

# ИСХОДЫ И ТРАНСФОРМАЦИЯ ФЕБРИЛЬНЫХ ПРИСТУПОВ У ДЕТЕЙ ПО ДАННЫМ ИНСТИТУТА ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ И ЭПИЛЕПСИИ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ

М.Б. Миронов, К.Ю. Мухин

## OUTCOME AND TRANSFORMATION OF FEBRILE SEIZURES IN CHILDREN (DATA OF SVT. LUKA'S INSTITUTE OF CHILD NEUROLOGY & EPILEPSY)

M.B. Mironov, K.Yu. Mukhin

Институт детской неврологии и эпилепсии имени Святого Луки (Москва)

Согласно дефиниции, фебрильные приступы являются доброкачественным, возраст-зависимым, генетически детерминированным состоянием, при котором головной мозг восприимчив к эпилептическим приступам, возникающим в ответ на высокую температуру. В статье представлены исходы и трансформация фебрильных приступов у детей по данным Института детской неврологии и эпилепсии имени Святого Луки. Авторы установили, что фебрильные приступы могут встречаться в дебюте 21-го эпилептического синдрома с различными этиологическими факторами и прогнозом. Подробно представлены клинические характеристики, электроэнцефалографические изменения и данные нейровизуализации, а также эффективность антиэпилептических препаратов и прогноз при различных формах эпилепсии с фебрильными приступами в анамнезе.

**Ключевые слова:** фебрильные приступы, эпилепсия, диагностика, терапия.

According to definition, febrile seizures — benign, age-dependent, genetically predisposed condition in which the brain is susceptible to epileptic seizures, occurring in response to the fever. The article presents the outcome and transformation of febrile seizures in children by data of Svt. Luka's Institute of child neurology & epilepsy. The authors found, that febrile seizures can occur at onset of 21 epileptic syndromes with different etiologic factors and outcome. The clinical characteristics, EEG and neuroimaging data, as well as the effectiveness of antiepileptic drugs and prognosis of different forms of epilepsy with febrile seizures in history are described in detail.

**Key words:** febrile seizures, epilepsy, diagnostics, therapy.

Согласно дефиниции, фебрильные приступы (ФП) являются доброкачественным, возраст-зависимым, генетически детерминированным состоянием, при котором головной мозг восприимчив к эпилептическим приступам, возникающим в ответ на высокую температуру. При этом приступы возникают при лихорадке, не связанной с нейроинфекцией, у детей в возрасте от 3-х месяцев до 5 лет. Согласно проекту классификации 2001 года, ФП отнесены в группу состояний с эпилептическими приступами, которые не требуют диагноза эпилепсии (Engel J.Jr., 2001).

Более чем в 97% всех случаев ФП являются доброкачественными, что нашло отражение в современной международной классификации эпилептических присту-

пов и синдромов (Engel J.Jr., 2001).

К ФП нельзя относить: приступы, возникающие на фоне нейроинфекции; случаи, когда афебрильные приступы предшествуют ФП; приступы с наличием в клинической картине четких симптомов симптоматической эпилепсии (Commission, 1989).

Общепринятой теории патогенеза ФП не существует. Предполагается совокупность нескольких факторов в развитии ФП:

- Генетическая детерминированность (мембранная нестабильность), обусловленная дефектом генов, контролирующих натриевые каналы (SCNA субпопуляция) и ГАМК рецепторы (GABR субпопуляция) [29].
- Особая генетическая «чувствительность» детей к гипертермии.
- Роль вирусной инфекции.

- Врожденное нарушение созревания мозга [5, 21].

Общепринятой классификации фебрильных приступов не существует. Предлагается различать типичные (простые) и атипичные (сложные) ФП.

Типичные (простые) ФП составляют 75% всех фебрильных судорог. В большинстве случаев простые ФП самостоятельно проходят с возрастом. Простые ФП трансформируются в эпилепсию в 3% случаев, причем это, главным образом, идиопатиче-

**Типичные ФП характеризуются следующими признаками:**

- Возраст дебюта от 6 месяцев до 5 лет.
- После 3-5 лет ФП самостоятельно проходят.
- Высокий процент семейных случаев ФП среди родственников пробанда.
- По характеру приступы генерализованные судорожные (тонико-клонические или клонические).
- Продолжительность приступов менее 15 минут, в большинстве случаев 1-3 минуты. Приступы купируются самостоятельно.
- Для ФП не характерны повторные приступы, возникающие в течение ближайших 24 ч в период лихорадки.
- Постприступные симптомы выпадения не характерны (тоддовский парез, речевые нарушения и др.).
- ФП возникают у здоровых детей без признаков очаговой неврологической симптоматики.
- Отсутствуют изменения в головном мозге при проведении нейровизуализации.
- Эпилептиформная активность на ЭЭГ в интериктальный период не регистрируется.

ские формы эпилепсии (Мухин К.Ю. и соавт., 2008; Panayiotopoulos C.P., 2005).

К сложным относят продолжительные или частые ФП, а также фокальные фебрильнопровоцируемые приступы. Атипичные ФП трансформируются в симптоматическую фокальную эпилепсию (чаще в палеокортикальную височную) у 15% больных (Мухин К.Ю., 2000; Sadler R.M., 2006). В

этих случаях при МРТ исследовании нередко констатируется склероз Аммонова рога. Среди больных с резистентными формами

**Сложные (атипичные) ФП характеризуются следующими признаками:**

- Возраст дебюта до 1 года или после 5 лет.
- Отсутствие семейных случаев ФС среди родственников пробанда.
- По характеру приступы генерализованные/вторично-генерализованные тонико-клонические (нередко с преобладанием фокального клонического компонента) или фокальные (обычно — моторные, реже — аутомоторные).
- Продолжительность приступов более 30 мин; возможно развитие эпилептического статуса.
- Нередко возникновение постприступных симптомов выпадения (тоддовский парез, речевые нарушения и др.).
- Высокая повторяемость ФС, особенно за период одного заболевания.
- Наличие в неврологическом статусе пациентов с ФС очаговых неврологических симптомов (например, гемипареза) или задержки психического, моторного, речевого развития.
- Наличие при ЭЭГ-исследовании продолженного регионального замедления, чаще по одному из височных отделений.

эпилепсии до 30% обнаруживают в анамнезе ФС (Мухин К.Ю. и соавт., 2008).

Истинные ФП следует отличать от фебрильнопровоцируемых приступов, которые могут входить в структуру ряда эпилептических синдромов. Частота трансформации ФП в эпилепсию составляет 2-5%, что в 2-10 раз выше, чем в общей популяции [1]. Наиболее объемное исследование, включившее наблюдение за 1706 пациентами с ФП в возрасте до 7 лет, показало, что эпилепсия развивается в 2% случаев [25].

К важнейшим факторам трансформации ФП в эпилепсию относят: наличиеотягощенной наследственности, неблагоприятный преморбидный фон, атипичный характер ФП [11, 13]. По данным Л.О. Бадаляна и соавт. (1988), атипичные фебрильные

приступы переходят в афебрильные в 93% случаев, тогда как типичные — лишь в 3% [1]. Вместе с тем, в других исследованиях общий риск трансформации ФП в эпилепсию не превышает 12% [17]. Риск повторности ФП составляет около 60% [14].

Термин «фебрильные приступы» в настоящее время используется в нескольких смысловых значениях: ФП как доброкачественное состояние детского возраста, ФП как тип рефлекторнопровоцируемых приступов, ФП в структуре эпилептических синдромов, фебрильные приступы плюс — отдельный эпилептический синдром. Значительные дефинитивные различия одного и того же термина могут представлять затруднения для неврологов и эпилептологов. Мы предлагаем обозначить ФП как доброкачественное состояние детского возраста термином «доброкачественные фебрильные приступы». Это позволит разграничить нозологическую форму от типа приступов. «Доброкачественные фебрильные приступы» — доброкачественное, возраст-зависимое, генетически детерминированное состояние, при котором головной мозг восприимчив к эпилептическим приступам, возникающим в ответ на высокую температуру. При этом возникают приступы при лихорадке, не связанной с нейроинфекцией, у детей в возрасте от 3-х месяцев до 5 лет. Следует отметить, что окончательный диагноз «доброкачественные фебрильные приступы», по нашему мнению, может быть установлен только на основании длительного катамнестического наблюдения после купирования ФП.

**Цель исследования:** изучение анамнестических, клинико-электроэнцефалографических, нейровизуализационных особенностей и синдромологической характеристики пациентов с фебрильными приступами в дебюте заболевания.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование был включен 1261 пациент с эпилептическими приступами в анамнезе с дебютом приступов от первых суток жизни до 18 лет. Пациенты находились под наблюдением в период с 1999 г. по 2012 г. Исследование проводилось на клиничес-

кой базе Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки.

Диагностика эпилептических синдромов базировалась на критериях Международной классификации эпилепсий, эпилептических синдромов и схожих заболеваний (1989 г.), а также проводилась на основании Доклада комиссии ИАЕ по классификации и терминологии (2001 г.).

Все пациенты были обследованы клинически неврологом; проведено рутинное ЭЭГ-исследование; также во всех случаях проводился продолженный видео-ЭЭГ мониторинг с включением сна (аппарат электроэнцефалограф-анализатор ЭЭГА-21/26 «ЭНЦЕФАЛАН-131-03», модификация 11, Медиком МТД; видео-ЭЭГ мониторинг «Нейроскоп 6.1.508», Биола). Всем больным было проведено МРТ-исследование (магнитно-резонансная система Sigma Infinity GE с напряжением магнитного поля 1,5 Тесла).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Фебрильные приступы в дебюте заболевания были выявлены у 205 пациентов, что составило 16,3% случаев среди всех больных эпилепсией детей (n=1261).

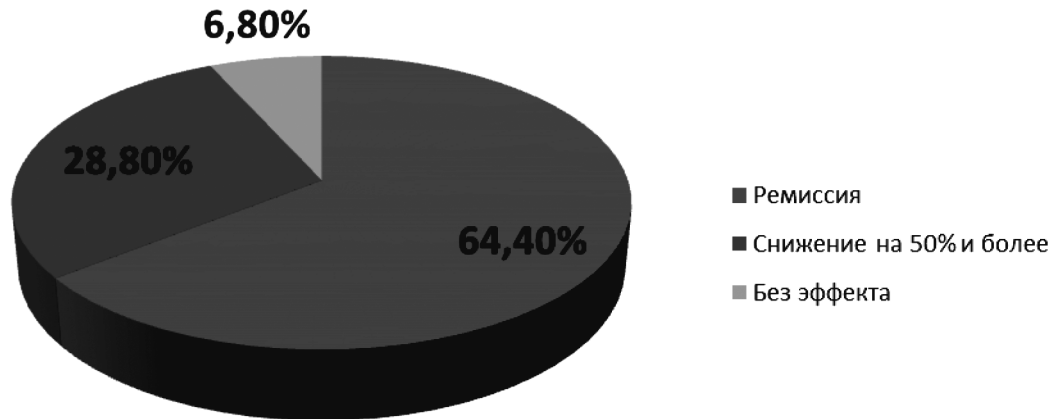
Среди обследованных нами больных отмечалось преобладание в группе пациентов мужского пола: 111 (54,1%) против 94 пациенток женского пола (45,9%).

Возраст дебюта фебрильных приступов варьировал от первого месяца жизни до 7 лет (в среднем —  $1,8 \pm 1,5$  лет).

Доброкачественные ФП выявлены в 24,3% случаев. Столь невысокий процент типичных ФП в нашем исследовании можно объяснить особенностями выборки пациентов: преобладание в Клинике больных эпилепсией.

Представляет особый интерес, что наряду с доброкачественными ФП, были выявлены 20 эпилептических синдромов, при которых ФП наблюдались в дебюте заболевания (табл. 1). Наибольший процент встречаемости фебрильных приступов отмечен в группах симптоматической и криптогенной фокальных эпилепсий, что составило соответственно 31,4% и 13,7% из всех случаев эпилепсий, дебютировавших с ФП. Фокальная эпилепсия детства со струк-

## Результаты терапии



**Рис. 1.** Результаты антиэпилептической терапии.

турными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства (ФЭДСИМ-ДЭПД) диагностирована в 9,4% случаев. Роландическая эпилепсия выявлена в 4,9% случаев. Пятой по частоте встречаемости в нашем исследовании была форма эпилепсии, именуемая «фебрильные приступы плюс» — 2,9% случаев. Идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами (ИФЭ-ППИ) наблюдалась у 2% пациентов. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция с единичными ФП в анамнезе выявлена у 1,5% пациентов. Остальные эпилептические синдромы, при которых отмечены фебрильные приступы в анамнезе, встречались в единичных случаях. К ним мы отнесли: юношескую миоклоническую эпилепсию, юношескую абсанс эпилепсию, эпилепсию с миоклоническими абсансами, эпилепсию с изолированными ГСП, ESES-синдром, тяжелую миоклоническую эпилепсию младенчества (синдром Драве), миоклонически-астатическую эпилепсию — наблюдались по 1% случаев соответственно; синдром псевдо-Леннокса, синдром Айкарди, синдром Леннокса-Гасто, доброкачественная фокальная эпилепсия с аффективными симптомами, доброкачественная затылочная эпилепсия, детская абсанс эпилепсия — встречались по 0,5% случаев.

Отдельно были проанализированы типы приступов, ассоциированные с наиболее частыми формами эпилепсии с ФП в анамнезе.

У больных симптоматической фокальной эпилепсией с ФП в анамнезе наиболее часто выявлялись фокальные аутомоторные приступы — 45,3% случаев и вторично-генерализованные судорожные (ВГСП) — 45,3%. Фокальные моторные отмечены у 25,0% пациентов, гемиклонические приступы — 23,4%. Другие типы приступов встречались реже: эпилептическая аура констатирована в 12,5% случаев, фокальные атонические («височные синкопы») — 12,5%, эпилептические спазмы — 10,9%, тонические приступы — 9,4%, атипичные абсансы — 6,3%, геластические — 6,3%, негативный миоклонус — 4,7%, фокальный миоклонус — 4,7%, затылочные — 3,1%, вегетативные пароксизмы — 1,6%, гипермоторные приступы — 1,6%.

При криптогенной фокальной эпилепсии с ФП в анамнезе наиболее часто выявлялись ВГСП (63,0% случаев) и фокальные аутомоторные приступы (44,4%). Фокальные моторные приступы и тонические приступы диагностированы по 18,5% случаев соответственно. Эпилептическая аура наблюдалась у 14,8% пациентов. Гемиклонические приступы, затылочные приступы, фокальные атонические («височные синкопы»), атипичные абсансы выявлялись с одинаковой частотой — 11,1% случаев. В единичных случаях (по 3,7% пациентов) отмечены эпилептические спазмы, геластические приступы, эпилептический миоклонус век.

Синдром ФЭДСИМ-ДЭПД характеризовался преобладанием гемиклонических приступов, наблюдавшихся в 57,9% случаев, а также ВГСП, констатированных у 47,4% пациентов. Фокальные моторные приступы отмечены в 21,1% случаев, затылочные пароксизмы — 15,8%. Фокальные аутомоторные приступы выявлены лишь в 5,3% случаев.

При роландической эпилепсии у пациентов с ФП в анамнезе преобладали вторично-генерализованные судорожные приступы (70,0% случаев) и гемиклонические пароксизмы (70,0% случаев). С одинаковой частотой (по 10,0% пациентов) в клинической картине роландической эпилепсии наблюдались фокальные атонические приступы («височные синкопы»), затылочные приступы, вегетативные приступы.

При исследовании нашей группы принципиально важным вопросом являлось уточнение сроков появления в клинической картине афебрильных приступов (АФП). На основании полученных результатов было выделены три группы эпилептических синдромов: с отсутствием афебрильных приступов, с быстрым и поздним присоединением приступов, возникающих вне повышения температуры.

#### *Синдромы с отсутствием афебрильных приступов*

- Доброкачественные фебрильные приступы: возраст дебюта ФП — от 4 месяцев жизни до 6 лет, в среднем 1,7 лет  $\pm$  1,35.
- Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция: возраст дебюта ФП — от 1 года до 5 лет, в среднем 3 года  $\pm$  2.

#### *Синдромы с быстрым присоединением афебрильных приступов*

- Синдром Айкарди: возраст дебюта ФП — 1 месяц жизни; возраст дебюта афебрильных приступов — 1 месяц жизни (присоединение АФП — через 1 неделю).
- Тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества: возраст дебюта ФП — в 5 месяцев жизни в среднем; средний возраст дебюта афебрильных приступов — 5 месяцев жизни (присоединение АФП — в 1 случае через 2 недели, в 1 случае — через 1,5 месяца).
- Эпилепсия с миоклонически-астатичес-

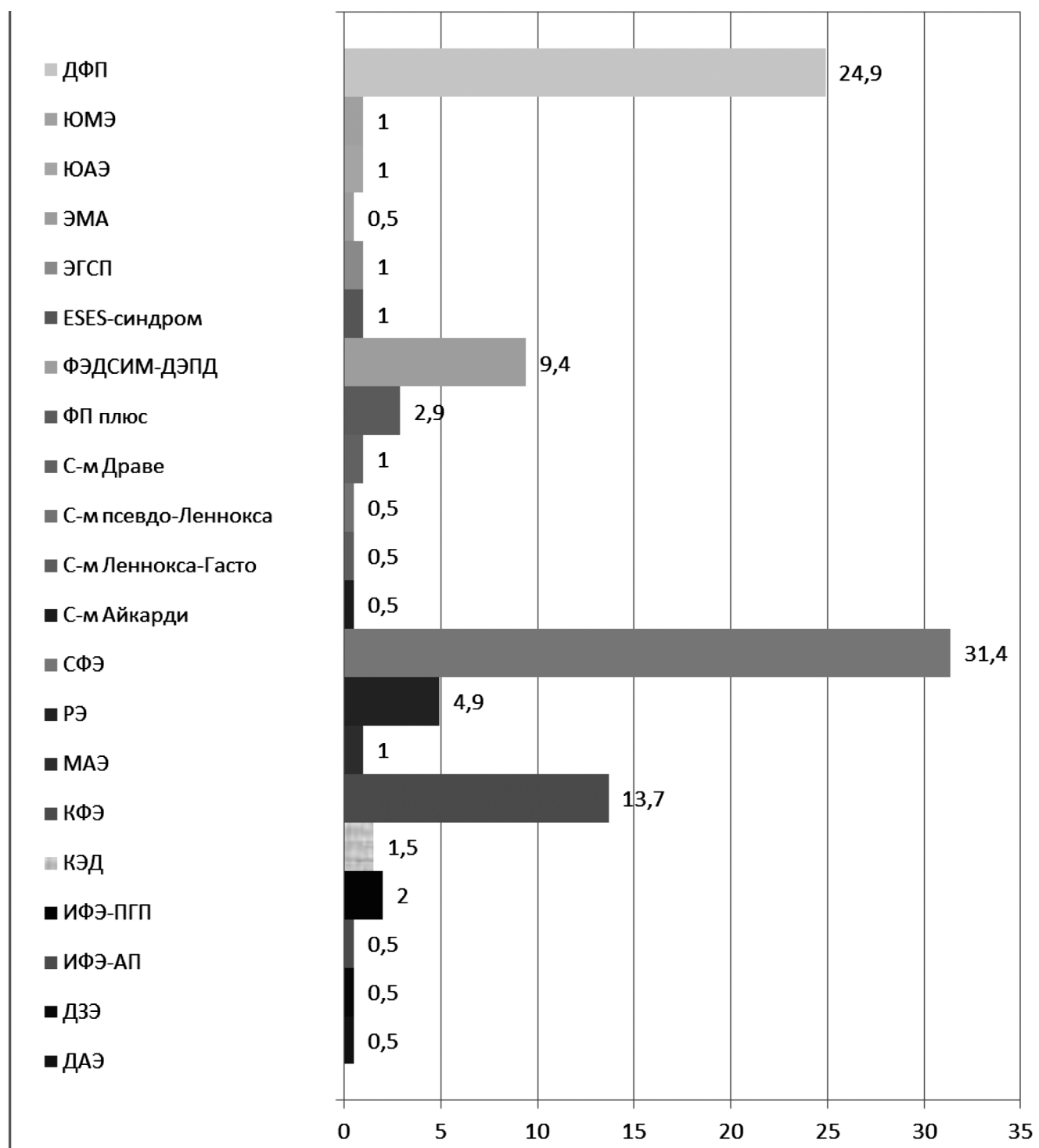
кими приступами: возраст дебюта ФП — от 5 лет до 6 лет, в среднем 5,5 лет  $\pm$  0,71; возраст дебюта афебрильных приступов — 5,5 лет  $\pm$  0,71 (присоединение АФП — в 1 случае через 1 неделю, в 1 случае — через 3 недели).

- Синдром ФЭДСИМ-ДЭПД: возраст дебюта ФП — от 1 месяца жизни до 6 лет, в среднем 2,1 год  $\pm$  1,66; возраст дебюта афебрильных приступов — 2,7 лет  $\pm$  2,41 (присоединение АФП в среднем через 0,5 лет).
- Фебрильные приступы плюс: возраст дебюта ФП — от 4 месяцев жизни до 4 лет, в среднем 1,9 лет  $\pm$  1,18; возраст дебюта афебрильных приступов — 2,5 лет  $\pm$  1,16 (присоединение АФП в среднем через 1 год).
- ИФЭ-ППП: возраст дебюта ФП — от 1 до 5 лет, в среднем — 4 года  $\pm$  1,7 года; возраст дебюта афебрильных приступов — 5,9  $\pm$  3,3 года (присоединение АФП в среднем через 1 год).
- Идиопатическая фокальная эпилепсия с аффективными приступами: средний возраст дебюта ФП — 3 года; средний возраст дебюта афебрильных приступов — 4 года (присоединение АФП в среднем через 1 год).
- Синдром Леннокса-Гасто: возраст дебюта ФП в среднем — 4 года; возраст дебюта афебрильных приступов — 5 лет (присоединение АФП в среднем через 1 год).

#### *Синдромы с поздним присоединением афебрильных приступов*

- Синдром электрического эпилептического статуса медленного сна: возраст дебюта ФП — от 6 месяцев жизни до 2-х лет, в среднем 1,3  $\pm$  0,9 лет; возраст дебюта афебрильных приступов — 3,14  $\pm$  2 года (присоединение АФП в среднем через 2 года).
- Симптоматическая фокальная эпилепсия: возраст дебюта ФП — от 1 месяца жизни до 7 лет, в среднем 1,5 года  $\pm$  1,27; возраст дебюта афебрильных приступов — 4,4  $\pm$  4,92 (присоединение АФП в среднем через 3 года).
- Синдром псевдо-Леннокса: средний возраст дебюта ФП — 1 год; возраст дебюта афебрильных приступов — 4 года (присоединение АФП в среднем через 3 года).
- Детская абсанс эпилепсия: возраст дебюта ФП в среднем — 3 года; возраст дебюта

**Табл. 1.** Распределение пациентов с ФП в анамнезе по нозологии (%)



ESES-синдром — эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна; ДАЭ — детская абсанс эпилепсия; ДЗЭ — доброкачественная затылочная эпилепсия; ДФП — доброкачественные фебрильные приступы; ИФЭ-АП — идиопатическая фокальная эпилепсия с аффективными приступами; ИФЭ-ПГП — идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами; КФЭ — криптогенная фокальная эпилепсия; КЭД — когнитивная эпилептиформная дезинтеграция; МАЭ — миоклонически-астатическая эпилепсия; РЭ — роландическая эпилепсия; СФЭ — симптоматическая фокальная эпилепсия; ФП плюс — фебрильные приступы плюс; ФЭДСИМ-ДЭПД — фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства; ЭГСП — эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами; ЭМА — эпилепсия с миоклоническими абсансами; ЮАЭ — юношеская абсанс эпилепсия; ЮМЭ — юношеская миоклоническая эпилепсия.

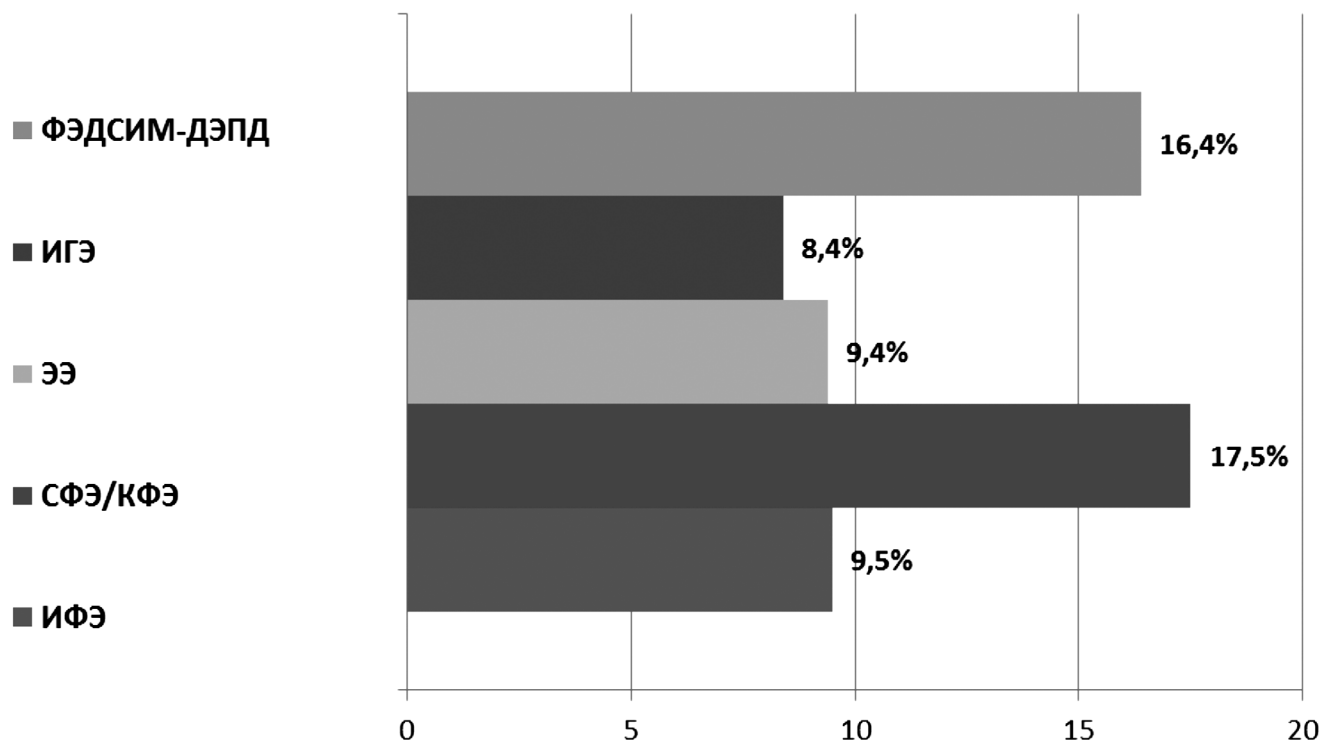
- афебрильных приступов — 6 лет (присоединение АФП в среднем через 3 года).
- Криптогенная фокальная эпилепсия: возраст дебюта ФП — от 4-х месяцев жизни до 7 лет, в среднем  $2,2 \pm 1,95$  года; возраст дебюта афебрильных приступов —  $6,3 \pm 5,61$  (присоединение АФП в среднем через 4 года).
- Роландическая эпилепсия: возраст дебюта ФП — от 8 месяцев жизни до 4 лет в среднем  $1,6 \text{ лет} \pm 1,1$ ; возраст дебюта афебрильных приступов —  $5,9 \text{ лет} \pm 2,99$  (присоединение АФП в среднем через 5 лет).
- Доброкачественная затылочная эпилепсия: возраст дебюта ФП — на 1-м году; возраст дебюта афебрильных приступов —  $6,1 \pm 3,2$  года (присоединение АФП в среднем через 5 лет).
- Юношеская абсанс эпилепсия: средний возраст дебюта ФП — 1 год; возраст дебюта афебрильных приступов —  $10 \pm 3,9$  лет (присоединение АФП в среднем через 9 лет).
- Юношеская миоклоническая эпилепсия:

средний возраст дебюта ФП — 1 год; возраст дебюта афебрильных приступов —  $11,7 \pm 4,14$  лет (присоединение АФП в среднем через 10 лет).

- Эпилепсия с изолированными ГСП: возраст дебюта ФП — от 9 месяцев жизни до 1 года, в среднем  $1 \pm 0,01$  год; возраст дебюта афебрильных приступов —  $13,8 \pm 4,44$  лет (присоединение АФП в среднем через 12 лет).

Отдельно в ходе исследования была проанализирована частота встречаемости фебрильных приступов внутри отдельных эпилептических синдромов (табл. 2). Наиболее часто фебрильные приступы выявлялись в группах симптоматической/криптогенной фокальной эпилепсии (17,5% случаев) и ФЭДСИМ-ДЭПД (16,4% случаев). Следует отметить высокий процент встречаемости ФП в анамнезе при отдельных формах эпилепсии: при синдроме Драве (50% случаев), а также при синдроме Дозе (28,6% случаев).

**Табл. 2.** Частота встречаемости фебрильных приступов при различных эпилептических синдромах



ИФЭ — идиопатическая фокальная эпилепсия; СФЭ — симптоматическая фокальная эпилепсия; КФЭ — криптогенная фокальная эпилепсия; ЭЭ — эпилептическая энцефалопатия; ИГЭ — идиопатическая генерализованная эпилепсия; ФЭДСИМ-ДЭПД — фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства.

**Электроэнцефалографическое исследование.** Анализируя изменения на ЭЭГ у пациентов с ФП в анамнезе, были выделены группы с наиболее характерными типами нарушений. Наиболее часто встречающимися изменениями на ЭЭГ были: доброкачественные эпилептиформные паттерны детства (ДЭПД), диффузная пик-, полипик-волновая активность, региональное замедление и/или эпилептиформная активность. Также у 14,9% пациентов с эпилепсией нарушений на ЭЭГ при продолженном видео-ЭЭГ мониторинге не выявлялось.

**Электроэнцефалографические изменения при формах эпилепсии с фебрильными приступами в анамнезе**

*Формы эпилепсии с фебрильными приступами в анамнезе, ассоциированные с ДЭПД:*

1. Доброкачественная затылочная эпилепсия — в 100% случаев
2. Идиопатическая фокальная эпилепсия с аффективными приступами — в 100% случаев
3. ИФЭ-ППП — в 100% случаев
4. Роландическая эпилепсия — в 100% случаев
5. ФЭДСИМ-ДЭПД — в 100% случаев
6. Синдром псевдо-Леннокса — в 100% случаев
7. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция — в 100% случаев
8. Электрический статус медленного сна — в 100% случаев

*Формы эпилепсии с фебрильными приступами в анамнезе, при которых может регистрироваться диффузная пик-, полипик-волновая активность:*

1. ИФЭ-ППП — в 100% случаев
2. Детская абсанс эпилепсия — в 100% случаев
3. Миоклонически-астатическая эпилепсия — в 100% случаев
4. Фебрильные судороги плюс — в 100% случаев
5. Эпилепсия с миоклоническими абсансами — в 100% случаев
6. Юношеская абсанс эпилепсия — в 100% случаев
7. Юношеская миоклоническая эпилепсия — в

100% случаев

8. Синдром Айкарди — в 100% случаев
9. Синдром Леннокса-Гасто — в 100% случаев
10. Синдром псевдо-Леннокса — в 100% случаев
11. Тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества — в 100% случаев
12. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция — в 100% случаев
13. Электрический статус медленного сна — в 100% случаев
14. ФЭДСИМ-ДЭПД — в 31,6% случаев
15. Криптогенная фокальная эпилепсия, при наличии феномена вторичной билатеральной синхронизацией на ЭЭГ — 25,9%
16. Симптоматическая фокальная эпилепсия, при наличии феномена вторичной билатеральной синхронизацией на ЭЭГ — в 23,4%

*Формы эпилепсии с фебрильными приступами в анамнезе, для которых характерны региональное замедление и/или региональная эпилептиформная активность:*

1. Криптогенная фокальная эпилепсия — 74,1%
2. Симптоматическая фокальная эпилепсия — 78,1%
3. Синдром Айкарди, с преобладанием на ЭЭГ диффузных разрядов — 100%
4. Синдром Леннокса-Гасто, с преобладанием на ЭЭГ диффузных разрядов — 100%
5. Тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества, с преобладанием на ЭЭГ диффузных разрядов — 100%

*Формы эпилепсии с фебрильными приступами в анамнезе, при которых возможно отсутствие региональной/диффузной эпилептиформной активности по результатам длительного видео-ЭЭГ мониторинга:*

1. Доброкачественные фебрильные приступы — 100%
2. Эпилепсия с изолированными ГСП — 100%
3. Криптогенная фокальная эпилепсия — 25,9%
4. Симптоматическая фокальная эпилепсия — 21,9% случаев



При проведении **нейровизуализации** изменения в головном мозге выявлены у 55,1% пациентов с фебрильными приступами в анамнезе. В 44,9% случаев МР-исследование не обнаруживало патологических нарушений. Наиболее часто изменения констатировались при симптоматической фокальной эпилепсии и синдроме ФЭДСИМ-ДЭПД (табл. 3). У пациентов с СФЭ, ассоци-

ме ФЭДСИМ-ДЭПД устойчивое купирование приступов отмечено у 89,5% пациентов. Из этого можно сделать важный вывод, что только сам факт наличия изменений на МРТ не влияет на прогноз течения эпилепсии с ФП в анамнезе.

### ТЕРАПИЯ

При назначении антиэпилептической

**Табл. 3.** Результаты нейровизуализации и генетического обследования при симптоматической фокальной эпилепсии и синдроме ФЭДСИМ-ДЭПД

<b>Симптоматическая фокальная эпилепсия (n= 64 пациента)</b>	<b>ФЭДСИМ-ДЭПД (n= 19 пациентов)</b>
Мезиальный височный склероз — 29,7% случаев, Диффузная атрофия/субатрофия — 26,6%, Локальная атрофия в затылочной доле — 6,3%, ФКД — 4,7%, ДНЕТ — 4,7%, Гемимегалэнцефалия — 4,7%, Гемиатрофия полушария — 4,7%, Гамартома мамиллярных тел — 3,1%, Очаговая атрофия в лобной области — 3,1%, Гетеротопия перивентрикулярная — 1,6%, Пахигирия — 1,6%, Полимикрогирия — 1,6%, Синдром Ангельмана — 3,1%, Туберозный склероз — 1,6%, Делеция 8 хромосомы — 1,6%, Синдром Штурге—Вебера — 1,6%, Синдром Вольфа—Хиршхорна — 1,6%	Перивентрикулярная лейкомаляция — 36,8% случаев, Диффузная атрофия/субатрофия — 21,1%, Арахноидальные кисты — 15,8%, Пахигирия — 10,5%, Кистозная трансформация бокового рога — 5,3%, Ганглиома — 5,3%, Отсутствие изменений — 5,3%

ированной с ФП, чаще всего констатировался мезиальный височный склероз (29,7% случаев) и диффузная кортикальная атрофия (26,6% больных). МР-изменения, характерные для ФЭДСИМ-ДЭПД, включали перивентрикулярную лейкомаляцию (36,6% случаев), диффузную кортикальную атрофию (21,1% больных) и арахноидальные кисты (15,8%). Представляет интерес, что эпилептические синдромы, при которых максимально часто выявлялись патологические изменения при нейровизуализации, имели абсолютно разный прогноз (табл. 4). Так при СФЭ ремиссия была достигнута лишь в 35,9% случаев. При синдро-

терапии как в монотерапии, так и в политерапии в различных комбинациях пациентам с эпилептическими синдромами с ФП в анамнезе полная ремиссия была достигнута в 64,4% случаев. Снижение частоты приступов на фоне АЭП наблюдалось у 28,8% пациентов. Отсутствие эффекта отмечено в 6,8% случаев (рис. 1).

Исследование показало различную эффективность АЭП при лечении отдельных эпилептических синдромов, ассоциированных с ФП (табл. 4). При доброкачественных фебрильных приступах (ДФП) ремиссия была достигнута в 96,2% случаев, снижение частоты приступов на 50% и более —

**Табл. 4.** Результаты терапии отдельных эпилептических синдромов, ассоциированных с фебрильными приступами

<b>Синдром</b>	<b>Кол-во пациентов (n)</b>	<b>Ремиссия</b>	<b>Снижение на 50% и более</b>	<b>Без эффекта</b>
Ф.П. плюс	6	100%	-	-
ДЗЭ	3	100%	-	-
ЭГСП	2	100%	-	-
ИФЭ-АП	1	100%	-	-
МАЭ	2	100%	-	-
ЮМЭ	2	100%	-	-
Синдром псевдо-Леннокса	1	100%	-	-
ДАЭ	1	100%	-	-
ЭМА	1	100%	-	-
ДФП	51	96,2%	1,9%	
Роландическая эпилепсия	10	90%	10%	-
ФЭДСИМ-ДЭПД	19	89,5%	10,5%	-
ИФЭ-ППП	4	75%	25%	-
ЮАЭ	2	50%	50%	-
ESES-синдром	2	50%	50%	-
КЭД	3	33%	66,7%	-
СФЭ	64	35,9%	50%	14,1%
КФЭ	27	25,9%	59,3%	14,8%
Синдром Леннокса-Гасто	1	-	100%	-
Синдром Драве	2	-	50%	50%
Синдром Айкарди	1	-	-	100%

**Табл. 5.** Сравнительная эффективность терапии различными АЭП у пациентов с фебрильными приступами в анамнезе

<b>АЭП</b>	<b>Кол-во пациентов (n)</b>	<b>Ремиссия</b>	<b>Снижение на 50% и более</b>	<b>Без эффекта</b>
Вальпроаты(депакин-хроносфера)	124	62,9%	29,8%	7,3%
Леветирацетам	10	70,0%	20,0%	10,0%
Топирамат	31	38,7%	48,4%	12,9%
Карбамазепин	60	48,3%	43,3%	8,4%
Окскарбазепин	9	33,3%	55,5%	11,2%

в 1,9% случаев. Тот факт, что у одного пациента с ДФП не было отмечено купирования приступов можно объяснить тем, что возраст включения в исследование данного больного составлял 3 года, и катamnестическое наблюдение составило 1 год. В 100% случаев медикаментозная клиническая ремиссия достигалась при следующих синдромах: фебрильные приступы плюс доброкачественная затылочная эпилепсия, эпилепсия с изолированными ГСП, идиопатическая фокальная эпилепсия с аффективными приступами, эпилепсия с миоклоническими-астатическими приступами, юношеская миоклоническая эпилепсия, синдром псевдо-Леннокса, детская абсанс эпилепсия, эпилепсия с миоклоническими абсансами. При роландической эпилепсии блокирование приступов отмечено в 90% случаев, снижение частоты приступов на 50% — у 10% пациентов.

Особо хотелось отметить высокий процент ремиссий у пациентов с синдромом ФЭДСИМ-ДЭПД. У данной группы больных, кроме приступов, в клинической картине выявлялись очаговые неврологические нарушения (включая парезы, параличи), когнитивные нарушения, определялись изменения на МРТ, однако на ЭЭГ регистрировались доброкачественные эпилептиформные паттерны детства. Освобождение от приступов при этом синдроме наблюдалось в 89,5% случаев, снижение частоты пароксизмов на 50% и более — в 10,5% случаев.

В самых больших группах пациентов в нашем исследовании (в группах симптоматической и криптогенной фокальных форм эпилепсии) ремиссия достигнута только у 35,9% и 25,9% больных соответственно. При синдромах Драве, Леннокса-Гасто и Отахара резистентность к АЭП наблюдалась во всех случаях.

При анализе эффективности различных антиэпилептических препаратов в нашем исследовании приходилось учитывать несколько факторов: гетерогенность выборки пациентов, различный количественный состав больных, принимавших тот или иной

препарат, назначение дуо- или политерапии. В целом отмечена высокая эффективность препаратов широкого спектра действия (вальпроатов, леветирацетама, топирамата) (табл. 5). Наибольший эффект, отмечаемый в самой большой группе пациентов, наблюдался при назначении препаратов вальпроевой кислоты. Применялись депакин хроносфера, депакин хроно и конвулекс ретард. Ремиссия приступов на фоне приема данных препаратов составила 62,9% случаев, снижение частоты приступов на 50% и более наблюдалось в 29,8% случаев. Отсутствие эффекта на фоне приема вальпроатов отмечено лишь у 7,3% пациентов с резистентными формами эпилепсии.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Нами установлено, что фебрильные приступы могут встречаться в дебюте 21-го эпилептического синдрома с различными этиологическими факторами и прогнозом. Это требует проведения пациентам с ФП всего спектра обследований (сбор анамнеза, клинический осмотр, ВЭМ, МРТ, консультация генетика по показаниям) с целью оптимизации тактики лечения. Наше исследование подтвердило публикации других авторов, отмечавших, что фебрильные приступы могут констатироваться в 10-30% случаев в дебюте многих эпилептических синдромов (Berg A.T. и соавт., 1999; Camfield P. и соавт., 2012). При типичных ФП наиболее часто происходит трансформация в идиопатические генерализованные формы эпилепсии, доброкачественную фокальную эпилепсию (Мухин К.Ю. и соавт., 2010; Annegers J.F. и соавт., 1987; Berg A.T. и соавт., 1999; Panayiotopoulos C.P., 2005). Атипичные ФП нередко выявляются в дебюте резистентных форм эпилепсии, таких как симптоматическая височная эпилепсия, ННЕ-синдром, синдром Драве (Мухин К.Ю. и соавт., 2008).

В большинстве случаев фебрильные приступы задолго предшествуют развитию классической картины определенной формы эпилепсии, что требует длительного катamnестического наблюдения за

пациентами с фебрильными приступами в анамнезе.

Отмечена высокая частота встречаемости фебрильных приступов в структуре отдельных синдромов. Наиболее часто ФП в анамнезе встречаются при синдроме Драве (50%), эпилепсии с миоклонически-астатическими приступами, симптоматической фокальной эпилепсии (17,5% случаев) и синдроме ФЭДСИМ-ДЭПД (16,4% случаев). В среднем, у 15-30% больных симптоматической височной эпилепсией в анамнезе констатируются атипичные фебрильные приступы, а в группе с наличием мезиального темпорального склероза — 78% (Sadler R.M., 2006). Фебрильные приступы при ИГЭ отмечаются в 10-20% случаев (Berg A.T. и соавт., 1999; Camfield P. и соавт., 2012). При роландической эпилепсии ФП могут выявляться в анамнезе примерно в 10-30% случаев (Panayiotopoulos C.P., 1999; Berg A.T. и соавт., 1999; Camfield P. и соавт., 1994). Синдром Доозе нередко начинается с типичных фебрильных приступов (11-28% пациентов), в том числе, дебютирующих на первом году жизни [24]. В исследовании Deng J. и соавт. (2011), у 53% пациентов эта форма эпилепсии начиналась с фебрильных приступов. В нашем наблюдении дебют эпилепсии с миоклонически-астатическими приступами с фебрильных приступов отмечался у 28,6% больных; причем, во всех случаях афебрильные приступы присоединялись в интервале не более 1 года с момента возникновения фебрильных. При тяжелой миоклонической эпилепсии младенчества у большинства пациентов заболевание манифестирует с фебрильных судорог, которые обычно имеют атипичный характер (фокальные приступы; продолжительность их превышает 20 минут); в ряде случаев ФП имеют статусное течение (Мухин К.Ю. и со-

авт., 1997; Михайлова С.В. и соавт., 2011; Dravet C и соавт., 2002; Ceulemans B. и соавт., 2004; Singh N.A. и соавт., 2009). Наша предыдущая публикация также показала высокий процент встречаемости ФП при синдроме ФЭДСИМ-ДЭПД (Мухин К.Ю. и соавт., 2010).

Наше исследование показало, что атипичные фебрильные приступы в анамнезе у пациентов с неврологическими нарушениями и изменениями на МРТ не всегда являются прогностически неблагоприятными — при синдроме ФЭДСИМ-ДЭПД ремиссия достигается в 89,9%. С учетом высокого процента встречаемости генерализованных и псевдогенерализованных приступов, а также диффузных разрядов и ДЭПД на ЭЭГ, несмотря на преобладание фокальных форм эпилепсии в нашем исследовании, целесообразно начинать терапию с препаратов широкого спектра действия. Это продиктовано возможностью аггравации приступов и ЭЭГ-изменений рядом препаратов, в частности карбамазепином (Мионов М.Б. и соавт., 2012).

Исследование показало высокую эффективность вальпроатов (депакин хроносфера) в лечении всех форм эпилепсии, ассоциированных с фебрильными приступами. Большинство экспертов-эпилептологов настоятельно рекомендуют лечение одним препаратом, имеющим широкий спектр терапевтической эффективности. В этой ситуации основной группой АЭП являются производные вальпроевой кислоты, а одним из основных препаратов — депакин. Преимущество вальпроатов обусловлено их высокой терапевтической активностью в отношении всех типов эпилептических приступов (Bruni J., 1996) как генерализованных/псевдогенерализованных, так и фокальных (Мухин К.Ю. и соавт., 2004).

## Библиография

1. Бадалян Л.О., Темин П.А., Мухин К.Ю. Фебрильные судороги: диагностика, лечение, диспансерное наблюдение / Методические рекомендации. — М., 1988. — 24 с.
2. Миронов М.Б., Мухин К.Ю., Какаулина В.С. Агравация эпилептического негативного миоклонуса у детей при назначении карбамазепина и окскарбазепина // Фарматека. — 2012. — №1. — С. 67-71.
3. Михайлова С.В., Воскобоева Е.Ю., Захарова Е.Ю., Дюлак О., Ильина Е.С., Холин А.А., Печатникова Н.Л., Миронов М.Б., Мухин К.Ю. Клинический полиморфизм тяжелой миоклонической эпилепсии младенчества (синдрома Драве), обусловленной мутациями в гене SCN1A // Рус. жур. дет. невр. — 2011. — том VI. — вып. 4. — С. 3-12.
4. Мухин К.Ю. Височная эпилепсия // Журн. неврол. психиатр. — 2000. — Т. 100. — № 9. — С. 48–57.
5. Мухин К.Ю. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция и схожие синдромы // В книге под ред. К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, А.А. Холин / Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. — М.: АртСервис ЛТД, 2011. — С. 390-426.
6. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Боровиков К.С., Петрухин А.С. Фокальная эпилепсия детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ (ФЭДСИМ-ДЭПД) (предварительные результаты) // Рус. жур. дет. невр. — 2010. — том V. — вып. 1. — С. 3-17.
7. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Долиннина А.Ф., Петрухин А.С. Фебрильные приступы (лекция) // Рус. жур. дет. невр. — 2010. — том V. — вып. 2. — С. 17-30.
8. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Миронов М.Б. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Справочное руководство для врачей. — М.: Системные решения, 2008. — 224 с.
9. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Миронов М.Б. Вальпроат натрия (Депакин) в достижении ремиссии у больных идиопатической генерализованной эпилепсией (долгосрочный катамнез) // Неврологический журнал. — 2004. — №4. — С. 34-39.
10. Мухин К.Ю., Темин П.А., Никанорова М.Ю., Шпрехер Б. Л. Тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества // Журн. неврол. психиатр. — 1997. — Т. 97. — № 8. — С. 61-64.
11. Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Благосклонова Н.К., Алиханов А.А. Эпилептология детского возраста. — М.: Медицина, 2000. — 623 с.
12. Annegers J.F., Hauser W.A., Shirts S.B., Kurland L.T. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions // N. Engl. J. Med. — 1987. — V. 316. — P. 493-8.
13. Berg A.T. Febrile seizures and epilepsy: the contributions of epidemiology // Paediatr Perinat Epidemiol. — 1992. — V. 6 (2). — P. 145-52.
14. Berg A.T., Shinnar S., Levy S.R., Testa F.M. Childhood-onset epilepsy with and without preceding febrile seizures // Neurology. — 1999. — V. 53. — P. 1742-8.
15. Bruni J. Valproate // In: The treatment of epilepsy / S. Shorvon, F. Dreifuss, D. Fish, D. Thomas. — Oxford, 1996. — P. 482-490.
16. Camfield P., Camfield C., Gordon K., Dooley J. What types of epilepsy are preceded by febrile seizures? A population-based study of children // Developmental medicine & Child Neurology. — 1994. — V. 36. — P. 887-92.
17. Camfield P., Camfield C., Scheffer I., Marini C. Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) // In: Eds.: M. Bureau, P. Genton, C. Dravet, A.V. Delgado-Escueta, C.A. Tassinari, P. Thomas, P. Wolf / Epileptic Syndromes in infancy, childhood and adolescence. Fifth edition with video. — Paris: John Libbey Eurotext, 2012. — P. 175-187.
18. Ceulemans B., Boel M., Claes L., Dom L., Willekens H., Thiry P., Lagae L. Severe myoclonic epilepsy in infancy: toward an optimal treatment // J. Child Neurology. — 2004. — V. 19. — P. 516-521.
19. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes // Epilepsia. — 1989. — V. 30(4). — P. 389-399.
20. Deng J., Zhang Y.H., Liu X.Y., Yang Z.X. et al. Electroclinical features of myoclonic-atonic epilepsy // Zhonghua Er Ke Za Zhi (China). — 2011. — V. 49(8). — P. 577-582.
21. Doose H., Neubauer B.A., Petersen B. The concept of hereditary impairment of brain maturation // Epileptic Disorders. — 2000. — V. 2. — Suppl. 1. — P. 45-49.
22. Dravet C., Bureau M., Oguni H., et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy / In: Roger J., Bureau M., Dravet C., et al (eds) Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence, 3 ed. — John Libbey, Eastleigh, 2002. — P. 81-103.
23. Engel J. Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology // Epilepsia. — 2001. — V. 42(6). — P. 796-803.
24. Guerrini R., Parmeggiani L., Bonanni P., Kaminska A., Dulac O. Myoclonic-astatic epilepsy // In: Eds. J. Roger, M.

- Bureau, C. Dravet, P. Genton, C.A. Tassinari, P. Wolf / Epileptic Syndromes in infancy, childhood and adolescence. — 4th edition with video — John Libbey Eurotext Ltd., Montrouge, 2005. — P. 115-124.
25. Nelson K.B., Ellenberg J.H. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures // N. Engl. J. Med., 1976. — V. 295. — P. 1029-1033.
26. Panayiotopoulos C.P. Benign childhood partial seizures and related epileptic syndromes // London: John Libbey & Company Ltd, 1999.
27. Panayiotopoulos C.P. The epilepsies: Seizures, Syndromes and Management. — Bladon Medical Publishing, 2005. — P. 417.
28. Sadler R.M. The syndrome of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: clinical features and differential diagnosis // In: Advances in neurology. — V. 97. — Intractable epilepsies. Eds.: W.T. Blume / Lippincott, Philadelphia, 2006. — P. 27-37.
29. Singh N.A., Pappas C., Dahle E.J., Claes L.R.F., Pruess T.H., et al. A Role of SCN9A in Human Epilepsies, As a Cause of Febrile Seizures and As a Potential Modifier of Dravet Syndrome // PLoS Genet. — 2009. — V. 5(9): e1000649. doi:10.1371/journal.pgen.1000649.