

Течение эпилепсий с гипертермическими ремиссиями у детей

Л.В. Шалькевич

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Республика Беларусь

Контакты: Леонид Валентинович Шалькевич leoshal@yahoo.com

В статье описываются особенности течения эпилепсии с реакцией в виде снижения числа и выраженности приступов на фоне повышения температуры тела у 14 детей. Автор предполагает возможные механизмы развития этого процесса, приводит данные по различному влиянию гипертермии на развитие пароксизмальных состояний у детей (включая фебрильные приступы, синдром Драве, эпилепсию с фебрильными судорогами плюс). Приведены основные признаки течения эпилепсий с гипертермическими ремиссиями с указанием их частоты в описанной группе. Рассматриваются возможные генетические предпосылки данной патологии, связанные с мутацией гена SCN1A.

Ключевые слова: эпилепсия, судороги, дети, лихорадка, гипертермия, ремиссия

EPILEPSIES WITH PYREXIAL REMISSIONS

L.V. Shalkevich

Belorussian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

The course of epilepsies with reducing of number and severity of seizures due to increase of body temperature is described. There are 14 children with these epilepsy features are made as an example. Possible mechanisms of this process are assumed. The different mechanism of hyperthermia action on febrile seizures, Dravet syndrome, generalized epilepsy with febrile seizures plus are discussed. The main features of epilepsies with pyrexial remissions are circumscribed with their rate. Possible hereditary factors of SCN1A mutations are supposed.

Key words: epilepsy, seizures, children, fever, pyrexia, remission

Эпилепсия представляет собой хроническое заболевание головного мозга, проявляющееся повторными непровоцируемыми эпилептическими приступами. Эти приступы по определению не должны иметь рефлекторного механизма или каких-либо других провоцирующих факторов, за исключением некоторых форм заболевания (эпилепсии с приступами, вызванными специфическими видами провокации, — рефлекторные приступы) [13]. Фебрильные приступы (FS), согласно классификации ILAE, выделены в специальные синдромы (группа приступов, связанных с определенной ситуацией); при данных типах приступов диагноз «эпилепсия» может не использоваться [1, 7, 9, 18, 19, 24]. В то же время ряд нозологий, таких как генерализованная эпилепсия с FS плюс (GEFS+), тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества (синдром Драве), имеют в своей структуре помимо «типичных» приступов эпилептические, появление которых спровоцировано повышением температуры тела. Возможен также вариант течения в виде FS+-эпилепсии, представленной исключительно фебрильно провоцируемыми пароксизмами. В большинстве случаев такая реакция на фебрильную температуру имеет генетическую природу и связана с вовлечением в патологический процесс преимущественно гена *SCN1A*, реже — других генов [8, 11, 14, 20, 21, 23]. Принципиальное отличие

этих приступов от классических фебрильных состоит в том, что при последних возникает неспецифическая реакция организма на гипертермию (вероятнее, даже на скорость подъема или падения температуры) вне первичного поражения центральной нервной системы (ЦНС), тогда как в основе фебрильно провоцируемых приступов лежат гиперсинхронные разряды нейронов в ответ на специфическую стимуляцию, в данном случае — на повышение температуры тела.

У новорожденных (особенно недоношенных) судороги в ответ на повышение температуры встречаются крайне редко. Эта особенность связана с незрелостью системы терморегуляции, что проявляется низкой чувствительностью нейронов гипоталамуса к действию лейкоцитарного и других эндопирогенов, слабой реакцией на повышение в крови концентрации аргининвазопрессина, снижающего температуру тела [5, 24].

Однако, привыкнув обращать внимание на учащение приступов при высокой температуре, врач-невролог нередко оставляет за рамками своего внимания обратную реакцию, когда повышение температуры приводит к урежению приступов (или даже временной ремиссии) на момент лихорадочного состояния. Вот как типично описали подобную ситуацию в одном из своих блогов родители ребенка с эпилепсией: «Все по полной программе:

температура, сильный кашель, хрипит, «как трактор». В больницу неохота, а врача вызовем только завтра. Давно заметили интересную закономерность: когда она температурит — приступов намного меньше. При большой температуре у Олечки прекращаются судороги, а в этот раз судорог практически не было еще два дня после нормализации температуры. Мы, конечно, пытались надеяться, что судороги уходят, но больше боялись того, что в последующие дни судороги «отработают» и за те дни. Так и случилось. Серии судорог происходят чуть ли не каждые 10 мин». Такая особенность течения эпилепсии не является случайной находкой. Многие врачи, занимающиеся вопросами детской эпилептологии, особенно в рамках эпилептических энцефалопатий, сталкиваются с такими реакциями, но часто не акцентируют на этом внимание. В литературе описаны случаи урежения приступов при повышении температуры тела [3, 6, 7].

Мы наблюдали 14 детей (8 мальчиков и 6 девочек) с эпилептическими приступами, степень выраженности и частота которых зависела от температуры тела таким образом, что при ее подъеме до 37,5 °С и выше наблюдалось уменьшение частоты приступов вплоть до полного их исчезновения у некоторых детей. Такая ремиссия длилась весь период повышения температуры и еще несколько дней после ее нормализации. После этого приступы возобновлялись с прежней силой и частотой, иногда с некоторым временным усилением. Основной причиной повышения температуры были острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), реже другие факторы — воспаление катетеризированной вены, реакция на прорезывание зубов, горячая ванна. Периоды «гипертермических ремиссий» наступали независимо от схемы приема и дозы антиэпилептических препаратов (АЭП).

Возраст начала приступов находился в диапазоне от 2 сут до 3 лет жизни. У всех детей эпилептические приступы развивались в относительно короткие сроки и практически сразу приобретали упорный и резистентный к лечению характер. Время между первым и вторым приступами было относительно недолгим: от нескольких часов до нескольких суток. У всех детей судороги носили различный характер и включали в себя следующие виды приступов: генерализованные тонико-клонические, миоклонические, альтернирующие гемиконвульсии, инфантильные спазмы, фокальные моторные, тонические, в том числе с апноэ (у 1 ребенка).

Примечателен факт, что у 2 детей наиболее тяжелые приступы (тонические, в том числе с апноэ) на период гипертермии исчезали полностью, тогда как другие, относительно более легкие по внешним проявлениям (миоклонии, фокальные), у них возникали значительно реже, но полностью не исчезали.

В 4 случаях течение эпилепсии имело циклолептический характер с периодами учащения приступов (в среднем около недели) и урежения (длительностью от 3 до 5 нед). Данная цикличность также не зависела от назначения АЭП и прерывалась только инфекционным заболеванием.

На момент осмотра у всех детей имелась органическая неврологическая симптоматика, и, хотя в дебюте приступов психомоторное развитие соответствовало нормальным показателям у 8 из них, по мере течения заболевания психическая и неврологическая патология сформировалась у всех пациентов. Из неврологических нарушений отмечались атаксия (носила доминирующий характер по отношению к другим двигательным нарушениям), парезы, задержка редукции рефлексов новорожденных, отставание в психомоторном развитии. По мере течения заболевания интеллектуально-мнестическая дисфункция и синдром гиперактивности с дефицитом внимания приобретали доминирующее значение в клинической картине, что было особенно заметно на фоне постепенного и спонтанного снижения частоты и выраженности судорог вне зависимости от получаемой антиэпилептической терапии (АЭТ) у 4 детей.

Данные электроэнцефалографии (ЭЭГ) характеризовались большим разнообразием. Регистрировались выраженные общемозговые изменения медленно-волнового характера тета- и дельта-диапазонов, немодифицированная гипсаритмия, генерализованные комплексы острая—медленная волна частотой < 2,5 Гц, мультирегиональные острые волны, изменения фокального и регионального характера (чаще в виде острых волн).

Нейровизуализация по данным компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявляла достаточно однотипную картину в виде диффузно-атрофических изменений вещества мозга преимущественно в лобно-височных отделах у 12 детей. Кальциноз базальных ганглиев был дополнительно выявлен у одного из них, у 2 детей МРТ патологии не выявила.

Положительный наследственный анамнез по эпилепсии отмечался только в 1 случае: у дяди больного ребенка по материнской линии возникали эпилептические приступы в детстве с ремиссией во взрослом возрасте, однако более детальную информацию получить не удалось.

Перинатальный анамнез был отягощен у 4 детей в виде патологии беременности у матери, протекавшей с угрозой прерывания во втором и третьем триместрах. Один ребенок находился в отделении реанимации и интенсивной терапии в неонатальном периоде (развитие сепсиса в результате внутриутробного инфицирования).

Важным признаком течения болезни была резистентность приступов к терапии. Все дети получали практически весь спектр АЭП, доступных на время проведения лечения. Неэффективность стартовой монотерапии достаточно быстро приводила к необходимости политерапии, состоящей из 2–3 препаратов. Применяли вальпроаты (депакин, конвульсофин), бензодиазепины (клоназепам, диазепам), барбитураты (фенобарбитал, бензонал), карбамазепин, ламотридин, этосуксимид, леветирацетам, диакарб, гормональную терапию (дексаметазон, синактен депо). Как правило, отмечалось кратковременное улучшение состояния в начале терапии с потерей эффективности на 2–3-й неделе приема АЭП в средней терапевтической дозе. Дальнейшее увеличение дозировок эффекта не имело. В то же время у всех детей независимо от приема АЭП наблюдалось урежение или исчезновение приступов на время повышения температуры тела до 37,5 °С и выше.

Приводим клиническое описание случая.

Больной Д. (11 лет), диагноз: мультифокальная эпилепсия с тоническими и миоклоническими приступами.

Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне токсокоза первой и второй половины. В первом триместре мать ребенка болела гриппом. Роды в срок. Рос и развивался по возрасту. До развития судорог нервно-психическое развитие соответствовало возрасту, после появления приступов возникли и стали нарастать явления нарушения координации, легкого снижения интеллектуально-мнестических функций. Родители здоровы. Наследственность по эпилепсии не отягощена.

Жалобы на приступы во время сна с потерей сознания, миоклониями и тоническим напряжением рук и ног в течение 20–30 с, с частотой 1–3 раза за ночь.

Анамнез: начало заболевания в возрасте 3 лет, когда на фоне ОРВИ с повышением температуры тела до 38 °С развился короткий приступ тонических судорог с потерей сознания. Через 3–4 мес также на фоне ОРВИ, но уже при температуре 37,6 °С приступ повторился. Через 10 дней на фоне внешнего благополучия вновь повторились судорожные приступы, в течение нескольких недель стали возникать тонические, версивные, генерализованные тонико-клонические, миоклонические. На втором году болезни (в возрасте около 4 лет) родители заметили, что у ребенка на фоне повышения температуры тела выше субфебрильных цифр отмечается значительное урежение частоты приступов, вплоть до их полного прекращения. На фоне постоянного подбора АЭП приступы изменили свой характер и стали отмечаться только во время сна, как ночного, так и дневного: неполное пробуждение с последующим выключением сознания до 30 с, сопровождающимся миоклоническими сокращениями и тоническим напряжением мышц.

Неврологический статус: расторможен, эмоционально лабилен. Отмечается слабость конвергенции,

положительные симптомы орального автоматизма. Мышечный тонус несколько снижен. Сила в руках и ногах достаточная. Трофических нарушений и гиперкинезов нет. Сухожильно-надкостничные рефлексы $D = S$, зоны расширены. Брюшные рефлексы низкие, $D = S$. Непостоянный симптом Бабинского справа. Координаторная сфера: в позе Ромберга неустойчив, пальценосовую пробу выполняет с интенционным тремором и мимоподражением, ходьба на широко расставленных ногах, пошатывание при движении. Нарушений глубокой и поверхностной чувствительности нет. Глазное дно без патологии.

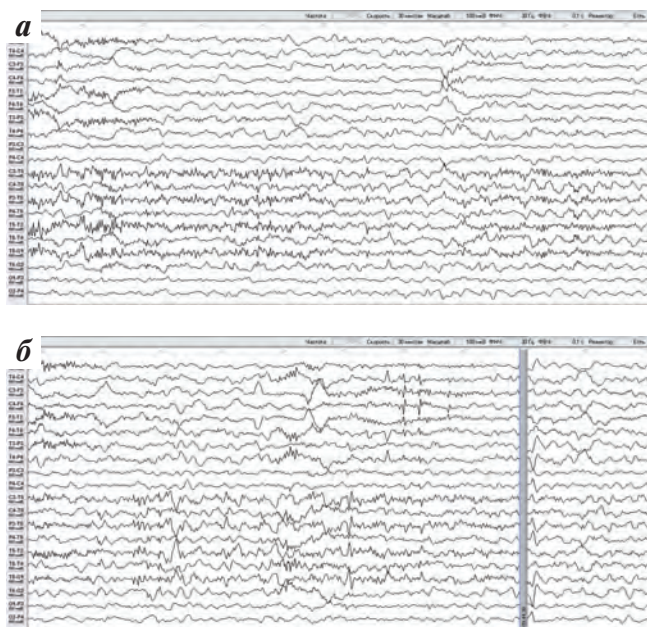
ЭЭГ: фон представлен диффузными изменениями дезорганизованного характера с преобладанием тета- и альфа-активности. Зональные различия сглажены. Регистрируется низкоамплитудная быстрая активность в левых отведениях, единичные острые волны в левой и правой центрально-височных областях с преобладанием по амплитуде и выраженности слева (рисунок).

МРТ головного мозга: расширение наружного субарахноидального пространства и борозд на конвексимальной поверхности головного мозга преимущественно в лобно-височных отделах, расширение латеральных щелей, асимметрия боковых желудочков.

В качестве инициальной терапии был назначен карбамазепин (финлепсин), но по мере увеличения дозы (до 22 мг/кг/сут) приступы заметно участились и приобрели разнообразный характер. Ребенок был переведен на прием вальпроата (конвульсофин), однако при дозе 50 мг/кг/сут сохранялась высокая частота приступов. Они стали ежедневными, требовавшими дополнительного введения реланиума. Препарат был заменен на бензонал в суточной дозе 150 мг. В связи с неэффективностью лечения от дальнейшей противосудорожной терапии родители категорически отказались, однако в связи с учащением приступов вновь был назначен вальпроат (депакин хроно) в дозе 60 мг/кг/сут. Приступы стали реже, но не исчезли, и в схему лечения был включен топирамат (топамакс) в суточной дозе 7,5 мг/кг. Данная схема существенно не изменила частоту приступов. Однако они стали возникать только во время сна, преимущественно ночью.

В клинике в настоящее время доминирует интеллектуально-мнестическая недостаточность в сочетании с умеренно выраженной атаксией лобного характера. Сохраняется снижение частоты приступов при повышении температуры тела, хотя и не столь значимо, как в первые годы заболевания.

Как видно из истории болезни, заболевание развилось на фоне относительного внешнего благополучия с быстрым формированием большого разнообразия приступов и развитием терапевтической резистентности. Прогрессирующий характер заболевания сопровождался ухудшением психоневрологического статуса, что может быть следствием резистентной эпилепсии, но может и указывать на развитие



Низкоамплитудная быстрая активность (по типу lafa) в правой гемисфере (а) с появлением острых волн в левых задневисочных отведениях, развитием пробежек низкоамплитудных высокочастотных волн в левых и правых височных отведениях, а также появлением острых волн в правых центрально-височных и лобных отведениях (б)

эпилептиформной активности во время сна по типу электрического статуса, не исключено, что под влиянием карбамазепина. Особенностью данного случая является значительное снижение частоты приступов на фоне повышения температуры тела при неэффективности медикаментозной противосудорожной терапии (при этом первые приступы носили именно фебрильный характер).

По характеру течения эпилепсии среди больных с гипертермическими ремиссиями можно было выделить 2 относительно однородные группы: 1) пациенты с синдромом Веста; 2) дети с «некоторыми элементами» синдрома Драве (при этом с исключительно обратной реакцией на повышение температуры тела). Первую группу составили 5 детей, во вторую вошли 4 пациента. Дети с клиническим синдромом Веста соответствовали всем критериям его течения: серийные эпилептические спазмы, усиливающиеся после пробуждения, гипсаритмия на ЭЭГ, резкое ухудшение психомоторного развития после начала приступов. У детей во второй группе отмечались следующие признаки, имеющие общие черты с синдромом Драве: неотягощенный акушерский анамнез, дебют заболевания с фебрильных приступов (у 2 детей), наличие большого количества атипичных абсансов, генерализованных тонико-клонических приступов, миоклоний (хотя и без четкой стадийности их отсроченного появления), цикличность их течения, преобладание в неврологическом статусе координаторных наруше-

ний, выраженная гиперсаливация, усиливающаяся в период обострений, прогрессирующее нарушение психоречевого развития, относительное снижение числа приступов с течением времени. При этом основным клиническим критерием, отвергающим этот диагноз, было снижение тяжести симптомов под влиянием фебрильной температуры. Наличие реакции на гипертермию (пусть даже нетипичной), схожие признаки с синдромом Драве требуют поиска генетического субстрата в генах, имеющих отношение к развитию тяжелой миоклонической эпилепсии младенчества. Синдром Драве подтверждается обнаружением гена *SCN1A* у большинства пациентов. Мутации гена *SCN1A* впервые были обнаружены при GEFS+ и ассоциированы с более высокой, чем в популяции, степенью наследственного анамнеза по эпилепсии и фебрильным приступам [12]. На сегодняшний день установлено более 700 мутаций, связанных с синдромом Драве. Наиболее распространены из них мутации гена *SCN1A* (выявляются у 85 % больных данным синдромом). Большинство изменений — это мутации *de novo*, наследственный вариант отмечается у 5–10 % заболевших, при этом при положительном семейном анамнезе ребенок с синдромом Драве страдает в большей степени по отношению к другим членам семьи, у которых клиническая картина может укладываться в более «мягкий» вариант в формате GEFS+ [17]. При клиническом симптомокомплексе синдрома Драве отрицательный генетический анализ на мутацию *SCN1A* не опровергает диагноз, поскольку может иметь место экзонная делеция или хромосомная транслокация с вовлечением этого гена. Диапазон данных геномных альтераций очень велик и варьирует от повреждений большого числа смежных генов до одного экзона внутри *SCN1A*. Изредка могут развиваться также дупликация и амплификация этого гена, еще реже в их основе лежит молекулярный механизм. Возможны также мутации других генов, вызывающих клиническую картину синдрома Драве, — протокадерина 19 (*PCDH19*, на хромосоме Xq22), изменения в $\alpha 2$ -субъединице гена ГАМК_A-рецептора (*GABRG2*), гомозиготная мутация *SCN1B* и др. [11].

Вместе с тем повреждение гена *SCN1A* не всегда ассоциировано с клинической картиной синдрома Драве. Описано 3 эпилептических синдрома вне рамок клиники тяжелой инфантильной миоклонической эпилепсии. Первый — при пограничной тяжелой инфантильной эпилепсии, отличающейся от синдрома Драве отсутствием миоклоний и/или комплексов спайк—медленная волна на ЭЭГ, мутации *SCN1A* обнаруживаются более чем у 70 % пациентов [16]. Второй синдром проявляется частыми и резистентными к терапии генерализованными тонико-клоническими приступами, нарушение психомотор-

ного развития соответствует проявлениям синдрома Драве, включая выраженную задержку развития на втором году жизни и плохой прогноз в отношении развития когнитивных функций. При этом отсутствуют такие типы приступов, как миоклонии, абсансы, сложные парциальные приступы, но имеется высокая частота обнаружения мутации *SCN1A* [15]. Третий синдром – тяжелая инфантильная мультифокальная эпилепсия, проявляющаяся ранними мультифокальными судорогами, задержкой психомоторного развития и множественной мультифокальной эпилептиформной активностью на ЭЭГ. Характерное отличие клинической картины – более высокая частота парциальных приступов по отношению к генерализованным, меньшая распространенность миоклоний и абсансов, отсутствие комплексов острая–медленная волна на ЭЭГ [16]. Мутации *SCN1A* среди этих трех форм эпилепсии встречаются примерно в равных пропорциях.

Следует также отметить, что мутация *SCN1A* встречается не только при эпилепсии. Описаны случаи семейной гемиплегической мигрени с вовлечением этого гена, при этом типичные приступы мигрени сочетаются с мозжечковой атаксией и эпилептическими приступами [22]. Существует еще более редкий синдром повторяющейся дневной слепоты, при котором также имеется данный вид генетических изменений. Эту разноплановость клинических эффектов мутаций гена *SCN1A* изучали S. Cestele et al. (2008) и обнаружили, что в ее основе лежит патологическое изменение возбуждения нейронов (как в сторону повышения, так и понижения), с возможностью самоограничения возбуждения. Был сделан вывод, что возможность самоограничивать индукцию нейрональной возбудимости специфична для «мигренозной» мутации и, являясь триггером мигрени, предотвращает развитие экстремальной гипервозбудимости, характерной для эпилептического приступа [10]. Эта разнонаправленность действия мутации одного гена указывает на возможность развития противоположных реакций на один и тот же провоцирующий фактор уже в его эпилептическом спектре проявлений.

В таблице приведена частота встречаемости различных характеристик эпилепсии с гипертермическими ремиссиями по данным наших наблюдений.

Терморегуляция организма представляет собой систему динамического гомеостаза между теплопродукцией и теплоотдачей в условиях изменения интенсивности обмена веществ, двигательной активности организма или температуры внешней среды. Температура тела поддерживается на определенном уровне центрами терморегуляции, расположенными в гипоталамусе. Нейроны этих центров контролируют все виды ответных терморегуляторных реакций. Они чувствительны даже к небольшому изменению локальной

температуры. Влияние на центры терморегуляции и изменение температуры тела также осуществляют различные химические вещества экзогенного и эндогенного происхождения. Колебания уровня эндогенных факторов, таких как гормоны (адреналин, тироксин), жирные кислоты, приводят к изменению процесса теплообразования в организме. Экзогенные вещества (чаще антигены инфекционного происхождения) действуют на центры терморегуляции как прямо, так и опосредованно, через изменение концентрации эндогенных пирогенов [5, 23].

Нарушение равновесия между теплопродукцией и теплоотдачей возможно при изменении условий окружающей среды (изменение внешней температуры) и при нарушении самого процесса терморегуляции (внешние условия неизменны). В первом случае развивается гипертермия, во втором – лихорадка. При гипертермии центральные механизмы терморегуляции стараются вернуть нарушенное равновесие, повышая уровень теплоотдачи. При лихорадке повышение температуры связано с переходом функционирования терморегуляции на новый, более высокий уровень с одновременным повышением и теплопродукции, и теплоотдачи [23].

Лихорадка – это защитный процесс, однако во время подъема температуры может произойти поломка центральных механизмов терморегуляции, и, как следствие, повышенная температура вызывает повреждающее действие. Причиной, приводящей к нарушению функции центральной терморегуляции у детей, могут быть гипоксия, родовая внутричерепная травма, инфекции, поражающие ЦНС, а также врожденные аномалии. Дополнительным фактором, способствующим развитию гипертермии, является запаздывание созревания у детей механизмов, отвечающих за теплоотдачу. В полную силу данные процессы начинают функционировать к 7–8 годам. При лихорадке происходит расширение периферических сосудов с последующей артериальной гиперемией. При увеличении температуры повышается теплоотдача, в основном за счет потоотделения. Эти два фактора, особенно у маленьких детей, приводят к дегидратации, функциональному уменьшению объема циркулирующей крови, нарушению ее минерального состава, потере ионов хлора, что вызывает нарушение механизмов реполяризации мембран, повышение их возбудимости и, как следствие, возникновение приступов разного характера [4, 5].

Противосудорожное влияние фебрильной температуры на частоту и тяжесть эпилептических приступов обусловлено, возможно, повышением энергетического обеспечения окислительно-восстановительных процессов в ЦНС, активацией стрессовых реакций, интенсификацией детоксикационной функции организма. В данной ситуации (при патологии нервной системы)

Характеристики эпилепсий с гипертермическими ремиссиями

Признак	Частота (n = 14)
Начало в возрасте до 3 лет	100 % (14)
Изменения в неврологическом статусе: – атаксия – парез (гемипарез, тетрапарез) – пирамидная симптоматика	71,4 % (10) 28,6 % (4) 35,7 % (5)
Нарушения когнитивных функций	92,9 % (13)
Синдром дефицита внимания и гиперактивности	35,7 % (5)
Изменения на ЭЭГ: – дезорганизация медленно-волнового типа – гипсаритмия – фокальные острые волны – генерализованная спайк-волновая активность с частотой < 2,5 Гц – мультирегиональные острые волны	7,1 % (1) 28,6 % (4) 21,4 % (3) 21,4 % (3) 21,4 % (3)
Изменения на КТ/МРТ: – диффузные кистозно-атрофические – кальциноз базальных ганглиев	85,7 % (12) 7,1 % (1)
Виды приступов (у одного ребенка могло быть сочетание нескольких приступов): – инфантильные спазмы – генерализованные тонико-клонические – версивные фокальные – миоклонические генерализованные – тонические фокальные – атипичные абсансы – клонические гемиконвульсивные	35,7 % (5) 28,6 % (4) 14,3 % (2) 57,1 % (8) 14,3 % (2) 21,4 % (3) 14,3 % (2)
Резистентность к терапии	100 % (14)
Урежение числа приступов на период фебрильной температуры	100 % (14)
Снижение числа приступов с течением времени	28,6 % (4)
Фебрильные приступы в анамнезе	14,3 % (2)

гипертермия стимулирует саногенетические реституционно-регенеративные процессы и модулирует иммунный гомеостаз. Эта способность организма может носить генетически обусловленный характер.

Функциональная активность головного мозга регулируется ядрами стволовых, диэнцефальных и лимбических структур. Эти образования формируют множественные нейрональные системы, среди которых выделяют восходящие активирующие (расположенные в основном на уровне ретикулярной формации среднего и частично переднего мозга) и тормозные сомногенные (локализованные в таламусе, нижних отделах моста и продолговатом мозге). За счет их сетевидной организации возбуждение одного участка сети приводит к распространению импульса на все отделы головного мозга. Наиболее стабильным уровнем баланса между возбуждением и торможением гиперсинхронной активности нейронов обладают стриарный комплекс и мозжечок, наименее стабильными, легко смещающимися в сторону возбуждения структурами являются сенсомоторная

область и особенно гиппокамп. При этом любое неспецифическое воздействие на гиппокампальные структуры (а большинство эпилепсий, обусловленных перинатальными нарушениями, относится к височно-долевым) приводит к распространению возбуждения по всем отделам головного мозга [2, 23]. При вовлечении в процесс гипоталамуса и находящихся в нем центров терморегуляции возникает связь приступов с изменением температуры тела. У детей, в силу возрастных особенностей функционирования ЦНС, процессы торможения снижены, поэтому вовлечение в эпилептогенез гипоталамических терморегуляторных образований у них наблюдается значительно чаще, чем у взрослых.

Небольшое количество наблюдений и достаточно разноплановая клиническая характеристика больных не позволяют на данном этапе выделить эпилепсии с гипертермическими ремиссиями в отдельную нозологическую форму, но в то же время единый характер течения болезни дает основание предположить лежащий в их основе общий генетический субстрат.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гузева В.И. Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. 568 с.
2. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). М.: МЕДпресс-информ, 2001. 368 с.
3. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М., 2011. 680 с.
4. Чепурнов С.А., Чепурнова Н.Е. Нейробиологические основы эпилептогенеза развивающегося мозга. Успехи физиол наук 1997;28(3):3–53.
5. Чепурнова Н.Е. Тепловой шок развивающегося мозга и гены, детерминирующие эпилепсию. Соросовск образоват журн 2004;8(1):2–9.
6. Шалькевич Л.В. Возраст-зависимая эпилепсия с гипертермическими ремиссиями. Мед панорама 2005;11:48–51.
7. Шалькевич Л.В., Шарко Е.Е. Судорожные состояния и особенности терморегуляции у детей. Медицина 2008;4:36–40.
8. Akiyama M., Kobayashi K., Ohtsuka Y. Dravet syndrome: a genetic epileptic disorder. Acta Med Okayama 2012;66(5):369–76.
9. Berg A., Shimmar S. Complex febrile seizures. Epilepsia 1996;37(2):126–33.
10. Cestele S., Scalmani P., Rusconi R. et al. Self-limited hyperexcitability: functional effect of a familial hemiplegic migraine mutation of the Nav1.1 (SCN1A) Na⁺ channel. J Neurosci 2008;28(29):7273–83.
11. Dravet C., Guerrini R. Dravet Syndrome. J. Libbey Eurotext, 2011. 119 p.
12. Escayg A., MacDonald B.T., Meisler M.H. et al. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. Nat Genet 2000;24(4):343–5.
13. Engel J. Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy. Report of the ILAE Task Force in Classification and Terminology. Epilepsia 2001;42(6):796–803.
14. Escayg A., Heils A., MacDonald B. et al. A novel SCN1A mutation associated with generalized epilepsy with febrile seizures plus – and prevalence of variants in patients with epilepsy. Am J Hum Genet 2001;68(4):866–73.
15. Fujiwara T., Sugawara T., Mazaki-Miyazaki E. et al. Mutations of sodium channel alpha subunit type 1 (SCN1A) in intractable childhood epilepsies with Frequent generalized tonic-clonic seizures. Brain 2003;126(Pt 3):531–46.
16. Harkin L.A., Mc Mahon J.M., Iona X. et al. The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. Brain 2007;130(Pt 3):843–52.
17. Nabbout R., Gennaro E., Dalla Bernardina B. et al. Spectrum of SCN1A mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy. Neurology 2003;60(12):1961–7.
18. Patel A.D., Vidaurre J. Complex febrile seizures: a practical guide to evaluation and treatment. J Child Neurol 2013;28(6):762–7.
19. Paul S.P., Blaikley S., Chinthapalli R. Clinical update: febrile convulsion in childhood. Community Pract 2012;85(7):36–8.
20. Scheffer I.E., Berkovic S.F. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. Brain 1997;120(Pt 3):479–90.
21. Scheffer I.E., Harkin L.A., Dibbens J. et al. Neonatal epilepsy syndromes and generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). Epilepsia 2005;46(Suppl 10):41–7.
22. Vanmolkot K.R., Babini E., de Vries B. et al. The novel p.L1649Q mutations in the SCN1A epilepsy gene is associated with familial hemiplegic migraine: genetic and functional studies. Hum Mutat 2007;28(5):522.
23. Wallace R.H., Scheffer I.E., Barnett S. et al. Neuronal sodium-channel alpha1-subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. Am J Hum Genet 2001;68(4):859–65.
24. Wendorff J. Febrile seizures – epidemiology and etiopathogenesis. В кн.: Проблемы детской неврологии: Международный рецензируемый сборник научных трудов, посвященный 75-летию БелМАПО и 25-летию кафедры детской неврологии. Под ред. Г.Я. Хулупа, Г.Г. Шанько. Мн.: Харвест, 2006. С. 33–49.