического или тонического характера. К сложным ФП относят приступы продолжительностью более 15 минут, повторяющиеся в течение 24 часов, имеющие фокальный характер, заканчивающиеся постприступным параличом Тодда.

Достаточно подробно изучены генетические, социальные, экзо- и эндогенные факторы ФП. Так, например, в международной базе данных ОММ уже представлена информация относительно не

менее чем 10 типов ФП с различными генными локусами [9]. Кроме того, в патогенезе ФП предполагается совокупность нескольких факторов: мембранная нестабильность, генетическая чувствительность к гипертермии, роль вирусной инфекции и врожденного нарушения созревания головного мозга [2]. Согласно данным исследований S. Akarsu, A. Kurt, M.K. Gurgoze (2007), при афебрильных приступах отмечается достоверно ($p < 0,05$) более высокий уровень окислительного стресса чем при ФП как защитный фактор против возможных неврологических повреждений во время судорожных припадков [10]. Особый интерес представляют провоспалительные цитокины. При исследовании на животных моделях с ФП G. James Heida, Solomon L. Moshé, Quentin J. Pittman (2009) обнаружили значительное увеличение уровня IL-1 β (интерлейкины) в гиппокампе и гипоталамусе при ФП без сопутствующего изменения на уровнях IL-1 α [11]. Согласно другой гипотезе генетически детерминированная предрасположенность к судорожным состояниям есть следствие генерализованного дефекта метаболизма катехоламинов

в ЦНС. При проведении исследований на кафедре нервных болезней СПбГПМА (2007) выявлено, что повышенная экскреция аминов у детей с ФП является следствием эрготропного симпато-адреналового гипертонуса, в основе которого лежит генетически обусловленная или возникшая в результате перинатальной патологии дисфункция высших надсегментарных вегетативных центров и, прежде всего, структур лимбико-ретикулярного комплекса [1]. По данным Т. Kiviranta, L. Tuomisto, E.M. Airaksinen (1995), у детей с низким уровнем гистамина в спинномозговой жидкости во время лихорадочных заболеваний могут возникнуть ФП [12]. По данным Céline M. Dubé, Teresa Ravizza, минимальная длительность судорог, необходимых для развития МРТ-видимых изменений гиппокампа и изменений, на ЭЭГ должна составлять около 55 мин [13]. По результатам исследований 1261 пациента с эпилептическими приступами, проведенных М.Б. Мироновым и К.Ю. Мухиным (2012), было выявлено наличие ФП в дебюте 21-го эпилептического синдрома с различными этиологическими факторами и прогнозом [2]. Таким образом, в то время как большинство детей, испытывающих ФП, остаются здоровыми, некоторые же в последствии страдают эпилепсией, однако причины этих дифференциальных результатов остаются до сих пор неясными.

Цель – изучить особенности клинического течения и показателей КИГ у детей с ФП.

Материалы и методы. На базе клиники МЕ-ДИ города Бишкека были обследованы 31 ребенок в возрасте от 1 года до 7 лет, из них 14 девочек и 17 мальчиков. Было выделено 2 группы сравнения согласно характеру ФП. Так, в первую группу было включено 16 детей с простыми ФП, во вторую группу вошло 15 детей со сложными ФП, согласно общепринятой классификации ФП (2002). Обследование пациентов состояло из сбора и анализа клинико-анамнестических данных заболевания и жизни, исследования неврологического статуса, данных проведенного рутинного ЭЭГ, видео-ЭЭГ-мониторинга (ВЭМ), КИГ, МРТ головного мозга, показателей ОАК, калия, натрия, магния крови.

Пациентам, имевшим результаты рутинной ЭЭГ на руках, при обращении в клинику видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭМ) не проводился, детям со сложными ФП и 4 – с простыми ФП, не прошедших рутинной ЭЭГ, проводилось 3-часовое ВЭМ с записью сна и проведением основных функциональных проб. ВЭМ проводился на 19-канальном компьютерном электроэнцефалографе КТ88-2400 фирмы “CONTEC” с наложением чашечковых электродов по системе 10–20 %, скоростью записи 30 мм/с, амплитудой 5 мм/50 мВ, с использованием фильтров (Lo Filter 1 Гц, Hi Filter 35 Гц). МРТ

головного мозга была выполнена 11 детям на аппарате Hitachi Echelon OVAL 1,5 Тесла в условиях частного центра лучевой диагностики ЮРФА: у 4 детей – с простыми ФП и у 7 детей – со сложными ФП. ОАК, показатели калия, натрия, магния крови были проведены всем детям с ФП в условиях частных лабораторий.

Запись КИГ проводилась всем детям в течение 6 мин, что соответствует международному стандарту продолжительности коротких записей [14–16]. В связи с разным возрастом детей, запись КИГ производилась в положении сидя рядом с мамой после периода адаптации при спокойном дыхании, кроме того были устранены все помехи, приводящие к эмоциональному возбуждению, такие как разговор с исследуемым и посторонними, телефонные звонки и появление в кабинете других лиц, включая медработников. Учитывая, что глубокие вздохи, глотание, смех, непроизвольные задержки дыхания, открывание глаз, чихание и др. приводят к искажению показателей как временного, так и спектрального анализа, участки измененной ритмограммы перед анализом удалялись. При анализе КИГ использовались:

а) показатели временного анализа: ЧП, в 1/мин (частота пульса); СКО, мс (среднее квадратическое отклонение), CV, % (коэффициент вариации);

б) показатели спектрального анализа: Total, мс²; HF (High Frequency), мс²; LF (Low Frequency), мс²; VLF (Very Low Frequency), мс²; HFnorm, %; LFnorm, %; LF/HF;

в) показатели КИГ по Р.М. Баевскому: АМо, % (амплитуда моды); ПАПР, у. е. (показатель адекватности процессов регуляции); ИН, у. е. (индекс напряжения регуляторных систем) [14].

При анализе акушерско-педиатрического анамнеза были выявлены отклонения в 7 случаях в первой группе и в 12 случаях во второй группе детей с ФП, соответственно. Так, беременность протекала на фоне железодефицитной анемии в первой группе – 1 случай и 2 случая – во второй группе, перенесенной ОРВИ во время беременности у 2 детей из первой группы и 3 – из второй, угроза прерывания беременности наблюдалась у 1 ребенка первой группы и 4 детей – из второй группы, обвитие пуповины вокруг шеи при рождении отмечалось у 3 детей первой группы и у 4 – из второй, гипоксически-ишемическая энцефалопатия была выставлена согласно выписке из родильного дома в 3 случаях в первой группе и в 7 случаях – во второй группе детей, преждевременные роды были выявлены в анамнезе у 2 детей первой группы и 3 – из второй группы, кесарево сечение было проведено в 1 случае с первой группы и в 3 случаях – из второй группы.

При проведении анализа данных неврологического статуса выявлено наличие рассеянной микроочаговой неврологической симптоматики у 2 детей первой группы и 6 – второй группы. Представленные в основном в виде сглаженности носогубной складки, легкой девиации языка и минимально выраженного адиадохокинеза признаки задержки речевого развития и дизартрии наблюдались только у 5 детей второй группы, признаки задержки умственного развития были выявлены у 4 детей второй группы, ДЦП наблюдался у 3 детей второй группы. Дебют ФП в первой группе отмечен в возрасте от 1 до 3 лет и от 3 месяцев до 3 лет – во второй группе.

Повышение температуры в момент фебрильных судорог колебалось в первой группе от 38,5 до 40 °С (средняя 40 °С), во второй группе от 37 до 40 °С (средняя 37,5 °С). Анализ наследственного семейного фона у 3 детей первой группы и 2 детей второй группы позволил установить наличие родственников, страдающих ФП, а также у 1 ребенка второй группы были родственники с диагнозом “Эпилепсия”.

По характеру течения приступов в первой группе у 4 детей отмечались обмякания с нарушением дыхания продолжительностью до 3 мин, у 2 детей родители описывали генерализованные тонические судороги длительностью до 1 минуты, а в виде клонических подергиваний всего тела – до 2 мин у 2 детей, в остальных случаях точный характер приступов определить не удалось, вероятно, в связи с эмоциональным состоянием родителей в момент приступов. Среди детей второй группы со сложными ФП по характеру приступов преобладали повторяющиеся в течение суток от двух и более генерализованных тонико-клонических судорог продолжительностью до 2 мин у 4 детей, приступы с фокальным компонентом в виде поворота головы и клоний, или тонического напряжения половины тела, наблюдались у 3 детей, продолжительные – более 20 мин – приступы тонических и тонико-клонических судорог были выявлены у 3 детей, тонические приступы с поворотом головы в сторону – у 5 детей.

При анализе ОАК анемия была выявлена у 3 детей первой группы и 2 детей второй группы. Показатели калия, натрия, магния крови были в пределах нормы. По результатам МРТ головного мозга у детей первой группы была выявлена арахноидальная киста ЗЧЯ 12 × 20 мм только у одного ребенка, у 3-х показатели соответствовали норме. Во второй группе при анализе МРТ головного мозга была выявлена ретроцеребеллярная киста у двоих детей (9 × 6 мм и 13 × 7 мм), арахноидальная киста височной области в 1 случае 7 × 16 мм, наружная

гидроцефалия и перивентрикулярная лейкомаляция в 3 случаях, и в одном случае без структурной патологии. При анализе ЭЭГ в первой группе выявлены вспышки высокоамплитудных тета-волн от 220 до 450 мкВ с амплитудным преобладанием по лобно-центральному отделам в 3 случаях, экзальтированные веретена сна от 170 до 360 мкВ в 5 случаях, острые тета-волны и острые волны в составе К-комплексов наблюдались в 2 случаях. У детей второй группы также отмечались вспышки высокоамплитудных тета-волн от 180 до 340 мкВ у 4 детей, экзальтированные веретена сна от 150 до 300 мкВ – у 12 детей, острые тета-волны и острые волны в составе К-комплексов – у 6 детей, кроме того у 3 ребят отмечалась эпилептиформная активность в виде комплексов – острая медленная волна по височным или лобно-центральному отделам, в 2 случаях отмечалось регионарное дельта замедление.

Результаты показателей КИГ были обработаны методом вариационной статистики с использованием компьютерной программы SPSS 15.0. У детей первой группы показатели Total варьировали от 284 до 4701 мс², LFnorm – от 42 до 89 %, HFnorm – от 13 до 78 %, LF – от 89 до 2225 мс², HF – от 17 до 1047 мс², VLF – от 140 до 2336 мс², LF/HF – от 0,73 до 8,8, CV – от 3,3 до 11,9 %, СКО – от 0,18 до 0,75 мс, АМо – от 25 до 74 %, ПАПР – от 9 до 135 у. е., ИН – от 48 до 473 у. е., ЧП – от 87 до 132 уд/мин. Во второй группе показатели Total варьировали от 210 до 4574 мс², LFnorm – от 49 до 763 %, HFnorm – от 13 до 50 %, LF – от 102 до 1229 мс², HF – от 16 до 1208 мс², VLF – от 87 до 2136 мс², LF/HF – от 0,98 до 6,5, CV – от 3,6 до 12,5 %, СКО – от 0,015 до 0,074 мс, АМо – от 26 до 82 %, ПАПР – от 43 до 164 у. е., ИН – от 58 до 781 у. е., ЧП от 78 до 150 уд/мин. Средние показатели КИГ обеих групп представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Показатели КИГ обеих групп

Показатели	Первая группа	Вторая группа
ЧП, уд/мин	112 ± 11	114 ± 19
СКО, мс	0,036 ± 0,017	0,034 ± 0,016
CV, %	6,63 ± 2,41	6,34 ± 2,51
Total, мс ²	1419 ± 962	1395 ± 823
HF, мс ²	340 ± 135	354 ± 298
LF, мс ²	704 ± 205	450 ± 329
VLF, мс ²	664 ± 135	556 ± 119
HFnorm, %	44 ± 18	25 ± 11
LFnorm, %	70 ± 15	120 ± 68
LF/HF	3,4 ± 2,1	3,5 ± 1,6
АМо, %	51,5 ± 14	53,6 ± 16
ПАПР, у. е.	87 ± 35,4	99 ± 40,3
ИН, у. е.	243 ± 135	332 ± 241

При проверке выборки вышеперечисленных показателей отмечено отсутствие в основной части данных нормального распределения, в связи с этим для проведения статистических исследований были использованы непараметрические методы, которые не показали статистически значимых различий между группами по показателям U-теста, Колмогорова – Смирнова. Однако при более детальном рассмотрении значений КИГ отмечалось наличие в группе детей со сложными ФП более низких показателей LF и HFnorm на фоне более высоких показателей LFnorm и более высокого ИН в сравнении с первой группой, а также более низкие показатели СКО в обеих группах, что свидетельствует о наличии автономного контура регуляции с превалированием симпатической регуляции на ритм сердца, согласно показателям LF/HF, и значительно напряжение регуляторных систем особенно во второй группе, согласно показателям ИН, и высоким ростом Амо. При сравнении процентного соотношения спектральных показателей отмечалось преобладание симпатической нервной системы в первой группе без напряжения парасимпатической составляющей, в то время как более схожие процентные соотношения показателей LF и HF во второй группе указывали на наличие сопутствующего начального срыва парасимпатической направляющей. Так, соотношение спектральных компонентов BCP в обеих группах соответствовало типу LF > VLF > HF, но во второй группе отмечалось относительное равенство между показателями LF ≥ HF, также наличие высокого процента VLF от суммарной мощности спектра в обеих группах указывало на энергодефицитное состояние при срыве связи автономного контура с надсегментарными структурами, с заинтересованностью гипофизарно-гипоталамического отдела во второй группе детей со сложными ФП [14].

Таким образом, результаты анализа акушерско-педиатрического анамнеза, дебюта заболевания, характера приступов и неврологического статуса, результатов ЭЭГ и МРТ головного мозга были сопоставимы с литературными данными. Согласно данным J.H. Menkes, H.B. Sarnat, B.L. Maria (2006), специфические (пароксизмальные) изменения на ЭЭГ выявляются лишь в 1,4–22 % случаев у детей с ФП [9], что подтвердилось в нашем исследовании: при анализе рутинных ЭЭГ и записи ВЭМ эпилептиформная активность была выявлена лишь у троих детей со сложными ФП, имеющих задержку психомоторного развития, что составило 9 %. Несмотря на то, что рутинная ЭЭГ в большинстве стран включена в протокол обследования пациентов с ФП для исключения эпилепсии [3, 8, 17], тем не менее, в случае сложных ФП целесо-

образнее проводить более длительный мониторинг. Использование методов нейровизуализации, таких как компьютерная томография (КТ) или МРТ головного мозга у детей при простых ФП, согласно литературным данным, в большинстве случаев не выявляет отклонений от нормы, за исключением “случайных находок” и в редких случаях признаков незрелости мозга [3, 18], в связи с чем в нашем исследовании МРТ головного мозга в обязательном порядке всем детям с ФП не проводилось, анализировались лишь уже имеющиеся при обращении в клинику результаты МРТ, по которым изменения были выявлены в основном во второй группе.

По показателям КИГ отсутствие статистически значимых различий по показателям U-теста, Колмогорова – Смирнова между двумя группами связано с недостаточным числом исследований и разным возрастом детей. Тем не менее, в обеих группах отмечалось преобладание симпатической регуляции с развитием более выраженной дисфункции высших надсегментарных вегетативных центров у детей со сложными ФП. Напряжение гипофизарно-гипоталамического отдела, по показателям КИГ, с включением парасимпатической составляющей в группе детей со сложными ФП связано, вероятно, с включением защитных механизмов адаптации и возникает компенсаторно в межприступном периоде в ответ на симпто-адреналовый гипертонус как собственный антиэпилептический механизм, что требует дальнейших исследований. Отслеживание показателей КИГ у детей с ФП, вероятно, поможет определить направленность процессов и выявить в дальнейшем дополнительные факторы риска развития эпилепсии и определиться с тактикой лечения.

Литература

1. *Гузева В.И.* Специальные синдромы (ситуационно-обусловленные приступы) / В.И. Гузева // Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей. М.: МИА, 2007. С. 443–457.
2. *Миронов М.Б.* Исходы и трансформация фебрильных приступов у детей по данным Института детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки / М.Б. Миронов, К.Ю. Мухин // Русский журнал детской неврологии. 2012. Т.7 (4). С. 3–16.
3. *Мухин К.Ю.* Фебрильные приступы (Лекция) / К.Ю. Мухин, М.Б. Миронов, А.Ф. Долинина, А.С. Петрухин // Русский журнал детской неврологии. 2010. Т. 5 (2). С. 17–30.
4. *Мухин К.Ю.* Фебрильные судороги / К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин // Неврология детского возраста. М.: Медицина, 2004. С. 664–668.

5. *Никанорова М.Ю.* Фебрильные судороги / М.Ю. Никанорова, П.А. Темин // Эпилепсия и судорожные синдромы у детей. М.: Медицина, 1999. С. 169–195.
6. *Студеникин В.М.* Фебрильные судороги / В.М. Студеникин, В.И. Шелковский, С.В. Балканская // Практика педиатра. 2007. № 1. С. 8–10.
7. ILAE Commission report, *Epilepsia*. 2001. Vol. 42. P. 1212–1218.
8. *Millar J.S.* Evaluation and treatment of the child with febrile seizure / J.S. Millar // *Am. Fam. Physician*. 2006. Vol. 73 (10). P. 1761–1764.
9. *Menkes J.H.* Child neurology. 7th ed. / J.H. Menkes, H.B. Sarnat, B.L. Maria et al. // Lippincott Williams&Wilkins: Philadelphia-Baltimore. 2006. 1286 p.
10. Effects of febrile and afebrile seizures on oxidant state in children / S. Akarsu, A. Kurt, M.K. Gurgoze S. Yilmaz, S. Ozan, F. Benzer // *Jur. Pediatric Neurology*. 2007. Т. 36. № 5. P. 307–311.
11. *James G. Heida.* The role of interleukin-1 β in febrile seizures / G. James Heida, Solomon L. Moshé, Quentin J. Pittman // *J. Brain and Development*. 2009. Vol. 31, Issue 5. P. 388–393.
12. *Kiviranta T.* Histamine in cerebrospinal fluid of children with febrile convulsions / T. Kiviranta, L. Tuomisto, E.M. Airaksinen // *Epilepsia*. 1995. V. 36. P. 276–280.
13. *Dube C.M.* Epileptogenesis provoked by prolonged experimental febrile seizures: mechanisms and biomarkers / C.M. Dube, T. Ravizza, M. Hamamura, Q. Zha, A. Keebaugh et al. // *The Journal of Neuroscience*. 2010. Т. 30 (22). P. 7484–7494.
14. *Баевский П.М.* Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: метод. рекомендации / П.М. Баевский, Г.Г. Иванов, Л.В. Чирейкин // *Вестник аритмологии*. 2001. № 24. С. 65–87.
15. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use // *Circulation*. 1996. Vol. 93. P. 1043–1065.
16. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of Measurement. Physiological interpretation and clinical use // *Circulation*. 1996. V. 93. P. 1043–1065.
17. *Holmes G.L.* Clinical neurophysiology of infancy, childhood, and adolescence. 1st ed. Philadelphia. Butterworth-Heinemann / G.L. Holmes, S.L. Moshe, H. R. Jones et al. // Elsevier. 2006. P. 862.
18. *Freeman J.M.* Decision making and the child with febrile seizures / J.M. Freeman, E.P. Vining // *G. Pediatr. Rev*. 1992. Т. 13. P. 298–310.