

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
"НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИЙ
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА"

На правах рукописи

ДАНИЛОВА
Екатерина Михайловна

**Клинико-лабораторная характеристика судорожного синдрома при
инфекционных заболеваниях у детей**

14.01.09 - инфекционные болезни

14.01.11 - нервные болезни

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:
Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук,
профессор
Скрипченко Наталья Викторовна
доктор медицинских наук,
Команцев Владимир Николаевич

Санкт-Петербург

2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	4
Актуальность исследования.....	4
Цель исследования.....	6
Задачи.....	6
Научная новизна.....	7
Практические рекомендации.....	7
Внедрение результатов научных исследований в практику.....	8
Основные положения, выносимые на защиту.....	9
Личный вклад автора.....	9
Степень достоверности и апробация результатов исследования.....	10
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Эпидемиология судорожного синдрома у детей.....	11
1.2. Патогенез судорожного синдрома.....	16
1.3. Клинико-нейрофизиологические аспекты судорожного синдрома у детей.....	30
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1. Материал исследования.....	40
2.2. Методы исследования.....	42
2.2.1. Клинический мониторинг.....	42
2.2.2. Этиологические методы диагностики.....	43
2.2.3. Иммунологические методы диагностики.....	44
2.2.4. Инструментальные методы диагностики.....	45
2.2.5 Статистические методы.....	47
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СУДОРОЖНОГО СИНДРОМА ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ	48
3.1. Структура судорожного синдрома при инфекционных заболеваниях у детей за период 2009-2013 гг.....	48

3.2. Клиническая характеристика фебрильных судорог при инфекционных заболеваниях у детей.....	53
3.3. Характеристика клинических проявлений судорожного синдрома при нейроинфекциях у детей.....	64
3.4. Клинические проявления эпилепсии, манифестировавшей на фоне острой инфекционной патологии.....	74
ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И МОЗГОСПЕЦИФИЧЕСКИХ БЕЛКОВ ПРИ СУДОРОЖНОМ СИНДРОМЕ У ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.....	77
4.1. Особенности биоэлектрической активности головного мозга у детей с судорожным синдромом.....	77
4.1.1. Характеристика биоэлектрической активности у детей с фебрильными судорогами.....	77
4.1.2. Характеристика биоэлектрической активности у детей с нейроинфекциями.....	81
4.1.3. Характеристика биоэлектрической активности у детей с эпилепсией при инфекционных заболеваниях.....	87
4.2. Характеристика сенсibilизации лимфоцитов к мозгоспецифическим белкам у детей с судорожным синдромом при инфекционных заболеваниях.....	92
ГЛАВА 5. ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ С СУДОРОЖНЫМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	94
5.1. Прогноз развития симптоматической эпилепсии.....	94
5.2. Алгоритм клинико-диагностической тактики ведения больных судорожным синдромом при инфекционных заболеваниях.....	101
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	104
ВЫВОДЫ.....	119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	121
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	125

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Инфекционные заболевания занимают ведущее место в патологии детского возраста, составляя до 60-70% (Иванова В.В., 2005; Тимченко В.Н., 2006; Лобзин Ю.В., 2013). Одним из самых тяжелых проявлений инфекционного процесса является судорожный синдром, частота которого колеблется от 0.6 до 58% случаев в зависимости от этиологии заболевания (Гузева В.И., 2007; Белоусова Е.Д., 2006; Мухин К.Ю., 2004). Фебрильные судороги составляют до 85% всех судорожных синдромов, наблюдаемых у детей (Петрухин А.С., 2009; Скрипченко Н.В., 2012). Доказано, что у 2 – 10% детей происходит трансформация фебрильных судорог в симптоматическую эпилепсию, что приводит к инвалидизации детского населения, с чем связана социальная значимость проблемы (Pavlidou E, Panteliadis C. 2013, Chung S. 2014). Развитию судорог при инфекционных заболеваниях способствуют как анатомо-физиологические особенности ЦНС, которые характеризуются повышенной гидрофильностью вещества головного мозга, преобладанием процессов ирритации над процессами торможения, интенсивностью обменных процессов и несовершенством их регуляции, задержкой созревания тормозных систем, незавершенностью процессов миелинизации, так и наличие в крови при генерализованных инфекциях возбудителя, определяющего такие факторы, как вирулентность, токсигенность, инвазивность. В тоже время развитие судорог у детей старшего возраста, как правило, является дебютом эпилепсии или проявлениями органического поражения ЦНС (Сорокина М.Н. с соавт, 2000). На фоне энцефалитов судорожный синдром описывается у 71% пациентов (Silverman M.A. et al., 2013; Скрипченко Н.В. с соавт., 2015). Обсуждается вопрос о развитии органических или функциональных изменений в мозговой ткани при судорожном синдроме, связанных как с нарушением метаболизма, так и с поражением вещества головного мозга (Скоромец А.А., 2013; Базилевич С.Н. и др., 2008). Для оценки биоэлектрической активности головного мозга применяется электроэнцефалография, которая позволяет характеризовать состояние

возбудимости центральных нервных структур, наличие очаговых и диффузных нарушений, выявляемых, в том числе, и при инфекционных поражениях ЦНС (Росин Ю.А., 1999; Заболотных В.А., Команцев В.Н., 2004). Однако особенности ЭЭГ-паттернов эпилептогенеза в зависимости от этиологии, тяжести течения заболевания, возраста пациентов изучены недостаточно, отсутствует комплексная количественная оценка ЭЭГ (Mistra U.K., Kalita J., 2009). В настоящее время в развитии нейродегенеративных изменений особое значение придается определению уровня сенсibilизации к мозгоспецифическим белкам, таким как основной белок миелина, белок S100, которые имеют как нейрональное, так и глиальное происхождение (Столяров И.Д., 2006). Дискутируется возможность использования количественного измерения мозгоспецифических белков в плазме крови как маркеров эпилептизации головного мозга (Липатова Л.В., 2009). Сведения о значимости степени сенсibilизации лимфоцитов к мозгоспецифическим белкам при развитии судорожного синдрома у детей недостаточно представлены в литературе. Отсутствие в настоящее время единых критериев ведения детей с судорожным синдромом диктует необходимость дальнейшего изучения данного вопроса.

Таким образом, изучение клинических, биоэлектрических и лабораторных особенностей судорожного синдрома на фоне инфекционных заболеваний у детей является актуальным и приоритетным для совершенствования тактики ведения.

Степень разработанности темы исследования.

Основанием для проведения диссертационного исследования послужили результаты научных открытий в области судорожного синдрома при инфекционных заболеваниях отечественных и зарубежных ученых (Команцев В.Н., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Гузева В.И., Громов С.А., Липатова Л.В., Петрухин А.С., Mistra U.K., Kalita J., Kliegman R.M). Ими описаны основные клинические аспекты развития судорожного синдрома, соотношение его с прочей неврологической симптоматикой, биоэлектрические характеристики судорожного

синдрома на фоне нейроинфекций, уровень мозгоспецифических белков при некоторых инфекционных заболеваниях. Исследователями с точки зрения педиатрических аспектов не в полной мере раскрыты причины судорожного синдрома при инфекционных заболеваниях, не освещены особенности биоэлектрической активности головного мозга при инфекционных заболеваниях у детей, манифестирующих судорожным синдромом. Не определено значение мозгоспецифических белков при судорожном синдроме. Не отработана технология, позволяющая прогнозировать развитие симптоматической эпилепсии при нейроинфекциях у детей. Вышеуказанные факты обуславливают актуальность проведения данного исследования.

Цель исследования

Усовершенствовать тактику ведения детей с инфекционными заболеваниями, манифестирующими судорожным синдромом, на основе изучения клинико-лабораторных и электрофункциональных данных.

Задачи

1. Изучить структуру и клинические проявления судорожного синдрома при инфекционных заболеваниях у детей в зависимости от возраста, нозологической формы и этиологии.
2. Уточнить электрофункциональные особенности биоэлектрической активности головного мозга у детей с судорожным синдромом при инфекционных заболеваниях в зависимости от возраста, нозологической формы и этиологии.
3. Охарактеризовать сенсibilизацию лимфоцитов к мозгоспецифическим белкам в плазме крови детей с судорожным синдромом в динамике заболевания.
4. Выявить прогностические критерии формирования симптоматической эпилепсии при инфекционных заболеваниях у детей.
5. Усовершенствовать тактику ведения детей с инфекционными заболеваниями, манифестирующими судорожным синдромом.

Научная новизна

Определена структура судорожного синдрома при инфекционных заболеваниях у детей в зависимости от нозологической формы, возраста и этиологии заболевания. Выявлено, что фебрильные судороги развиваются в 81,4% случаев на фоне острых респираторных инфекций, причем на долю вируса герпеса 6 типа приходится 38,2%.

Установлен полиморфизм судорожного синдрома при инфекционных заболеваниях у детей. Определены электрофункциональные варианты судорожного синдрома у детей в зависимости от нозологической формы, возраста и этиологии заболевания. Охарактеризована сенсibilизация лимфоцитов к мозгоспецифическим белкам плазмы крови детей с судорожным синдромом, развившемся на фоне инфекционных заболеваний, и определено их патогенетическое значение. Разработаны прогностические критерии формирования симптоматической эпилепсии при инфекционных заболеваниях у детей. Усовершенствована тактика ведения детей с судорожным синдромом на фоне инфекционных заболеваний, предполагающая дифференцированное обследование на герпесвирусы и применение противосудорожных препаратов в зависимости от причинно-значимого фактора судорог у детей.

Практические рекомендации

При развитии судорожного синдрома на фоне инфекционных заболеваний у детей рекомендуется уточнение этиологии основного заболевания, а у больных с фебрильными судорогами необходимо проводить исследование на наличие инфекции, обусловленной вирусом герпеса 6 типа, для определения дифференцированной тактики ведения пациента.

Однократно развившиеся на фоне нейроинфекции судороги не являются основанием для пролонгированного назначения противоэпилептической терапии,

а указывают на необходимость клинико-электрофизиологического мониторинга в течение всего острого периода заболевания и 12 месяцев после него.

При выявлении фокальной судорожной активности на фоне инфекционного заболевания необходимо проведение МРТ головного мозга для исключения органического поражения центральной нервной системы.

Прогнозирование развития симптоматической эпилепсии при нейроинфекциях у детей возможно при оценке степени распространенности очагов на МРТ, эпилептиформной активности, выявляемой с помощью ЭЭГ, наличии коматозного состояния, определения этиологического агента-возбудителя заболевания.

Внедрение результатов научных исследований в практику

Результаты исследования внедрены в практику работы отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы ФГБУ НИИДИ ФМБА России, инфекционных отделений ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова г. Санкт-Петербурга.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых научных изданиях ВАК РФ, 1 монография, 1 патент на изобретение, 2 новые медицинские технологии, 5 публикаций в материалах научно-практических конференций.

Работа одобрена Локальным этическим комитетом ФГБУ НИИДИ ФМБА России (Протокол №15 от 22.09.2009 г).

По результатам проведенных исследований получен патент № 2537886 от 10.01.2015г. «Способ прогнозирования развития симптоматической эпилепсии при нейроинфекциях у детей» (Скрипченко Н.В., Команцев В.Н., Горелик Е.Ю., Кривошеенко Е.М.).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Судорожный синдром при инфекционных заболеваниях у детей отличается клинико-этиологическим полиморфизмом и коррелирует с различными электрофизиологическими вариантами течения, зависящими от возраста, этиологии и тяжести заболевания.

2. В 31% случаев впервые выявленные фебрильные судороги и в 40% случаев – повторные фебрильные судороги у детей, преимущественно раннего возраста, развиваются на фоне инфекции, вызванной вирусом герпеса 6 типа, что обосновывает необходимость этиотропной терапии.

3. Прогноз симптоматической эпилепсии при судорожном синдроме, развившемся на фоне нейроинфекций у детей, основан на раннем комплексном обследовании, включающем выявление очаговых изменений на МРТ, эпилептиформной активности на ЭЭГ, этиологической верификации заболевания, наличии коматозного состояния в острый период заболевания, что позволяет определить тактику ведения пациентов.

Личный вклад автора

Автором осуществлялся клинико-диагностический и терапевтический мониторинг больных с судорожным синдромом при инфекционной патологии, в том числе и при наблюдении в катамнезе. Автор принимал участие в математико-статистической обработке и анализе полученных результатов. Автором отрабатывались схемы лечения при судорожном синдроме. Разработана компьютерная база данных, включающая основные показатели мониторинга больных, которые анализировались при проведении комплексного обследования пациентов.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность данного исследования основана на применении современных методов этиологической верификации, иммунологической диагностики и статистических методов исследования у 211 пациентов.

Достоверность работы подтверждается публикацией ее результатов в рецензируемых научных изданиях. По материалам диссертационного исследования опубликовано 11 печатных работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых научных изданиях ВАК РФ, 1 монография, 1 патент на изобретение, 2 новые медицинские технологии, 5 публикаций в материалах научно-практических конференций.

Основные результаты работы были доложены на итоговых научно – практических конференциях «Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей» (Санкт-Петербург, 2011, 2014), Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение, профилактика» (Санкт-Петербург, 2011), Всероссийской научно-практической конференции «Рассеянный склероз и нейроинфекции: диагностика и дифференциальная диагностика» (Ярославль, 2011г.), заседании ассоциации детских неврологов Санкт-Петербурга «Актуальные проблемы нейроинфекций у детей» (Санкт-Петербург, 2012г.), научно-практической конференции с международным участием «Клиническая нейрофизиология» (Санкт-Петербург, 2013г.), XIV Всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2015г.), XX Всероссийская конференция «Нейроиммунология. Рассеянный склероз» (Санкт-Петербург, 2015г.).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология судорожного синдрома у детей

Инфекционные заболевания занимают ведущее место в патологии детского возраста, составляя не менее 60-70%, и являются одной из частых причин инвалидизации детского населения, с чем связана социальная значимость проблемы.

В России регистрируется от 30 до 50 млн. случаев инфекционных заболеваний в год, при этом экономический ущерб от них превышает 20 млрд. рублей, причем максимальный приносят наиболее распространенные в детском возрасте респираторные капельные (до 90%) и кишечные инфекции (Баранов А.А. и др. 2009).

Одним из самых тяжелых осложнений инфекционного процесса является судорожный синдром, частота которого в зависимости от причин развития колеблется от 0.6 до 58% (Белоусова Е.Д., 2006, Мухин К.Ю., 2004).

Высокая частота судорог у детей объясняется морфо-функциональной незрелостью головного мозга, недостаточной миелинизацией проводящих путей, повышенной проницаемостью сосудов и гематоэнцефалического барьера, повышенной гидратацией ткани мозга, неустойчивостью обменных процессов, склонностью к генерализации возбуждения, задержкой созревания тормозных систем, повышенной интенсивностью обменных процессов и несовершенством их регуляции (Анин А.Н., 2002; Бредбери М., 1983). Считается, что у 30% детей, перенесших афебрильные судороги, впоследствии формируется та или иная форма эпилепсии (Kliegman R.M. et al., 2013).

До настоящего времени не до конца известно, являются ли судороги проявлением или осложнением инфекционного процесса. Не известно, как и почему возникают судороги в ответ на лихорадку. Это явление может быть связано с тем, что вещества, образование которых индуцируется лихорадкой (например,

интерлейкин 1-бета), являются стимулятором судорог для тех, чья склонность к судорожным реакциям обусловлена уровнем развития головного мозга и генетической предрасположенностью.

Определенные ионные каналы головного мозга являются восприимчивыми к температуре и могут генерировать синхронизированную нейрональную активность, связанную с лихорадкой.

Фебрильные судороги являются одной из самых распространенных форм судорожного синдрома в педиатрии и представляют собой важную проблему, обусловленную их потенциальной возможностью трансформироваться в различные доброкачественные и резистентные эпилептические синдромы, а также при развитии эпилептического статуса влиять на психомоторное развитие ребенка (Миронов М.Б., Мухин К.Ю., 2012).

Считается, что от 2 до 5% неврологически здоровых детей переносят в тот или иной период жизни фебрильные судороги (Kliegman R.M. et al., 2013). Подъем температуры выше 38°C провоцирует судороги в среднем у 1 из 20-50 детей (Stafstrom C.E. et al., 2002). Фебрильные судороги, таким образом, являются самой частой формой судорожных состояний у детей. Эти данные относятся к детям европейской расы; в Азии фебрильные судороги встречаются существенно чаще, например, в Японии у 10% детей в детстве наблюдались фебрильные судороги (Tsuboi K., 1987). В некоторых регионах мира, например, на острове Гуам, наблюдается еще более высокая частота данной патологии: до 14% детей переносят фебрильные судороги (Stanhope R.T. et al., 1972).

Простые фебрильные судороги не связаны с повышением риска смертности у младенцев и более взрослых детей. В крупном когортном исследовании из 1 675 643 детей, родившихся в Дании с 1977 по 2004 год, у 55 215 имели место фебрильные судороги. 232 ребенка из этой популяции умерли. Абсолютный риск смерти у этих детей, таким образом, близок к таковому в общей популяции (Vestergaard V. et al., 2008).

Нет достоверной зависимости между перенесенными однократно фебрильными судорогами и последующим развитием того или иного неврологического или психиатрического дефицита. Дети, однократно перенесшие фебрильные судороги, по сравнению со здоровыми сверстниками не отличались по показателям поведения, обучаемости, успеваемости, нейрокогнитивных функций и внимания (Kliegman R.M. et al., 2013).

Традиционно считалось, что фебрильные судороги в ряде случаев являются первым признаком резкого повышения температуры (Wallace C.A., 1980). Тем не менее, показано, что только 21% детей переносит фебрильные судороги до начала подъема температуры или в течение 1 часа после этого подъема. У 57% детей судороги случаются в промежуток времени 1-24 часа от момента подъема температуры, а у 22% - спустя 24 часа после подъема температуры и в последующее время (Swaiman K. et al., 2012).

Фебрильные судороги могут наблюдаться в ходе как вирусных, так и бактериальных инфекций. В одном исследовании в условиях стационара, частота возникновения фебрильных судорог, возникавших на фоне гриппа, аденовирусной инфекции и парагриппозной была одинаковой (от 6 до 18%), и встречалась несколько меньше на фоне респираторно синтициального вируса и ротавируса (от 4 до 5%) (Doppelbauer D. et al., 1993). Не было выявлено связи какого-нибудь специфического вируса с риском возникновения сложных фебрильных судорог или рецидивом судорог. В других исследованиях сообщалось о более высокой частоте фебрильных судорог (36%) на фоне инфекций вируса герпеса человека (ВГЧ-6) и также о более высокой частоте сложных судорог и их рецидива (Hall C.B. et al., 1994; Suga S. et al., 2000).

Риск возникновения фебрильных судорог увеличивается после назначения вакцины, содержащей дифтерийный, столбнячный анатоксины и цельноклеточный коклюшный компонент (АКДС) и вакцины против кори, краснухи, паротита (ККП). В крупном когортном исследовании показано, что частота возникновения фебрильных судорог была значительно выше в день введения

вакцины АКДС и с 8 по 14 день после вакцинации против ККП (Berg A.T. et al., 1994). Риск последующих судорог или нарушений развития нервной системы был сравним у детей с фебрильными судорогами, независимо от того, были ли они или нет связаны с вакцинацией.

Вопрос о связи простых фебрильных судорог с бактериемией частью авторов решен отрицательно: показано, что из 379 детей с простыми фебрильными судорогами только у 8 наблюдалась бактериемия (Shah S. et al., 2002).

Связь фебрильных судорог и менингита и вопрос о том, не являются ли в части случаев эти судороги первым и единственным признаком развивающейся нейроинфекции, установлены в ряде исследований. Показано, что из 704 детей, поступивших в стационар только с подъемом температуры и простыми фебрильными судорогами, ни у одного впоследствии не был выявлен менингит (Kimia A. et al., 2009). В случае сложных фебрильных судорог из 526 пациентов, перенесших их, только у 3 впоследствии был выявлен бактериальный менингит (Kimia A. et al., 2010).

Ранее существовал пессимистический взгляд на фебрильные судороги, считалось, что до 50% перенесших их детей впоследствии могут заболеть теми или иными неврологическими заболеваниями (Wallace R.H., 1980). В настоящее время такие высокие цифры, к которым приходили в прошлом, связываются с тем, что анализ заболеваемости проводился в основном у пациентов с давно развившейся патологией. В настоящее время установлена другая частота связи фебрильных судорог и последующими психоневрологическими нарушениями (Swaiman K., 2012).

Большой практический и теоретический интерес представляет взаимосвязь между фебрильными судорогами и развитием лимбической эпилепсии; кроме того, существует связь между фебрильными судорогами в детстве и последующим учащенным развитием симптоматической эпилепсии (Dube D. et al., 2007). К симптоматической эпилепсии относится такая своеобразная форма судорожных

состояний, как височная эпилепсия. Это одна из самых распространенных форм эпилепсии, среди симптоматических парциальных эпилепсий ее доля составляет до 60-80% (Незнанов Н.Г. с соавт., 2005).

Очаг патологической активности при этой форме эпилепсии чаще локализуется в височной доле. Нейроинфекции играют существенную роль в развитии височной эпилепсии. По данным некоторых авторов, перенесенные нейроинфекции приводят к развитию височной эпилепсии в 15% случаев (Карлов В.А., 1990; Морозова, М.А., Калинина Л.В., 2003). Другие авторы считают, что перенесенные нейроинфекции являются причиной развития височной эпилепсии в 44,5% всех случаев данного заболевания (Яцук С.Л., 1988). Чем раньше начинается эпилептическое расстройство, тем выше удельный вес родовой травмы в этиологии этого заболевания. Перенесенные в детстве нейроинфекции данной закономерности не подчиняются (Незнанов Н.Г. с соавт., 2005).

Важным и не до конца изученным вследствие незначительного срока изучения феномена является невирусный лимбический энцефалит, часто манифестирующий судорогами и гипертермией, т.е. имитирующий вирусный энцефалит (Chou I.J. et al., 2013). Особенностью данной формы энцефалита является развитие эпилепсии, по разным оценкам, в 70-90% случаев и частое наличие в крови антител к ГАМК-рецепторам, а также к глутаматдекарбоксилазе (Al-Diwani A. et al., 2012; Chou I.J. et al., 2013). Описаны случаи развития у детей симптоматической эпилепсии на фоне лимбического энцефалита после пересадки гемопоэтических стволовых клеток; иногда эти состояния также манифестируют гипертермией и нуждаются в дифференциальном диагнозе с вирусными энцефалитами (Al-Diwani A. et al., 2012).

1.2. Патогенез судорожного синдрома

Исследование фебрильных судорог в экспериментальных условиях существенно затруднено, в отличие от ряда других эпилептических расстройств, фебрильные судороги труднее моделировать из-за существенных межвидовых различий между человеком и традиционно изучаемыми видами животных (грызуны и т.д.). Это обстоятельство вынуждает к изучению фебрильных судорог в основном в клинических условиях. Тем не менее, полученные на животных моделях (в частности, при гипертермии у крысят) данные также полезны в исследовании фебрильных судорог (Dube D. et al., 2007). Предрасположенность к фебрильным судорогам, как считает ряд авторов, может быть связана с нарушениями в содержании и активности нейромедиаторов. Однако остается неясным, являются ли обнаруженные нарушения первичными или вторичными по отношению к судорогам. Например, концентрация гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) - подавляющего медиатора, в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) была снижена у одной группы детей, обследованных после их первого или второго эпизода фебрильных судорог. Образцы были взяты после судорог и, таким образом, это может быть в большей степени результатом судорог, чем их причиной. Более того, низкие значения ГАМК в ЦСЖ не были подтверждены в других исследованиях у детей с фебрильными судорогами (Knight M. et al., 1985).

У детей с фебрильными судорогами в ЦСЖ может быть повышен уровень белка неоптерина. Поскольку неоптерин секретируется активированными макрофагами, данное наблюдение предполагает иммунную активацию в центральной нервной системе (Hamiwka L. et al., 2008).

Недостаточность железа может играть роль в патогенезе судорог. В проспективном исследовании 150 детей, у детей с впервые возникшими фебрильными судорогами средние концентрации ферритина были значительно ниже по сравнению с детьми из соответствующих групп контроля с

заболеваниями, протекающими с лихорадкой, но без судорог (29.5 по сравнению 53.3 мкг/л) (Daoud A.S. et al., 2002). Концентрации ферритина в плазме ≤ 30 мкг/л наблюдались у значительно большей части детей с судорогами по сравнению с контролем (65% и 32% соответственно).

Генетические и семейные факторы, по-видимому, являются важными факторами, определяющими выраженность фебрильных судорог и последующее развитие эпилепсии у некоторых детей. У родственников первой степени родства детей с фебрильными судорогами, у 10 - 20% родителей и братьев-сестер фебрильные судороги также уже возникали или возникнут в будущем. Более того, гомозиготные близнецы обладают значительно более высокой конкордантной частотой, по сравнению с дизиготными близнецами, у которых частота сравнима с таковой у других братьев и сестёр (Kira R. et al., 2010).

Предрасположенность к фебрильным судорогам связана с несколькими локусами генов у разных семей, включая длинное плечо хромосомы 8q13-21 (FEB1) (Wallace R. et al., 1996), хромосомы 19p (FEB2) (Johnson E.W. et al., 1998, Kugler S.L. et al., 1998), хромосомы 2q23-24 (FEB3) (Peiffer M. et al., 1999), хромосомы 5q14-15 (FEB4) (Nakayama J. et al., 2000; Nakayama J. et al., 2002), хромосомы 6q22-q24 (FEB5) (Nabbout R. et al., 2002), хромосомы 6q16.3-22.31 (Poduri P. et al., 2009), хромосомы 21q22 (Hedera H. et al., 2006) и, возможно, хромосомы 18p11.2 (Nakayama J. et al., 2004). Этот признак наследуется аутосомно-доминантным путем. Однако гены, ответственные за предполагаемую предрасположенность, у большинства пациентов с фебрильными судорогами не были определены (Nakayama J. et al., 2009). Также считается, что генетические факторы играют важную роль в неменделевских формах наследования фебрильных судорог. В одном исследовании предполагается, что общий полиморфизм гена натриевого канала (вариант участка сплайсинга SCN1A) является общим фактором риска развития фебрильных судорог (Schlachter S. et al., 2009). Однако эти данные не были воспроизведены в исследовании с отсроченным наблюдением (Petrovski S. et al., 2009). Также описан синдром генерализованной

эпилепсии в сочетании с фебрильными судорогами (Scheffer I.E. et al., 1997; Singh R. et al., 1999). Наиболее распространенным фенотипом являются дети, у которых в раннем детстве были судороги на фоне лихорадки, которые, в отличие от типичных фебрильных судорог, продолжались после 6 летнего возраста или были связаны с афебрильными тонико-клоническими судорогами, так же, как и с другими типами судорог (Scheffer I.E. et al., 1997). Проявления эпилепсии обычно ослабевают к середине подросткового периода. Это расстройство обычно наследуется по аутосомно-доминантному типу. У членов семьи, наследующих мутацию, могут быть и только афебрильные судороги (Scheffer I.E. et al., 2007).

Среди различных семей с генерализованной эпилепсией в сочетании с фебрильными судорогами были определены разнообразные локусы генов и мутации, включая хромосому 19q с мутацией в бета-1-субъединице нейронального натриевого канала (Scheffer I.E. et al., 1997; Singh R. et al., 1999; Scheffer I.E. et al., 2007; Escayg A. et al., 2010), хромосому 2q с мутацией в альфа-1-субъединице нейронального натриевого канала (Nakayama J. et al., 2004, Wallace R. et al., 1998; Sugawara S. et al., 2001; Baulac B. et al., 1999, Lopes-Gendes R. et al., 2000], хромосому 8p23-p21 (Baulac B. et al., 2008) и мутацию в гамма-2-субъединице рецептора ГАМК-A (Escayg A. et al., 2000; Baulac B. et al., 2001; Audenaert M. et al., 2006). Мутация последнего гена также была выявлена в семье с фебрильными судорогами без связи с эпилепсией (Wallace R. et al., 2001).

Эти наблюдения связывают фебрильные судороги с афебрильными судорогами у некоторых семей с аутосомно-доминантным типом наследования. Более того, предыдущие исследования показали, что у братьев и сестёр, и родителей пациентов с фебрильными судорогами наблюдается частота эпилепсии, равная 4-10%.

Имеется также синдром фебрильной инфекции с последующим развитием эпилепсии, получивший в последние годы отдельное наименование FIRES (Febrile infection related epilepsy syndrome). Предполагается, что инфекции с высокими цифрами гипертермии в части случаев запускают аутоиммунный процесс с

образованием аутоантител, которые, в свою очередь, способствуют развитию эпилептического синдрома (Suleiman J. et al., 2013). FIRES клинически иногда идет в сочетании с MERS - синдромом умеренного энцефалита с преходящими селезеночными нарушениями, до конца клиническая значимость и взаимосвязь этих двух синдромов не известна, в первую очередь вследствие недавнего срока их изучения - и тот и другой описаны уже в XXI веке (Nozaki F. et al., 2013; Liptai K. et al., 2013). В частности, новым является предположение, что FIRES может быть не связан с образованием аутоантител, вследствие описания серий случаев детей с клинически несомненным синдромом и отсутствием в крови известных аутоантител. Допускается, что FIRES может быть обусловлен митохондриальной энцефалопатией (van Baalen C. et al., 2012). В патогенезе MERS, возможно, может играть роль наличие прямой связи между латеральной гипоталамической областью и селезенкой (Cano G. et al., 2001).

Роль другого фактора, связывающего фебрильные судороги и эпилепсию, была заподозрена при обследовании двух семей с семейным анамнезом фебрильных судорог. Авторы пришли к заключению, что небольшая предрасполагающая мальформация гиппокампа, которая была выявлена при МРТ обследовании, может способствовать возникновению фебрильных судорог и вносить вклад в развитие последующего склероза гиппокампа, что наблюдалось у пациентов, у которых развилась эпилепсия с очагом в височной доле. Показано также, что у взрослых, в детстве страдавших фебрильными судорогами, наблюдаются выявляемые с помощью МРТ аномалии строения гиппокампа: уменьшение его объема, склерозирование, нарушение структуры (Auer T. et al., 2008).

Мальформация гиппокампа, по всей видимости, не является следствием фебрильных судорог и, таким образом, может быть предрасполагающим фактором, ассоциированным с развитием эпилепсии. В животной модели фебрильных судорог у мышей показано, что у восприимчивых к судорогам животных наблюдались морфологические изменения гиппокампа по сравнению с

невосприимчивыми мышами: изменялась его плотность и строение (Richards R. et al., 2013).

В другом исследовании у недоношенных крыс оценивалось влияние на организм продолжительных фебрильных судорог (Dube D. et al., 2000). Продолжительные судороги, индуцируемые повышением температуры тела, не приводили к развитию спонтанных судорог у взрослых крыс. Однако у экспериментальных животных, но не у животных из группы контроля, возникли судороги с очагом активности в гиппокампе после системного назначения низких доз каината - химического конвульсанта; это является индикатором сниженного порога развития судорог. Аналогичная ситуация может существовать и у людей.

У индивидуумов, предрасположенных к развитию эпилепсии по причине различных факторов, в более поздние годы может появиться клиника заболевания после того, как их пороги восприимчивости будут изменены под воздействием фебрильных судорог в детстве. У детей с сочетанием фебрильных судорог и возникшей впоследствии височной эпилепсией по сравнению с детьми, у которых эпилепсия развивалась без предшествующей истории фебрильных судорог, отмечается достоверно меньший объем гиппокампа и большая частота визуально обнаруживающихся на МРТ его структурных изменений (Wu W.C. et al., 2005).

Известно, что на поступление в кровь антигенов различной природы, в частности, инфекционных (стафилококковый энтеротоксин В) происходит активация нейронов переднего гипоталамического ядра, заднего гипоталамического поля и латеральной гипоталамической области (Перекрест С.В. с соавт., 2006). Это частично может объяснять патогенез фебрильных судорог при инфекционных процессах.

Учитывая, что наиболее широко распространенным патологическим изменением головного мозга у людей с резистентной височной эпилепсией является гиппокампальный склероз (Riney R. et al., 2006), важная роль, которую играет гиппокамп в эпилептогенезе, становится несомненной; необходимы дальнейшие исследования для окончательного установления первичности при

эпилептических состояниях мальформации гиппокампа, либо возникновении ее вследствие наличия устойчивого пароксизмального очага. Например, показано, что у взрослых пациентов, всю жизнь страдавших эпилептическими приступами, в большом числе случаев при патоморфологическом исследовании гиппокампы остаются совершенно нормальными, без каких-либо структурных изменений и снижения веса (Thom M. et al., 2005). Таким образом, однозначной взаимосвязи между судорогами и нарушениями строения гиппокампа в части случаев не наблюдается, то есть данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Фебрильные судороги наблюдаются у детей в возрасте между шестью месяцами и шестью годами. В большинстве своем этот тип судорог наблюдается у детей в возрасте между 12 и 18 месяцами. Описаны фебрильные судороги и у детей старше шести лет. Но у детей старшей возрастной группы фебрильные судороги следует рассматривать как диагноз исключения, поскольку более вероятно, что у детей, в младшем возрасте которых наблюдались судороги, развилась эпилепсия (Lim H.S. et al., 2010).

Простые фебрильные судороги являются наиболее частым типом судорог, встречающимся у детей. Генерализованные судороги в основном являются клоническими, но другие формы включают атонические и тонические приступы. Наиболее часто вовлекаются мышцы лица и дыхательная мускулатура. Сложные фебрильные судороги (локальные судороги длительностью более 15 минут или множественные эпизоды в течение 24 часов) встречаются редко. Продолжительные судороги встречаются менее чем у 10%, а судороги с локальными проявлениями встречаются менее чем у 5% детей с фебрильными судорогами. Вслед за первоначальным эпизодом простых фебрильных судорог могут возникнуть сложные судороги, но у большинства детей, у которых развиваются сложные фебрильные судороги, они начинаются с самого первого эпизода (Kliegman R. et al, 2013).

У некоторых пациентов развивается фебрильный эпилептический статус, т.е. непрерывные судороги или интермиттирующие судороги без улучшения

неврологической симптоматики, или судороги, длящиеся на протяжении более 30 минут.

Цифры лихорадки, ассоциированной с фебрильными судорогами, достаточно вариабельны. Приблизительно 25% случаев судороги возникают при значениях температуры между 38° С и 39° С. Судороги часто наблюдаются при быстром подъёме температуры, но могут возникать при резком снижении лихорадки.

Судорожный синдром является частым осложнением острых нейроинфекций.

Эпилептогенез определяется как процесс, включающий в себя каскад молекулярных и клеточных изменений, которые в конечном итоге приводят к эпилептическим припадкам. К данным изменениям относятся нейродегенерация, нейрогенез, аксональный спраутинг, аксональное повреждение, дендритное ремоделирование, глиоз, воспалительные медиаторы, аутоиммунные процессы, ангиогенез, изменения внеклеточного матрикса и приобретенные каналопатии. Среди структурных изменений нейронов эпилептического очага часто наблюдается дендритное ремоделирование, проявляющееся в отсутствии дендритных шипиков, сглаженности поверхности дендритов, редукции дендритных окончаний с их варикозными расширениями (VonCampe G., 1997; Isokawa M., 2000).

На исходном уровне, эпилептические судороги можно объяснить, опираясь на представление о нарушении баланса между токами возбуждения и подавления в головном мозге (McCormick R. et al., 2001; Faingold D. , 2004; Chang C., Lowenstein., 2003; Goldman L., Schafer A.I., 2012). Определенную роль также играют рецепторные взаимодействия, в частности, известно, что при герпетическом энцефалите образуются антитела к рецепторам NMDA, причем обострения заболевания, в том числе судорожный синдром, могут быть обусловлены этим процессом, когда прекращается собственно вирусное

поражение центральной нервной системы и запускается процесс энцефалита с аутоантителами (Höftberger R. et al., 2013).

В генезе судорог важную роль играет активность системы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), являющейся основным тормозным медиатором ЦНС. Рецепторы к ГАМК обнаруживаются в различных органах (Cheng Z. et al., 2012).

Придается все большее значение вкладу глии в регуляцию эпилептиформных очагов. Среди других функций, глия играет важную роль в поддержании внеклеточного уровня проникающих через мембрану ионов и нейромедиаторов.

Большое значение в генезисе судорог и жизнедеятельности организма, склонного к судорожной реакции, играет иммунная система; существует большой объем информации по взаимодействию иммунной и нервной систем при судорожных состояниях (Корнева Е.А., 2013).

Активация воспаления и воспалительные сдвиги в ЦНС наблюдается как в животных моделях судорожных состояний, так и собственно при эпилепсии у людей (Yu N. et al., 2013; Mraovich M., 2003). При эпилептических расстройствах выявляются аутоантитела, а терапия эпилепсии в дополнение к противосудорожной терапии иммуномодуляторами в ряде случаев оказывает благоприятный эффект (Queck C. et al., 2012). Считается, что при эпилепсии детского возраста иммунологические процессы играют особенно большую роль (Nabbout R. et al., 2011).

Интерлейкин-1 β , TNF- α и интерлейкин-6 при судорожных синдромах повышенно экспрессированы в различных органах и средах организма как у животных, так и у человека (Vezzani A. et al., 2008). Наблюдается повышенная регуляция также рецепторов к этим цитокинам, равно как и усиление соответствующих внутриклеточных сигнальных путей (Yu Z. et al., 2013). Интерлейкин-1 β обладает выраженным проконвульсивным действием, показанным в ряде животных моделей (Vezzani A. et al., 2008). Активация

рецепторов к интерлейкину-1 существенно активизирует судорожные процессы и утяжеляет судороги, описывается также долговременное устойчивое понижение судорожного порога; предполагается, что в данном случае играют определенную роль генетические механизмы. Существует мнение, что активация провоспалительных интерлейкинов может сопровождаться также повышенной выработкой мозгоспецифических белков, которые могут выявляться в средах организма (Vezzani A. et al., 2011; Maroso N. et al., 2011).

С помощью позитронно-эмиссионной томографии показано, что содержание маркерного воспалительного транслокаторного протеина (TSPO) повышено не только *in vitro* в операционном материале пациентов с резистентными формами эпилепсии, прошедших хирургическое лечение, но и *in vivo* в эпилептическом очаге (Hirvonen J. et al., 2012). На животных моделях показано, что воспалительные процессы, перенесенные в раннем возрасте, способны повышать содержание интерлейкина-1 β в стриатуме, то есть усиливать склонность к судорожным реакциям (Magni D.V. et al., 2011).

Связь воспаления и судорожных синдромов состоит также в том, что при целом ряде аутоиммунных состояний наблюдается повышенная склонность к судорожным синдромам. В частности, это относится к рассеянному склерозу, сахарному диабету, системной красной волчанке.

Таким образом, взаимосвязь воспаления и судорожных синдромов несомненна. Воспалительный процесс в головном мозге способствует разрушению клеток с высвобождением сигнальных молекул, что, в свою очередь, может приводить к повышению проницаемости гемато-энцефалического барьера и служит дальнейшей инициации и углублению провоспалительных процессов (Li J. et al., 2011). Большое значение в патогенезе судорожного синдрома и диагностике связанных с ним патологических состояний начинает в этой связи играть определение биомаркеров воспаления и поражения мозговой ткани. В последние годы, в связи с некоторыми затруднениями с измерением уровня цитокинов в крови, в качестве маркеров различных патологических состояний

нервной системы все чаще прибегают к определению концентрации нейроспецифических белков (НСБ) в биологических жидкостях: сыворотке крови и ликворе.

В ряде исследований проводилось определение концентраций НСБ в сыворотке крови и ликворе в результате повреждений центральной нервной системы (ЦНС) различного генеза: травмы, ишемии, гипоксии, клещевых нейроинфекциях (Беляева И.А., 1995; Голосная Г.С. с соавт., 2004; Ермакова Н.В., 2007).

Результаты проведенных исследований доказывают, что иммуноферментный скрининг НСБ позволяет оценить степень повреждения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и патологических изменений, происходящих в нервной системе (Lalivie P.H. et al., 2011).

Имеются единичные исследования уровня НСБ при судорожном синдроме на фоне острого инфекционного заболевания у детей (Mikkonen K. et al., 2012).

К НСБ относятся основной белок миелина, белок S100, галактоцереброзид С1, енолаза (Рябухин И.А., 2004; Santamaria-Kisiel L. et al., 2006). Считается, что вследствие отсутствия иммунологической толерантности к нейроспецифическим белкам их попадание в кровь при заболеваниях, сопровождающихся продолжительным нарушением устойчивости гематоэнцефалического барьера, может сопровождаться появлением специфических анти-НСБ-антител (Рябуха И.А., 2004). НСБ рассматриваются как биомаркеры тяжести поражения головного мозга.

Уровень НСБ достоверно отличается при гипоактивном и гиперактивном делирии, что рассматривается некоторыми авторами как возможность использования этого параметра в качестве маркера выраженности энцефалопатии (Бусыгин С.Н. с соавт., 2012). При септической энцефалопатии уровень S100 достоверно повышается у всех пациентов, причем ни у одного из исследованных пациентов он не был нормальным (Бусыгин С.Н. с соавт., 2013). Показана

корреляция уровня S100 в плазме и степени энцефалопатии у новорожденных и асфиксией в родах (Mirabayashi M. et al., 2008).

Показано, что наиболее часто антиген к белкам S-100 как в сыворотке крови, так и цереброспинальной жидкости обнаруживается у больных с эпилептическим статусом (соответственно 87 и 100% случаев). По истечении 10 сут после припадка содержание антигена снижается и через 1—2 месяц приближается к таковому в сыворотке крови доноров. Высокие титры антител к белкам S-100 наиболее часто выявляются у больных с эпилептическим статусом (63% случаев) и сериями эпилептических припадков (60% случаев), тогда как при единичных припадках — лишь в 33% случаев (Карлов В. А., 1990).

После черепно-мозговой травмы уровень S100 повышается у 31-48% пациентов, хотя достоверной корреляции с уровнем нарушения когнитивных функций не выявлено (De Boussard D. et al., 2005). Также не наблюдается корреляции между уровнем НСБ и долгосрочными исходами (Bazarian J.J. et al., 2006); у детей с травмами центральной нервной системы степень важности уровня S100 для прогнозирования исходов состояния расценивается очень низко (Piazza B. et al., 2007).

Показано, что уровень S100 в межприступном периоде у пациентов с височной эпилепсией и больных с нейрогенными обмороками не отличается, в то время как уровень нейрон-специфической енолазы достоверно выше у первой группы пациентов, причем специфичность методики достигает 100% (Лихачев С.А. с соавт., 2013).

При оценке уровня S100 в крови при патологических состояниях необходимо учитывать то, что данная группа протеинов может вырабатываться также адипоцитами и хондроцитами. Например, показано, что у крыс уровень S100 достоверно повышается в условиях голодания, вне какого-либо повреждения ЦНС (Netto C.B. et al., 2006). S100A8, S100A9 и S100A12 преимущественно экспрессированы в фагоцитах и связаны с провоспалительными изменениями, секретирование их происходит в наибольшей степени в местах воспаления

(Sedaghat, Notopoulos, 2008). Эти факторы могут существенно влиять на выработку НСБ и интерпретацию полученных результатов.

Основной белок миелина (ОБМ) является одним из наиболее иммуногенных белков человека (Полосухина Д.И. с соавт., 2009). Он относится к большой группе миелин-специфических белков, таких как протеин PQ, гликопротеин миелина олигодендроцитов, миелин-ассоциированный гликопротеин, протеин P2, протеолипидный белок, протеин периферического миелина и так далее (Han R. et al., 2013). ОБМ млекопитающих сильно отличается от ОБМ прочих позвоночных, проходя значительно больший спектр биологических преобразований, вследствие чего данные, полученные на животных моделях с применением ОБМ немлекопитающих мало подходят для практических целей с экстраполяцией их для клиники (Zhang C. et al., 2012).

В очагах демиелинизации до 50% плазматических клеток вырабатывают антитела к ОБМ (Van Noort G. et al., 1993). Антитела к ОБМ в основном представлены IgG изотипом и в норме в сыворотке присутствуют в крайне незначительных количествах (Идрисова с соавт., 2001). При исследовании корреляции между уровнем интерлейкина-4 и ОБМ в крови у пациентов (52 ребенка и 9 взрослых) с острыми вирусными энцефалитами установлено, что собственно уровень антител в крови повышался у пациентов со всеми типами энцефалита: краснушной этиологии, герпетическом, ветряночном. Максимальный уровень антител (до 358,5 $\mu\text{г/мл}$) наблюдался при краснушном энцефалите; более низкий (300 $\mu\text{г/мл}$) при герпетическом. Различия между группами в данных исследованиях достоверными не были. Единственная группа энцефалитов, в которой уровень антител был достоверно ниже, чем в других группах (до 235 $\mu\text{г/мл}$) был ветряночный энцефалит (Идрисова с соавт., 2001). При купировании процесса и снятии остроты клинической симптоматики уровень антител достоверно снижался только у пациентов с герпетическим энцефалитом. Уровень интерлейкина-4 при этом повышался у всех типов энцефалита, кроме герпетического. Таким образом, авторы считают, что уровень антител к ОБМ

отражал процесс поражения вещества головного мозга в случае герпетического энцефалита и запуск преимущественно клеточного звена иммунитета, с активацией иммунитета преимущественно гуморального в случае других форм энцефалитов, не связанных с непосредственным первичным разрушением тел нейронов (Идрисова с соавт., 2001).

По данным другой группы авторов, уровень антител к ОБМ у 72 пациентов с острыми вирусными энцефалитами к моменту регресса неврологической симптоматики оставался повышенным (до 288 мкг/мл), причем у части пациентов с развитием хронических демиелинизирующих заболеваний уровень этих антител впоследствии неуклонно повышался (Воробьева Н.Л. с соавт., 1999). С другой стороны, в более современном исследовании прогностической значимости с точки зрения течения патологического процесса и достоверных отличий от группы контроля при катамнестическом наблюдении в течение 1 года у детей, перенесших клещевой энцефалит, по показателям активности антител к ОБМ плазмы, выявлено не было (Engman M.L. et al., 2012).

При моделировании японского энцефалита у мышей, у которых развились симптомы заболевания, по сравнению с контрольными животными и мышами, у которых энцефалит протекал бессимптомно, отмечалось повышение уровня антител к ОБМ (Tseng Y.F. et al., 2011). При сравнении уровня антител к ОБМ и антител к гликопротеину олигодендроцитов в плазме детей группы сравнения, детей с рассеянным склерозом, диссеминированным энцефаломиелитом и детей с острым вирусным энцефалитом были выявлены достоверные различия с повышением уровня антител к гликопротеину олигодендроцитов, но не к ОБМ, у детей с демиелинизирующими состояниями. Авторы считают, что уровень антител к ОБМ не является специфическим и информативным для каких-либо других целей, кроме выявления факта поражения нервной ткани, в то время как уровень антител к гликопротеину олигодендроцитов может служить маркером демиелинизирующего процесса (Lalive P.H. et al., 2011). Сходные сведения приводятся другой группой авторов, указывающих на прогностическую ценность

в плане развития ювенильной формы рассеянного склероза именно у антител к гликопротеину олигодендроцитов (Probstel et al., 2011).

Менее изученными с точки зрения взаимосвязи с судорожными синдромами являются гликоцереброзиды. Гликоцереброзид - простой гликофинголипид, являющийся основным гликолипидом миелиновых оболочек (Jessen T. et al., 1985). Считается, что в патогенезе энцефалитов определенную роль могут играть антитела к гликоцереброзиду как компоненту миелиновых оболочек (Meisenberg, Simmons, 2012). Тем не менее, например, в случае с энцефалитом, обусловленным *Mycoplasma pneumoniae*, достоверной корреляции с уровнем в крови антител к гликоцереброзиду обнаружить не удалось (Christie L.J. et al., 2007). Другие же авторы в случае энцефалита такой же этиологии, проявившегося в частности гиперсомнией, выявили повышенный уровень этих антител (Sugeno N. et al., 2012).

Работ, посвященных изучению уровня галактоцереброзида у детей с судорожным синдромом, в доступном объеме литературы обнаружить не удалось.

В условиях судорожного синдрома при нейроинфекциях уровень мозгоспецифических белков исследовался мало, достоверных данных о взаимосвязи между ним и характером течения патологического процесса не имеется. Уровень НСБ в крови, в частности протеинов семейства S100, является информативным, по мнению ряда авторов, но до сих пор мало изученным параметром. В особенности мало данных по содержанию данных протеинов в сыворотке крови у детей при нейроинфекционных процессах и судорожных синдромах; прогностическая значимость этого параметра также до сих пор не установлена. Судя по представленным в литературе данным, наблюдается противоречие между сведениями о высокой диагностической и прогностической ценности при вирусных энцефалитах антител к ОБМ, декларируемой одной группой авторов (Воробьева Н.Л. с соавт., 1999; Идрисова с соавт., 2001) и отсутствием таковой у других исследователей (Lalive P.H. et al., 2011; Engman M.L. et al., 2012).

Все вышесказанное обуславливает целесообразность изучения содержания основных нейроспецифических белков при судорожном синдроме при нейроинфекциях.

1.3. Клинико-нейрофизиологические аспекты судорожного синдрома у детей

Основным нейрофизиологическим методом изучения судорожного синдрома у детей является электроэнцефалография (ЭЭГ) (Заболотных В.А., Команцев В.Н., 2004). Показаниями к ее применению являются наличие в анамнезе судорожных приступов, атипичных пароксизмальных состояний, задержка развития, используется методика также и в скрининговом режиме. Данные ЭЭГ дают возможность объективно оценивать функциональное состояние мозговых структур и локализацию очагового ирритативного поражения. Данные ЭЭГ являются объективным показателем состояния мозга.

Известно, что нейроны и отходящие от них аксоны и дендриты образуют на поверхности мозговой коры сплетения, также называемые нейропиль. Поскольку каждый нейрон является полиэлектролитом и содержит калия во много раз больше, чем окружающая среда, положительно заряженные ионы калия стремятся к выходу во внеклеточное пространство. Вследствие задержки их положительно заряженными ионами и протеинами клетки эти ионы остаются на наружной поверхности мембраны нервной клетки (Заболотных В.А., Команцев В.Н., 2004). Таким образом формируется потенциал покоя нервной клетки. В крупных нейронах он составляет 60-80 мВ. При возбуждении нейрона потенциал покоя вследствие деполяризации градуально уменьшается. В момент достижения деполяризацией мембраны нервной клетки критического уровня возникает самоподдерживающийся процесс распространения электрического возбуждения, охватывающий тело нейрона и ее аксон. Образующиеся при возбуждении

паттерны называются спайками. Эти волны имеют амплитуду до 125 мкВ, крутой фронт нарастания и длительность 1-2 мс (Заболотных В.А., Команцев В.Н., 2004).

Вследствие того, что нейроны обладают широкой сетью взаимных связей, с образованием нейронных сетей и нейронных цепей, а на теле каждого нейрона заканчивается большое количество аксонов, образующих синаптические окончания, возникают медленные градуальные колебания крупных групп нейронов. Эти колебания, регистрируемые с помощью специальных приборов — электроэнцефалографов — называются электроэнцефалограммой, суммарной ЭЭГ (Заболотных В.А., Команцев В.Н., 2004).

Исследования ЭЭГ при нейроинфекциях проводятся уже продолжительное время, практически с момента изобретения методики (Lindsley D.B., Cutts K.K., 1941). Выявлено, что при нейроинфекциях изменения биоэлектрической активности достаточно характерны для различных фаз заболевания. Установлено, что при бактериальных гнойных менингитах выявляются диффузные изменения биоэлектрической активности различной степени выраженности, чаще всего в виде доминирования медленных волн по всем отведениям (Kliegman R.M., 2013; Шипицына Л.М., Войтинский Е.Я., 1986).

Неосложненное течение бактериальных гнойных менингитов, как правило, сопровождается быстрой нормализацией ЭЭГ до нормальных параметров в течение 1-2 недель. Наличие осложненного течения и резидуального поражения ЦНС приводит к формированию устойчивой, плохо разрешающейся медленноволновой активности. Иногда менингиты и менингоэнцефалиты приводят к развитию так называемой периодической активности, отражающей степень выраженности энцефалопатии; при пневмококковых менингитах и менингоэнцефалитах описываются латерализованные периодические разряды острых волн (Pardal-Fernández J.M. et al., 2012; Westmoreland B.F., 1999). Электроэнцефалографические изменения у детей с бактериальными гнойными менингитами носят преимущественно диффузный характер и зависят от степени повышения внутричерепного давления (Росин Ю.А. с соавт., 1999).

При энцефалитах в остром периоде заболевания электроэнцефалографические изменения выявляются почти у всех больных. Выявляется диффузная полиморфная медленноволновая активность, в 10-30% случаев имеют место очаговые изменения (Благосклонова Н.К., Новикова Л.А., 1994; Anlar B., 2013). В 20-30% случаев регистрируются острые волны, что особенно характерно для тяжелого течения заболевания.

Энцефалиты различной этиологии дают некоторые особенности электроэнцефалограммы (Ocal N. et al., 2013). Наиболее характерными являются изменения ЭЭГ при герпетическом энцефалите. Чаще всего на фоне высокоамплитудной медленноволновой активности у пациентов начинают появляться периодические комплексы “пик-волна”, которые начинают возникать через 24-48 часов после появления первых клинических признаков болезни (Sabah M. et al., 2012). Показано, что пароксизмальная активность при герпетическом энцефалите выявляется синхронно и в коре, и в глубоких структурах мозга, что позволяет расценивать наблюдаемые в ЭЭГ у таких пациентов периодические пароксизмальные комплексы как следствие эпилептизации нейронов, возникающей в результате деполяризационных сдвигов потенциала мембран (Росин Ю.А. с соавт., 1999). При герпетических энцефалитах у детей диффузные изменения ЭЭГ в ранней стадии заболевания выявлялись у всех больных и характеризовались доминированием медленноволновой активности тета- и дельта-диапазона, на фоне которой определялись отдельные группы альфа-волн. Снижение относительной мощности альфа - диапазона спектра ЭЭГ происходило в основном за счет увеличения мощности дельта - волн (Росин Ю.А. с соавт., 1999). Описываются при герпетическом энцефалите латерализованные периодические эпилептиформные разряды острых волн (Kramer A.H., 2013).

Значительное диффузное замедление ритмов головного мозга регистрируется при клещевом и энтеровирусном энцефалитах, а также при энцефалитах неясной этиологии (Kliegman R.M., 2013).

При ветряночных энцефалитах в большинстве случаев наблюдаются легкие диффузные изменения в виде нерегулярности и нарушения пространственного распределения альфа - ритма, в целом же изменения на ЭЭГ коррелируют с тяжестью состояния и, в первую очередь, с выраженностью эпилептического синдрома (Voitenkov V.B. et al., 2013).

Медленные волны при ветряночных энцефалитах выявляются в подавляющем большинстве случаев (97%), равно как и отдельные острые волны (87% случаев). В 6% случаев описывается периодическая активность (латерализованные периодические острые волны) с частотой 2-5 с. Билатерально-синхронные вспышки медленных волн наблюдаются у большинства детей с ветряночным энцефалитом; трехфазные волны не наблюдаются совсем (Voitenkov V.B. et al., 2013).

Выраженные диффузные нарушения ЭЭГ с доминированием во всех отведениях высокоамплитудной дельта - активности в сочетании с тета - волнами и отдельными заостренными и острыми волнами выявляются при тяжелых формах энцефалита, обусловленного вирусом краснухи (Росин Ю.А. с соавт., 1999; Giza E. et al., 2012). При эпилептическом статусе у детей, возникшем на фоне краснушного энцефалита, описывается диффузное замедление биоэлектрической активности (Gulen F. et al., 2008). Существуют описания трехфазных периодических комплексов заостренных волн в острой фазе краснушного энцефалита, не осложненного судорожным синдромом (Nemachudha N.S. et al., 1986). При хронических прогрессирующих формах краснушного энцефалита формируется миоклонический судорожный синдром; описываются очаговые эпилептиформные изменения (пики, острые волны), длиннотентные периодические комплексы медленноволновой и островолновой активности, а также короткотентные периодические комплексы в передних отведениях (Guizzaro A. et al., 1992). При отсутствии в клинике судорожного синдрома специфических ЭЭГ - изменений, отличающих краснушный энцефалит от других

форм воспаления вещества мозга, в современной практике не описывается (Bahloul M. et al., 2013).

При энцефалитах, обусловленных вирусом инфекционного паротита, ЭЭГ отклоняется от нормы, согласно описанию ряда авторов, в 100% случаев (Swoveland P.D., Johnson E., 2006; Roos M., 2007; Koskiniemi T. et al., 1983). Описываются диффузное замедление, острые волны, отражающие очаговые изменения и периодические тета - волны.

В неосложненных случаях ЭЭГ при энцефалитах приходит к нормальным показателям в течение ограниченного срока - как правило, нескольких недель. По мере клинического улучшения, наступающего на 2-4 неделе заболевания, патологические изменения в ЭЭГ, как правило, развиваются в обратном направлении. Высокоамплитудная медленноволновая активность постепенно замещается активностью полиритмической, обладающей амплитудой 40-80 мкВ, появляются группы альфа-волн в задних отделах полушарий, постепенно усиливается выраженность элементов нормальных физиологических ритмов, соответствующих возрастной норме (Росин Ю.А. с соавт., 1999). У большинства пациентов клиническое улучшение значительно опережает улучшение нейрофизиологическое (Westmoreland B., 1999).

Длительно сохраняющиеся диффузные нарушения с появлением очагов медленноволновой активности, очаговости, эпилептиформные изменения в острой фазу заболевания и в фазе реконвалесценции могут свидетельствовать об осложненном течении заболевания (Росин Ю.А. с соавт., 1999). В одном из исследований изменения биоэлектрической активности головного мозга у больных с клещевым энцефалитом характеризовались преобладанием диффузных изменений различной степени выраженности. У 54% пациентов наблюдались грубые диффузные изменения ЭЭГ в виде распространенной медленноволновой активности (Росин Ю.А. с соавт., 1999).

Неблагоприятная ЭЭГ - динамика выявляется у пациентов, у которых впоследствии сформировалось прогредиентное течение клещевого энцефалита,

синдром кожевниковской эпилепсии и прогрессирующая дезорганизация биоэлектрических ритмов с усилением выраженности медленноволновых компонентов ЭЭГ тета- и дельта-диапазона. Значительно снижается мощность волн альфа-диапазона, который начинает быть представлен одиночными группами волн, не формирующими организованного альфа-ритма. Регистрируются локальные или билатерально-синхронные эпилептические комплексы “пик-волна”, “острая - медленная волна”, как правило в центральных и теменных отведениях (Росин Ю.А. с соавт., 1999).

Таким образом, наиболее типичным ЭЭГ - паттерном, наблюдающимся при тяжелых формах менингитов и энцефалитов, является замедление ЭЭГ с преобладанием тета- и дельта - волн. Известно, что дельта - волны возникают при деафферентации коры головного мозга, прекращении притока импульсов со стороны восходящей активирующей системы мозга (Hajnik T. et al., 2013; Sutter R. et al., 2013). Частичная деафферентация, которая может возникнуть при анатомическом повреждении белого вещества, таламуса или ретикулярной формации, часто приводит к появлению на ЭЭГ полиморфной дельта-активности с ипсилатеральной стороны, которая генерируется потоком биоэлектрических импульсов, продуцируемых пирамидными клетками коры (Росин Ю.А. с соавт., 1999).

Преобладание активности синхронизирующих систем мозга у детей приводит к тому, что в ЭЭГ пациентов с последствиями нейроинфекций часто наблюдаются гиперсинхронные разряды и медленные волны. Эти изменения ЭЭГ регистрируются в 5-20% случаев и у здоровых детей (Росин Ю.А. с соавт., 1999). Нормальная для детского возраста пароксизмальная активность проявляется в виде спонтанных пиков, отдельных острых волн, диффузных билатерально-синхронных островолновых разрядов, всплесков медленных волн.

Повышение судорожной готовности сочетается со склонностью к активации синхронной деятельности головного мозга: при гипервентиляции у 70% здоровых детей 3-5 лет и у 50% детей 6-10 лет выявляются

синхронизирующий эффект и появление высокоамплитудной медленноволновой активности, но чаще и в большей степени выражена синхронизация у детей, перенесших асфиксию. Появление мономорфных медленных ритмов свидетельствует о повышении риска повторных судорожных приступов, в особенности если пароксизмы сопровождаются появлением в ЭЭГ пароксизмальных паттернов - пиков, спайков, острых волн (Росин Ю.А. с соавт., 1999).

При вирусном энцефалите в острой фазе заболевания при развитии судорожных приступов описываются четко локализованные сгруппированные паттерны структуры острая волна, острая-медленная волна в передних отведениях (Kliegman R.M., 2013).

У детей с фебрильными судорогами могут наблюдаться билатерально-синхронные разряды медленных волн, которые в части случаев могут указывать на последующую трансформацию в эпилепсию (Kliegman R.M., 2013). Данные о возможности ЭЭГ-прогнозирования развития эпилептического синдрома у больных, перенесших острые нейроинфекции противоречивы. Так, по данным одной группы авторов, пароксизмальная активность в остром периоде нейроинфекций не позволяет прогнозировать развитие эпилептического синдрома в последующем течении заболевания (Jahrig M., 1981). Другие авторы считают, что ЭЭГ в этой области обладает значительной прогностической значимостью (Dumermuth J., 1976). У детей, перенесших нейроинфекции, в 37% случаев обнаруживаются пароксизмальные изменения в ЭЭГ, в том числе билатерально-синхронная высокоамплитудная медленноволновая активность при гипервентиляции (Хамилис М.Д., 1989).

Таким образом, несмотря на относительно большую изученность темы, полностью нейрофизиологические изменения при нейроинфекциях не исследованы. В особенности это относится к нейрофизиологическим изменениям при судорожных синдромах на фоне нейроинфекционных заболеваний.

Последствия перенесенной острой нейроинфекции (в частности, энцефалита) в виде нарушения двигательных, чувствительных и прочих функций могут наблюдаться с частотой от 30% до 60% от всех случаев перенесенных нейроинфекций (Fowler A. et al., 2010). Восстановительный период после энцефалита у детей может продолжаться 6-12 месяцев (Fowler A. et al., 2010). Полное восстановление нарушенных функций происходит редко, ряд патологических синдромов остаются, хотя и могут уменьшиться по степени выраженности. В течение периода восстановления как последствие заболевания у ребенка может появиться симптоматическая эпилепсия (Fowler A. et al., 2010). Это судорожное состояние является весьма частым и зачастую тяжелым осложнением энцефалита и прочих нейроинфекций. Симптоматическая эпилепсия может быть представлена различными формами и различаться по степени тяжести. К формам симптоматической эпилепсии относят фокальные проявления с частыми и постоянными миоклониями мышц при клещевом энцефалите, вторично генерализованные тонико-клонические судорожные приступы с частотой до нескольких раз в сутки, которые могут приводить к задержке умственного и моторного развития. Симптоматическая эпилепсия может быть резистентной к терапии и иметь агрессивное течение.

Риск развития симптоматической эпилепсии определяется рядом факторов развития и проявления основного заболевания в острый его период. Точное и полное знание факторов риска развития симптоматической эпилепсии позволяет адекватно корректировать тактику лечения и в ряде случаев помогает уменьшить или же полностью предупредить развитие этого судорожного синдрома в педиатрической практике. Очевидной для выбора правильной тактики терапии симптоматической эпилепсии является необходимость раннего ее прогноза.

Ряд авторов считает, что риск развития симптоматической эпилепсии существенно возрастает у детей, у которых эпилептические припадки развились в острый период заболевания. Также считают, что этот риск увеличивается у детей,

проходивших лечение в отделении интенсивной терапии (ОИТ) (Fowler A. et al., 2010).

В 30%-60% случаев в острый период энцефалита развиваются судорожные припадки (Misra U.K. et al., 2008). Значительно чаще, чем эти клинические проявления пароксизмальных состояний, в остром периоде нейроинфекции могут быть изменения на ЭЭГ в виде очаговой либо генерализованной медленноволновой активности с наличием или отсутствием эпилептиформных разрядов (Lahat L. et al., 1999). По этой причине оценка лишь ЭЭГ - картины в прогнозировании развития симптоматической эпилепсии в исходах энцефалита представляется недостаточно обоснованной.

Известен способ прогнозирования клинического течения энцефалита с помощью регистрации и оценки данных возраста, уровня С - реактивного белка крови, цитоза ликвора, наличия либо отсутствия комы (Schmidt M. et al., 2011). При использовании предложенного авторами способа не учитываются данные магнитно-резонансной томографии и сведения ЭЭГ. Оценка прогноза, предлагаемая авторами, предназначена только для взрослых пациентов и не учитывает развитие симптоматической эпилепсии как наиболее тяжелого и, в некоторых случаях, плохо поддающегося медикаментозной терапии последствия перенесенного энцефалита.

Существует также способ прогнозирования течения острых нейроинфекций у детей путем регистрации и оценки данных МРТ и вызванных потенциалов головного мозга. В соответствии с этим способом прогнозирования определяется исход течения заболевания (Скрипченко Н.В. с соавт., 2010). При использовании данного способа авторами не предлагается подходов к достоверной оценке возможности развития симптоматической эпилепсии.

Известно также о способе прогнозирования развития симптоматической эпилепсии при острых нейроинфекциях у детей путем учета свода клинических показателей (Fowler A. et al., 2010). В этом способе авторами предлагается осуществлять учет лишь двух клинических параметров: наличия судорог в острый

период заболевания, а также тяжести заболевания, общей характеристикой которого по предложению авторов является само нахождение пациента в отделении интенсивной терапии.

При предлагаемом способе авторами не учитывается объем поражения головного мозга с помощью различных способов нейровизуализации, и кроме того, не учитывается этиологический фактор заболевания и ЭЭГ-данные.

Существует также способ прогнозирования симптоматической эпилепсии у детей, перенесших энцефалит, основанный на клинико-энцефалографических и вирусологических данных (Chen J. et al., 2006). Авторами предлагается прогноз развития симптоматической эпилепсии строить на основе учета развития в остром периоде нейроинфекционного заболевания эпилептического статуса, наличия на ЭЭГ медленноволновой активности и мультфокальных спайков и развития энцефалита, обусловленного вирусом простого герпеса. Недостатком предлагаемого метода является то, что авторы учитывают только нейрофизиологические и вирусологические данные и развитие эпилептического статуса, в то время как неучтенными остаются тяжесть клинических проявлений, в частности, таких как длительность нахождения пациента в отделении интенсивной терапии и длительность комы, а также степень выраженности структурных нарушений мозга. Эти недочеты могут приводить к общей недооценке тяжести функциональных нарушений деятельности центральной нервной системы при исследовании в острый период нейроинфекционного заболевания.

Использование только функциональных показателей при энцефалите без сопутствующей оценки общей тяжести клинических нарушений и данных нейровизуализации не позволяет обеспечивать адекватной и достаточной точности прогноза развития симптоматической эпилепсии.

ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал исследования

Материалом для клинико-лабораторного и нейрофизиологического исследования послужили 211 пациентов с периода новорожденности до 17 лет с различной инфекционной патологией, сопровождавшихся судорожным синдромом, из них 161 ребенок с фебрильными судорогами, 35 пациентов с нейроинфекцией, 15 пациентов с установленным диагнозом эпилепсии, получавшие лечение в Детской Городской Клинической Больнице №5 за период с 2009 по 2013 гг. Критериями включения детей в группу явилось наличие судорог на фоне острого инфекционного заболевания.

В группу детей с ФС вошли как дети с простыми ФС так и дети со сложными ФС и энцефалическими реакциями.

Критериями включения детей в группу с простыми ФС были следующие признаки:

- лихорадка выше 38°C,
- возраст ребенка от 5 месяцев до 6 лет,
- отсутствие органической неврологической патологии,
- отсутствие признаков инфекционного поражения ЦНС,
- отсутствие афебрильных судорог в анамнезе,
- отсутствие метаболических нарушений,
- продолжительность судорог менее 15 минут,
- отсутствие эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ).

При несоответствии судорог на фоне острого инфекционного заболевания данным критериям пациенты расценивались как больные с энцефалической

реакцией и/или сложными ФС. Энцефалическая реакция это неспецифическая реакция головного мозга в виде пароксизмальных расстройств и очаговых симптомов, развившихся на фоне пика острого инфекционного процесса, продолжительность которых составляет не более 5 дней с полным регрессом неврологических нарушений на фоне стихания инфекционного процесса.

Критериями включения детей в группу больных с нейроинфекцией явилось наличие инфекционного анамнеза, общемозговой, менингеальной симптоматики, в случае менингоэнцефалитов в сочетании с очаговыми неврологическими симптомами, а также воспалительные изменения в ЦСЖ и этиологическая верификация заболевания.

В группу больных с эпилепсией отнесены пациенты как с уже установленным диагнозом в соответствии с рекомендациями Международной противоэпилептической лиги (1989) при развитии впервые в жизни повторных (не менее 2-х) эпилептических приступов, не спровоцированных какой-либо непосредственной причиной, а так же дети с впервые выявленной эпилепсией.

Все пациенты получали этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию.

В динамике наблюдения исследовались следующие лабораторные показатели: клинический анализ крови при поступлении, на 5-6-е и 10-11-е сутки от начала лечения; определения уровня сенсibilизации лимфоцитов к мозгоспецифическим белкам (ОБМ, ГЦ С1 и S100) в плазме крови, электрофункциональные методы обследования; по показаниям – методы нейровизуализации (МРТ, КТ головного мозга).

Наблюдение за пациентами велось как в острый период заболевания: при ФС – до 2 недель, для НИ от 2 до 4 недель, так и в периоде реконвалесценции: при ФС – до 1 мес., при НИ период ранней реконвалесценции до 3 мес., период поздней реконвалесценции до 2 лет.

2.2. Методы исследования.

2.2.1. Клинический мониторинг

Клинико-неврологическое обследование больных в возрасте от 0 мес до 17 лет проводилось с момента госпитализации больных в ДГКБ №5 с дальнейшим ежедневным динамическим наблюдением в стационаре на протяжении всей госпитализации и амбулаторно после выписки через 1, 3 месяца, 1 и 2 года. Выраженность общеинфекционного синдрома, интоксикации оценивались по длительности основных проявлений в остром периоде заболевания: выраженность и стойкость лихорадки, выраженность симптомов интоксикации, состояние периферического кровообращения, нарушение водно-электролитного баланса, наличие частого и слабого пульса, развитие пареза кишечника, олигурии.

В неврологическом статусе оценивался уровень сознания, общемозговых и менингеальных симптомов, состояние двигательной, чувствительной сферы, координации движений, речевых и корковых функций, характер судорог (генерализованные, фокальные, эпилептический статус). Расстройство сознания оценивалось по шкале Глазго: ясное – 15 баллов, оглушение – 13-14 баллов, сопор – 9-12 баллов, кома – 4-8 баллов. Также при оценке неврологического статуса выделяли симптомы поражения больших полушарий мозга в виде диффузных (нарушение мышечного тонуса без отчётливой асимметрии, изменение глубоких рефлексов) и очаговых нарушений – гемиспарезы, подкорковые нарушения (паллидарный, гиперкинетический синдромы).

При выявлении признаков нарушения сознания в сочетании с судорожным синдромом пациентов относили в группу с тяжелыми и крайне тяжелыми формами заболевания.

2.2.2. Этиологические методы диагностики

Проведено комплексное лабораторное обследование 211 пациентов с судорожным синдромом на фоне острого инфекционного заболевания с целью этиологической верификации основного заболевания в вирусологической и бактериологической лаборатории ДГКБ №5 им. Н.Ф. Филатова (зав. лабораторией Осипова О.О.).

В группе пациентов с ОРИ использовалась ПЦР диагностика мазков-отпечатков из носоглотки на респираторную группу (грипп А,В, парагрипп, респираторно-синтициальный вирус, аденовирус, риновирус, Эпштейна-Барр вирус). По показаниям проводилось исследование на наличие герпесвирусов (вирус простого герпеса 1,2 типов, вирус герпеса 6 типа, цитомегаловирус). Для диагностики герпесвирусной инфекции использовалась как ПЦР-диагностика, так и метод иммуноферментного анализа с определением титра специфических антител класса IgM и IgG к вирусам простого герпеса 1 и 2 типов, Эпштейна-Барр вируса, цитомегаловируса.

При расшифровке ОКИ материалом для исследования служили пробы фекалий. Этиология бактериальной ОКИ была подтверждена общепринятыми методами исследования (МУ 04-727/3): бактериологическим (культуральным) методом и ретроспективной серологической диагностикой. Для верификации вирусной этиологии заболевания проводился иммуноферментный анализ с применением набора реагентов («Ротавирус-Антиген-ИФА-Бест», ЗАО «Вектор-Бест», Россия, Новосибирская область, п. Кольцово), и ПЦР-диагностика с использованием тест-систем «ИнтерЛабСервис» г. Москва, направленная на выявление ДНК ротавируса группы А, калицивирусов (норовирусы 1 и 2 типов).

При острой нейроинфекции основным материалом для исследования служили кровь и цереброспинальная жидкость (ЦСЖ). В качестве экспресс-методов использовалось бактериоскопия мазка крови и ЦСЖ, исследование морфологии бактерий в капле крови методом «толстой капли», а также определение антигенов менингококков группы А, В, С, Y, W135, пневмококков,

гемофильной палочки методом реакции латекс-агглютинации (РЛА) в ЦСЖ. В качестве обязательного метода для диагностики этиологии нейроинфекции использовался культуральный метод: посев крови на гемокультуру и посев ликвора.

Вирусологическое обследование крови и ЦСЖ включало определение титров специфических антител к вирусам простого герпеса 1, 2 типов, вируса герпеса 6 типа, вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ), ветряной оспы, энтеровирусов, клещевого энцефалита и боррелиоза - методом иммуноферментного анализа (ИФА). Помимо этого, в крови и ЦСЖ проводилось определение фрагментов ДНК вирусов методом ПЦР: герпеса 1,2 и 6 типов, ЦМВ, ВЭБ, ветряной оспы, энтеровирусов, клещевого энцефалита.

2.2.3. Иммунологические методы диагностики

Для определения степени сенсибилизации лимфоцитов к мозгоспецифическим белкам в плазме крови использовали микрометод теста торможения адгезии лейкоцитов: в лунки 60-луночного микропланшета фирмы «Медполимер» (Россия) вносили по 0,02мл взвеси из пробирок, содержащих предварительно внесенные 0,5 мл среды 199 с 10% телячьей сывороткой и 0,1 мл раствора нейроспецифического антигена 0,02 мл плазмы периферической гепаринизированной крови пациента. Реакция ставилась в триплетах. В контрольных лунках раствор антигена заменялся соответствующим количеством среды. Планшеты инкубировали в эксикаторе при T 37C с 5% CO₂ в течение 3 часов, после чего планшеты переворачивали и помещали в эксикаторе в холодильник при T +4-6C на 24 часа. Затем жидкость удаляли из планшетов вытряхиванием, а количество адгезированных клеток подсчитывали на микроскопе фирмы «Карл-Цейс-Йена» (Германия). Рассчитывали индекс адгезии (ИА) как отношение среднего числа прилипших клеток в опытных лунках

(содержащих раствор нейроспецифического антигена) к таковому в контрольных лунках. Индекс менее 0,7 расценивался как положительная реакция.

В РТАЛ использовались следующие нейроспецифические антигены:

- белок S100 фирмы Sigma (США); 10мкг/мл;
- основной белок миелина фирмы Sigma (США); 10мкг/мл;
- галактоцереброзид фирмы Sigma (США); 10мкг/мл;

2.2.4. Инструментальные методы диагностики

Всем больным было проведено электроэнцефалографическое обследование (ЭЭГ). ЭЭГ регистрировалась на 16-канальном компьютерном электроэнцефалографе «Мицар» в состоянии спокойного бодрствования с наложением электродов по международной системе “10-20” от 10 областей коры в отведениях F3, F4 (среднелобные), T3, T4 (средневисочные), C3, C4 (центральные), P3, P4 (теменные), O1, O2 (затылочные) униполярно с ипсилатеральными индифферентными ушными электродами и биполярно со связями по сагиттальным линиям. Постоянная времени 0,3 с, верхняя частота полосы пропускания 50 Гц. Проводился спектральный анализ безартефактных участков записи, картирование результатов анализа.

Для оценки статистически значимых отличий спектральных характеристик больных от усредненных характеристик здоровых детей соответствующего возраста вычислялись возраст-зависимые коэффициенты, представляющие собой отношение показателя относительной спектральной мощности данного частотного диапазона в отдельном отведении у данного больного к среднему значению того же показателя в том же отведении в контрольной группе детей того же возраста [John, 1976].

При визуальном анализе ЭЭГ оценивались следующие элементы:

1. характеристика фоновой активности: доминирующий ритм (частота, амплитуда, регулярность, зональные различия, форма отдельных волн),

2. субдоминирующие ритмы, в том числе высокочастотные колебания, наслаивающиеся на доминирующую активность,
3. наличие очаговых изменений, межполушарной асимметрии,
4. наличие переходящих компонентов: вспышки, пароксизмы, эпилептические знаки,
5. оценка реакции на функциональные нагрузки (фото- и фоностимуляция, 3-минутная гипервентиляция).

При определении степени нарушения фоновой биоэлектрической активности пользовались классификацией Dumermuth (1976) с учетом особенностей ЭЭГ у детей раннего возраста:

1. легкие диффузные изменения: основной ритм широко распространен, частота θ нормальна или слегка замедлена, медленноволновая активность по сравнению с возрастной нормой повышена, но субдоминантна;

2. умеренные диффузные изменения: доминирует смешанная полиморфная тета и дельта-активность с наслаением основных ритмов, частота которых нормальна или несколько замедлена;

3. выраженные диффузные изменения: диффузная полиморфная дельта-активность высокой амплитуды с наслаением некоторого количества тета или альфа - волн, но организованный основной ритм отсутствует, быстрые колебания также могут отсутствовать;

4. угнетение биоэлектрической активности: диффузная полиморфная дельта и тета - активность с амплитудой менее 50 мкВ.

В качестве скринингового метода нейровизуализации 140 детям с ФС (87%) и всем детям с НИ проводилось ультразвуковое исследование головного мозга на аппарате Aloka 1500 (Япония) с использованием конвексного датчика 5 МГц. Сканирование осуществлялось в стандартных плоскостях: коронарной, саггитальной, парасаггитальной и аксиальной. Анализ эхограммы включал в себя оценку состояния паренхимы головного мозга, желудочковой системы, цистерн и

субарахноидального пространства, пульсации мозговых сосудов и наличие очаговых патологических образований.

Компьютерная томография на аппарате Toshiba aquilion16 была выполнена 10 больным с ФС для исключения нейроструктурных изменений с повторными приступами, при наличии очагового компонента судорожного приступа или очаговой неврологической микросимптоматики.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) проводилась 35 пациентам на аппарате Toshiba XLArt onetage с использованием стандартных программ.

2.2.5. Статистические методы

Анализ полученных данных выполнялся с помощью персонального компьютера с применением пакета прикладных программ Statistica 7 for Windows, Microsoft Excel XP. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием параметрических и непараметрических методов вариационной статистики. Проводился расчет средних величин, стандартной ошибки средней. Достоверность различий определялась по критерию t Стьюдента и χ^2 Пирсона, различия считались значимыми при $p < 0,05$. Наличие корреляционной связи между явлениями оценивали путем расчета коэффициента корреляции Пирсона и Спирмена. При проведении корреляционного анализа связь оценивали как сильную при $r \geq 0,7$, умеренную при $r = 0,69 - 0,3$, легкую – при $r \leq 0,3$. Достоверность данных считали при значениях $p < 0,05$. При наличии достоверной связи между признаками проводился дискриминантный анализ с построением математических моделей.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СУДОРОЖНОГО СИНДРОМА ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ

3.1. Структура судорожного синдрома при инфекционных заболеваниях у детей за период 2009-2013 гг.

За период 2009 – 2013 гг. в Детскую Городскую Клиническую Больницу №5 им. Н.Ф. Филатова госпитализировано 138752 пациента, из них дети с инфекционной патологией составили 19,5% (n=27029). Данные по госпитализации по годам представлены на рисунке 1.

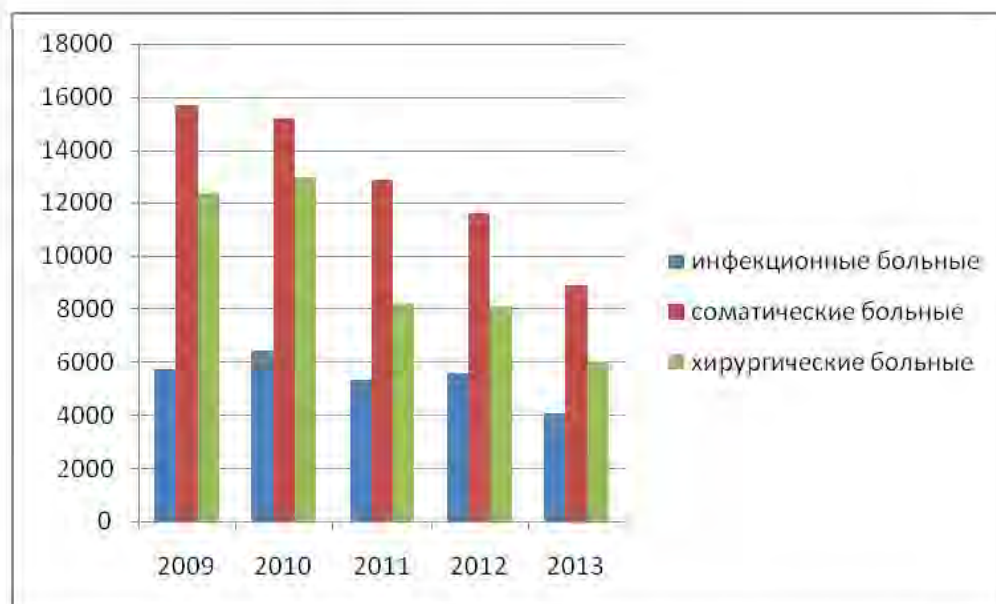


Рисунок 1. Абсолютное число госпитализированных детей с острой инфекционной патологией в структуре общей госпитализации за период 2009-2013гг.

Судорожный синдром как осложнение острого инфекционного заболевания выявлен в 2,5% случаев (n=676).

В группу исследования методом случайной выборки вошли 211 детей с различными инфекционными заболеваниями, манифестировавшими судорожным синдромом.

Пациенты с судорожными проявлениями были разделены на 3 основные группы по причинно-значимому фактору развития судорожного синдрома: пациенты с фебрильными судорогами, пациенты с судорогами на фоне нейроинфекций и дети с установленным диагнозом эпилепсии на фоне инфекционной патологии. В ходе проведенного исследования выявлено преобладание пациентов с ФС – 76,3% (n=161). Нозологическая структура пациентов с судорожным синдромом представлена на рисунке 2.

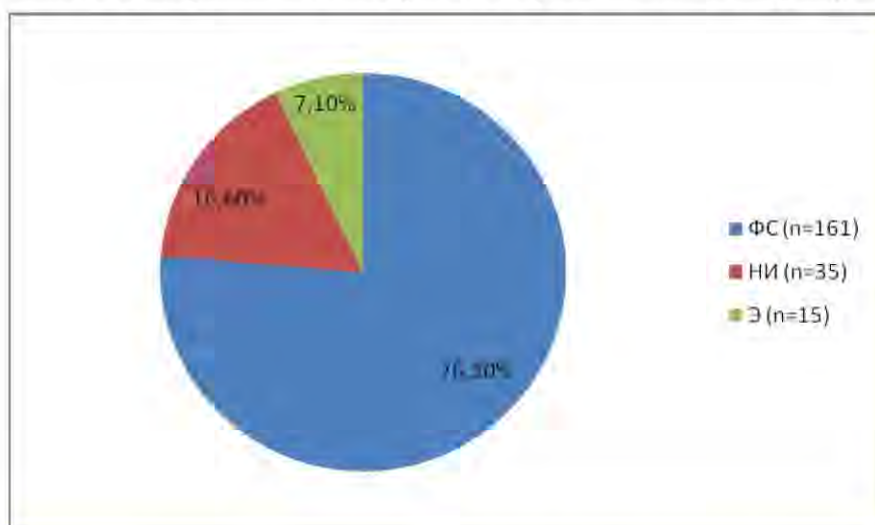


Рисунок 2. Нозологическая структура пациентов с судорожным синдромом

Средний возраст больных с судорожным синдромом составил $22,5 \pm 1,1$ мес. Преобладали дети в возрасте от 1 до 3 лет. Мальчики составили незначительное большинство - 57,1%. Возрастная структура пациентов с судорожным синдромом представлена в таблице 1.

Таблица 1. Возрастная структура пациентов с судорожным синдромом

Возраст	Нозология						Всего	
	ФС		НИ		Э			
	n	%	n	%	n	%	n	%
0-6 мес.	1	0,6	7	20,0	6	40,0	14	6,7
6-12 мес.	28	17,4	9	25,7	3	20	40	18,9
1-3 года	113	70,2	11	31,4	2	13,3	126	59,7
3-5 лет	18	11,2	4	11,4	2	13,3	24	11,4
Старше 5 лет	1	0,6	4	11,4	2	13,3	7	3,3
Всего	161	100	35	100	15	100	211	

Характер судорожного синдрома зависел от нозологической формы (табл. 2).

Таблица 2. Характеристика судорожных приступов в разных нозологических группах (n=211)

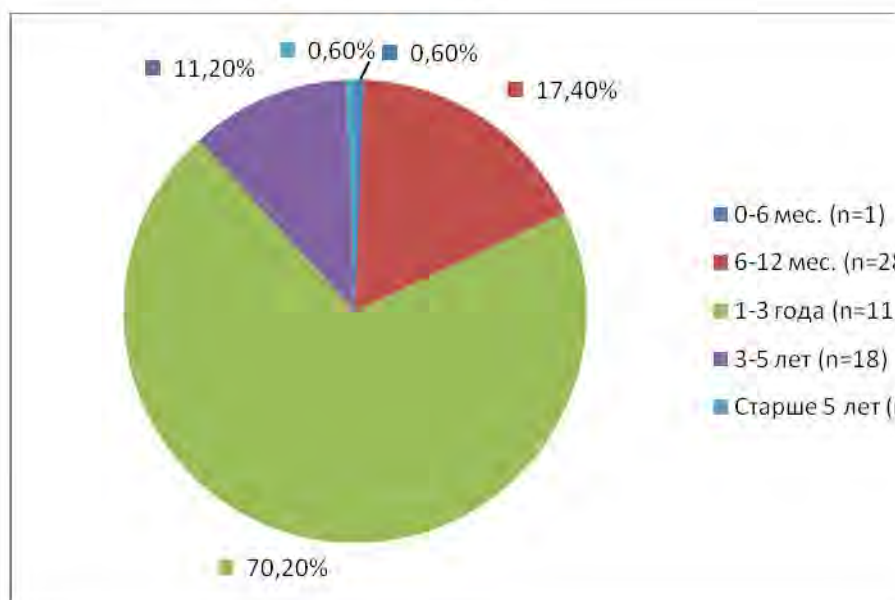
Нозология	Характер приступов					
	первично-генерализованные судороги		фокальные судороги		вторично-генерализованные судороги	
	n	%	n	%	N	%
ФС (n=161)	155	96,3	5	3,1	1	0,6
НИ (n=35)	20	57,1	7	20,0	8	22,9
Э (n=15)	9	60,0	5	33,3	1	6,7

В ходе проведенного исследования установлено, что при ФС и НИ 87,2% судорожных проявлений (n=184) было представлено генерализованными тонико-клоническими судорожными приступами. При установленной же эпилепсии три

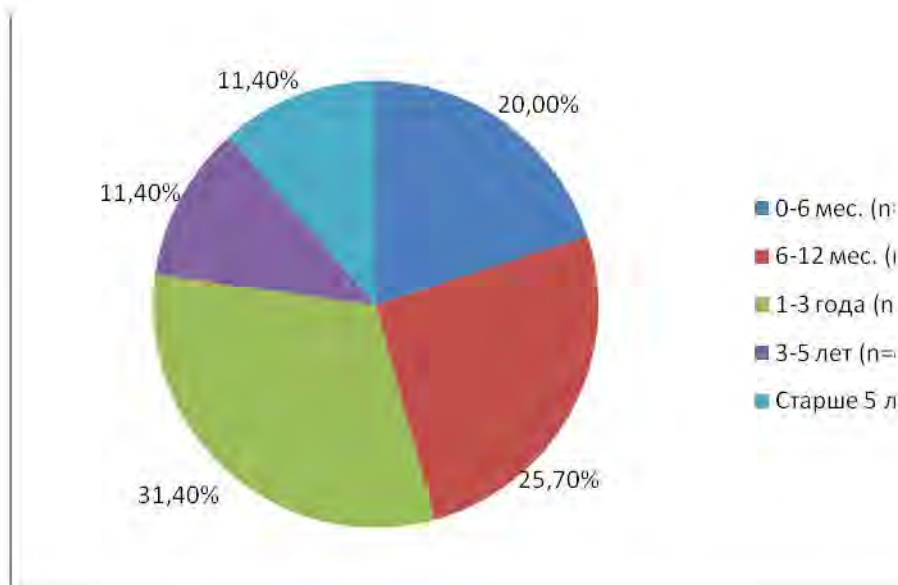
различных характера судорожных приступов с несомненным преобладанием генерализованных тонико-клонических судорог.

Доминирующий возраст детей, формирующих судорожный синдром на фоне инфекционного заболевания, составил от 0 до 3 лет – 85,3% (n=180). При анализе возрастной структуры судорожного синдрома в различных нозологических группах (рис. 3) видно, что при ФС в 81,4% случаев судорожный синдром имел место в возрасте от 1 года до 3 лет, при нейроинфекциях – от 6 мес. до 3 лет в 57,1% случаев, при эпилепсии в 40% случаев - от 0 до 6 мес.

А



В



С

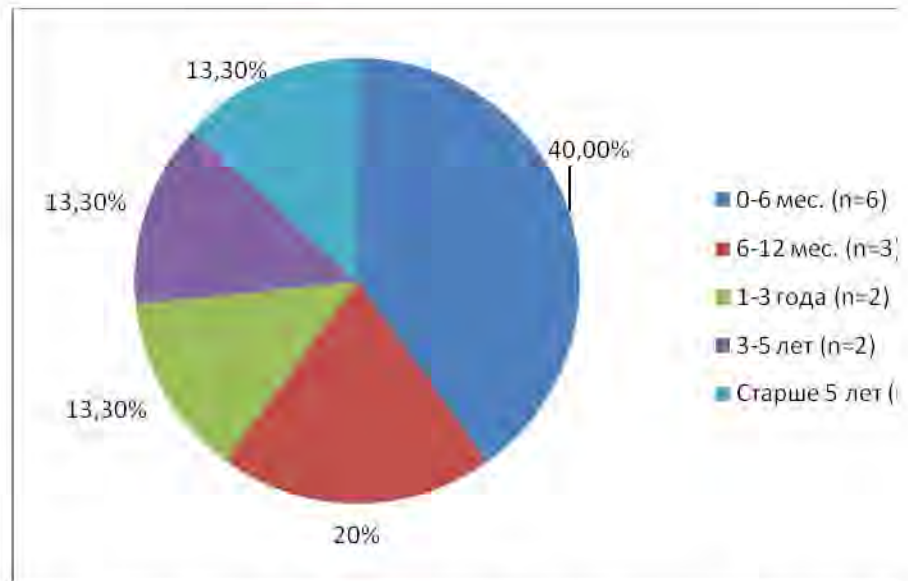


Рисунок 3. Возрастная структура судорожного синдрома в различных нозологических группах.

А - возрастная структура пациентов в группе НИ.

В - возрастная структура пациентов в группе ФС.

С - возрастная структура пациентов в группе Э.

Таким образом, из представленных данных видно, что все многообразие судорожного синдрома у детей, развивающегося на фоне инфекционных заболеваний можно характеризовать как приступы 3-х видов: первично-генерализованные – 87,2%, вторично-генерализованные – 4,7% и фокальные – 8,1%, возникающие в различных нозологических группах: ФС (76,3%), нейроинфекции (16,6%) и эпилепсия (7,1%). Ранний детский возраст (от 0 до 3 лет – 85,3%), ведущий к развитию судорожного синдрома обусловлен физиологическими особенностями головного мозга, спецификой поражения центральной нервной системы различными микроорганизмами в разном возрасте.

3.2. Клиническая характеристика фебрильных судорог при инфекционных заболеваниях у детей

Дети с фебрильными судорогами составили основную группу пациентов с судорожным синдромом (n=161). Благодаря изучению структуры инфекционных заболеваний, манифестирующих ФС, установлено преобладание острых респираторных инфекций (ОРИ)– 81,4% случаев (n=131). На втором месте по частоте развития ФС стоят острые кишечные инфекции – 14,9% (n=24). На долю ветряной оспы пришлось 3,7% (n=6).

В ходе анализа этиологической структуры респираторных заболеваний, сопровождавшихся ФС, установлено, что наряду с вирусами респираторной группы (грипп, аденовирус, респираторно – синцитиальный вирус (РС- вирус)) одним из ведущих этиологических агентов является вирус герпеса 6 типа (ВГ-6) (табл. 3).

Таблица 3. Этиологический спектр возбудителей респираторных инфекций, осложнившихся фебрильными судорогами в разных возрастных группах (n=131)

Этиология	Возраст									
	0-6 мес.		6-12 мес.		1-3 года		3-5 лет		Старше 5 лет	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
ОРИ неустоанвленной этиологии (n=32)	-	-	6	28,5	25	26,6	1	6,7	-	-
ВГ-6 (n=50)	-	-	10	47,6	37*	39,4	3	20,0	-	-
Аденовирус (n=13)	-	-	4	19,1	5	5,3	4	26,7	-	-
Грипп (n=15)	-	-	-	-	11	11,7	4	26,7	-	-

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Парагрипп (n=6)	-	-	1	4,8	4	4,3	1	6,7	-	-
ВЭБ (n=7)	-	-	-	-	6	6,4	1	6,7	-	-
РС-вирус (n=6)	-	-	-	-	5	5,3	1	6,7	-	-
Риновирус (n=2)	-	-	-	-	1	1,1	-	-	1	100
Всего	0	0	21	100	94	100	15	100	1	100

*- достоверность $p \leq 0,05$ относительно других этиологических факторов в возрастной группе от 1 года до 3 лет.

Из представленных данных видно, что в группе пациентов с респираторными инфекциями, осложнившимися развитием судорожного синдрома, до 31% составили пациенты с инфекциями, вызванными вирусом герпеса 6 типа. В ходе проведенного исследования первичная ВГ-6 инфекция диагностирована у 50 детей – 31,1% от всех пациентов с ФС, еще у 40 детей (30,5%) выявлены IgG к вирусу герпеса 6 типа, что говорит о высокой частоте инфицированности вирусом герпеса 6 типа в популяции.

Фебрильные судороги в первый день заболевания на фоне острой инфекции, вызванной герпесом 6 типа, развились у 21 ребенка (42%), на 2-3 день заболевания – у 28 детей (56%), на 4 день заболевания – у 1 ребенка (2%).

ФС, связанные с ВГ-6 инфекцией, у подавляющего большинства детей возникли на фоне высокой температуры: фебрильной лихорадки ($39,5^{\circ}\text{C}$ и выше) – у 39 детей (78%), на фоне температуры $38,5^{\circ}\text{C}$ - $39,4^{\circ}\text{C}$ – у 9 детей (18%), при температуре $38,0^{\circ}\text{C}$ – $38,4^{\circ}\text{C}$ – у 2 детей (4%).

При изучении особенностей острой ВГ-6 инфекции с ФС выявлено 2 варианта течения заболевания: у 20 детей (40%) имело место развитие внезапной экзантемы, характеризующейся фебрильной лихорадкой в течение 3-5 дней, в дальнейшем, после снижения температуры, - появление пятнисто-папулезной, розеолезной сыпи. Второй вариант течения острой ВГ-6 инфекции (30 детей, 60%) сопровождался повышением температуры до фебрильных цифр в течение 3-

5 дней, слабой выраженностью катарального синдрома со стороны верхних дыхательных путей (табл. 4).

Таблица 4. Частота встречаемости симптомов в зависимости от варианта течения острой ВГ-6 инфекции (n=50)

Симптомы	внезапная экзантема (n=20)		лихорадка, вызванная острой ВГ-6 инфекцией (n=30)	
	n	%	n	%
Температура до 38,5°C	-	-	2	4
Температура 38,5-39,5°C	1	2	8	16
Температура >39,5°C	19	38	20	40
Длительность лихорадки	3,9±0,2	-	3,9±0,2	-
Ринит	4	8	19	38
Фарингит	9	18	15	30
Повторные судороги	2	4	4	8

У 43 детей (86%) ФС были первым эпизодом на фоне острой ВГ-6 инфекции, у 5 детей (10%) в анамнезе указание на один приступ ФС, у 2 детей (4%) в анамнезе 2 приступа ФС, но не выявлено сочетания с 3 и более ФС в анамнезе.

Выявлено, что в группе пациентов с острыми кишечными инфекциями, осложнившимися развитием фебрильных судорог, распределение по этиологическому фактору носило практически равномерный характер (табл. 5).

Таблица 5. Этиологический спектр возбудителей острых кишечных инфекций, осложнившихся развитием ФС в разных возрастных группах (n=24)

Возраст	Этиология										Всего
	ротавирус		Норовирус		сальмонелла		эшерихии		ОКИ неустановленной этиологии		
n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	n	
0-6 мес. (n=1)	-	-	-	-	-	-	-	-	1	100	1
6-12 мес. (n=6)	3	50,0	2	33,3	-	-	1	16,7	-	-	6
1-3 года (n=14)	6	42,9	2	14,3	3	21,4	1	7,1	2	14,3	14
3-5 лет (n=3)	-	-	-	-	2	66,7	1	33,3	-	-	

Клинических особенностей развития и течения ФС, развившихся на фоне кишечной и респираторной инфекции не отмечалось.

На основании изучения семиотики ФС во всех нозологических группах выявлено преобладание генерализованных тонико-клонических приступов – 71,4% (n=115), реже имели место тонические – 10,6% (n=17) или бессудорожные атонически-астатические пароксизмы – 13% (n=21). Наличие фокальных приступов выявилось лишь у 5 детей (3,1%) и у 1 ребенка (0,6%) имелось указание на вторичную генерализацию приступа. Очаговый характер приступов является нехарактерным для фебрильных судорог и прогностически неблагоприятным в плане трансформации в эпилепсию. У 2 детей с очаговым характером приступов имела место различная неврологическая

микросимптоматика (мышечная дистония, асимметрия мышечного тонуса и сухожильных рефлексов, альтернирующее косоглазие), у 3 – указание на ФС в анамнезе от 2 до 5 приступов. При анализе частоты встречаемости повторных судорог у пациентов в группе с ФС показано, что нет статистически значимой взаимосвязи между развитием повторных судорог и этиологическим агентом, вызвавшим инфекционное заболевание, однако с надежностью 90% можно утверждать, что повторные ФС чаще встречаются в группе больных с острой ВГ-6 инфекцией, чем при других этиологических факторах (табл. 6).

Таблица 6. Частота повторных судорог в острый период заболевания в зависимости от этиологического фактора при ФС (n=15)

Этиология	ОРИ неустановленной этиологии	ВГ-6	Аденовирус	Грипп	РС-вирус	ВЭБ	Ротавирус	Всего
n	2	6	1	2	1	1	2	15
%	13,3	40	6,7	13,3	6,7	6,7	13,3	100

Длительность судорог в большинстве случаев не превышала 5 минут – 69,6%, однако у 46 детей (28,6%) – до 10 мин, у 3 детей (1,9%) – 15-20 минут. 8% детей (n=13) в первые сутки поступления в стационар находились в ОРИТ в связи с повторными судорогами, либо при сочетании выраженных симптомов интоксикации и фокального компонента судорог.

Длительность судорог более 15 минут, развитие повторных судорог, наличие фокальных приступов с неврологической очаговой симптоматикой позволяло отнести их к сложным фебрильным судорогам, которые составили 14,9%.

Анализ преморбидного фона детей с ФС выявил более чем в 86% случаев факторы, указывающие на отягощенное течение перинатального и раннего постнатального периодов. У 63,4% матерей обследованных детей имелись

указания на неблагоприятное течение беременности, такие как токсикозы I половины беременности, угрозы прерывания беременности, диагностированная во время беременности ВУИ, а также острые инфекционные заболевания и хроническая соматическая патология, такая как вегетососудистая дистония, варикозная болезнь.

В 37,2% случаев отмечалась патология родовой деятельности: преждевременные роды, стремительные роды, гипоксия в родах, обвитие пуповины вокруг шеи, родовая травма.

Темповая задержка психомоторного развития выявлена у 34,8% обследованных детей (n=56). Характеристика преморбидного фона детей с ФС представлена в таблице 7.

Таблица 7. Характеристика преморбидного фона у детей с ФС (n=161)

Патология	Факторы	n	%
Патология беременности	Токсикоз 1,2 половины беременности	60	37,3
	Угрозы прерывания беременности	36	22,4
	Заболевания, передающиеся половым путем	4	2,5
	Острые инфекционные заболевания	35	21,7
	Хроническая соматическая патология	53	32,9
Патология родов	Преждевременные роды	19	11,8
	Стремительные роды	8	5
	Обвитие пуповины	16	9,9
	Родовая травма	2	1,2
	Воды с меконием	11	6,8

Таким образом, высокий процент патологии беременности и родов, приводящих к гипоксическому поражению ЦНС у детей данной группы, может служить одним из факторов риска развития ФС.

В ходе проведенного нейросонографического исследования 140 детям с ФС выявлены умеренно выраженные изменения с преобладанием негрубых

субатрофических изменений головного мозга – 84,5% (n=118), наружной или внутренней гидроцефалии – 14,5% (n=20). При проведении КТ головного мозга в 9 случаях на КТ отмечалось умеренное расширение субарахноидальных пространств и цистерн, очаговая гиперэхогенность структур головного мозга умеренной степени, которые расценивались как резидуальные изменения перинатального поражения головного мозга. В одном наблюдении была выявлена ретроцеребеллярная киста (синдром Денди-Уокера), представляющаяся случайной находкой.

Учитывая значимость генетической предрасположенности к возникновению фебрильных судорог, был проанализирован семейный анамнез наблюдаемых детей. Выявлено, что в 17,4% случаях (n=28) у одного из родителей или ближайших сибсов в детстве имели место судороги на фоне высокой температуры. В 2/3 случаев эта наследственная предрасположенность прослеживалась по материнской линии. Можно предположить, что истинная частота наследственного фактора в предрасположенности к возникновению фебрильных судорог может быть и выше, поскольку многие родители обследованных детей не обладали в полной мере информацией по этому вопросу.

Наличие общего инфекционного синдрома у детей с ФС явилось основанием для анализа картины клинического анализа крови. Оценка изменений в клиническом анализе крови у пациентов с ФС проводилась в соответствии с возрастными нормами.

Наряду с лейкоцитозом выявлено сочетание лейкопении с нейтрофилезом со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, что встречалось достоверно чаще у пациентов с инфекцией, вызванной вирусом герпеса 6 типа – 28,2% (n=11) (достоверность $p \leq 0,05$ относительно других этиологических факторов). У 42,9% детей выявлена анемия 1 степени.

25 детям с ФС в связи с наличием общемозговой и менингеальной симптоматики для исключения острой нейроинфекции проведено исследование ликвора, которое позволило выявить методом ПЦР у 2 детей (8%) ДНК ВГ-6 без

плеоцитоза, что может свидетельствовать о нейротропности вируса и возможном развитии инфекционного васкулита в ЦНС.

Впоследствии у 6 детей (3,7%), имевших в анамнезе указание на ФС была диагностирована эпилепсия.

Вышесказанное можно продемонстрировать следующими клиническими примерами.

Клинический пример 1.

Больная М., 3 года, и.б. 16789, поступила в ДГКБ №5 им Н. Ф. Филатова 14.04.2012, выбыла 19.04.2012. Провела в стационаре 5 койко-дней. Диагноз основной: Ротавирусный гастроэнтерит, среднетяжелое течение. Осложнение: Фебрильные судороги.

Поступила на 2-е сутки заболевания с жалобами на фебрильную лихорадку 39-39,4°C, повторные рвоты, частый жидкий стул до 7 раз в сутки, развитием генерализованных тонико-клонических судорог, продолжительностью около 5 минут, купировались самостоятельно.

Ранний анамнез без особенностей. Наследственность не отягощена.

При поступлении в стационар состояние ребенка средней тяжести за счет симптомов интоксикации. Менингеальной и очаговой симптоматики не выявлено. В клиническом анализе крови без особенностей. При исследовании КЩС выявлен субкомпенсированный метаболический ацидоз, уровень сахара, электролитов – вариант нормы.

Из кала методом ПЦР выявлена ДНК ротавируса.

При ЭЭГ исследовании на 5-е сутки от поступления патологии не выявлено.

Проведено лечение: инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами, жаропонижающие, смекта, энтерол, диакарб, пантогам.

Выписана в периоде реконвалесценции.

Таким образом, данный пример демонстрирует среднетяжелое течение инфекционного заболевания, осложнившегося простыми фебрильными судорогами.

Клинический пример 2.

Больной М., 6 мес., история болезни №30402, находился в ДГКБ №5 им. Н.Ф. Филатова с 07.08.12 по 13.08.12. Провел в стационаре 6 койко-дней. Диагноз: ОРВИ (ринофарингит) неустановленной этиологии, среднетяжелое течение. Осложнение: энцефалическая реакция с судорожным синдромом.

Поступил на 2-е сутки заболевания с жалобами на субфебрильную температуру до $37,8^{\circ}\text{C}$, затруднение носового дыхания. 07.08 на фоне температуры $37,8^{\circ}\text{C}$ тонико-клонические судороги с потерей сознания, цианозом носогубного треугольника продолжительностью 2 минуты, купировались самостоятельно.

Ребенок от 1 беременности на фоне угроз прерывания, многоводия. Роды 1 срочные, безводный промежуток 14 часов, воды с меконием. Крик после санации верхних дыхательных путей. Масса при рождении 3300, длина 51 см. На грудном вскармливании до 1,5 месяцев. Состоит на диспансерном учете у невролога с диагнозом гипоксическое поражение ЦНС, синдром пирамидной недостаточности. В 3 месяца получил курс пантогама в возрастных дозировках. Привит только БЦЖ-М в роддоме.

При поступлении в стационар состояние ребенка средней тяжести. Голова гидроцефальной формы, большой родничок $1,5 \times 1,5$ см, не выбухает. Менингеальной и грубой очаговой симптоматики не выявлено, однако отмечается симметричное негрубое повышение мышечного тонуса.

На ЭЭГ 08.08.2012 г. умеренные изменения ЭЭГ с наличием диффузной пароксизмальной активности.

По данным нейросонографии от 07.08.12 признаки наружной гидроцефалии.

В клиническом анализе крови при поступлении выявлена анемия 1 ст, лейкопения до $3,8 \times 10^9/\text{л}$, нейтропения. Обследование на респираторную группу вирусов, герпес 6 типа – отриц. В стационаре повторных судорог не было. Получал лечение: виферон 150000 x 2 раза в день, диакарб, аспаркам, пантогам.

В данном примере судорожный синдром не укладывается в понятие фебрильных судорог у ребенка с неблагоприятным преморбидным фоном (субфебрильная температура, неврологическая симптоматика, пароксизмальная активность на ЭЭГ), что требует дальнейшего тщательного клинико-функционального наблюдения за пациентом. Таким образом, данный пример демонстрирует нетипичное течение судорожного синдрома у ребенка раннего возраста с отягощенным преморбидным фоном. Наличие судорожного синдрома при остром инфекционном заболевании при субфебрильной температуре у ребенка раннего возраста с неблагоприятным преморбидным фоном требует дифференциальной диагностики с эпилепсией.

Клинический пример 3.

Больной М., 2 года, история болезни №37605, находился в ДГКБ №5 с 17.09.13. по 22.09.13. Провела в стационаре 5 койко-дней. Диагноз:

Основной: Внезапная экзантема. Осложнение: энцефалическая реакция с судорожным синдромом.

Ребенок поступил на 3-е сутки заболевания с жалобами на фебрильную лихорадку до 39,5°C с кратковременным эффектом на жаропонижающие средства, развитием приступа с потерей сознания, с последующими клоническими подергиваниями правой руки в течении 5 минут. Приступ купирован самостоятельно.

Анамнез жизни: на первом году наблюдалась неврологом с диагнозом Гипоксическое поражение ЦНС, синдром пирамидной недостаточности. В настоящее время состоит на учете у невролога в связи с задержкой речевого развития. Привита по возрасту. Аллергических реакций не отмечалось. Из перенесенных заболеваний: ОРВИ 1-2 раза в год.

При поступлении состояние ребенка тяжелое за счет симптомов интоксикации и неврологической симптоматики: температура 37,5°C, в сознании, вялая, быстро истощается. Кожа бледно-розовая, чистая, симптом «белого пятна» - 2 секунды. Катаральных явлений со стороны носоглотки нет. По внутренним

органам без особенностей. В неврологическом статусе: очаговой неврологической симптоматики нет, менингеальные симптомы: ригидность затылочных мышц – 2 пальца, симптом Кернига – положительный, симптом Брудзинского верхний и нижний – положительные. 17.09 проведена люмбальная пункция, в анализе ликвора цитоз 3/3, белок 0,2 г/л., сахар 3,2 ммоль/л. Из крови и ликвора выделена ДНК ВГ-6. Динамика клинического анализа крови представлена в таблице 8.

Таблица 8. Динамика клинического анализа крови у пациента М., 2 года, с острой ВГ-6 инфекцией.

Дата	Гемоглобин	Эритроциты	Тромбоциты	Лейкоциты	Палочкоядерные нейтрофилы	Сегментоядерные нейтрофилы	Эозинофилы	Лимфоциты	Моноциты	СОЭ
17.09	115	4,5	180	3,4	15	39	2	31	13	5
18.09	125	4,9	197	2,5	8	29	2	47	13	7
21.09	124	4,9	211	7,8	2	30	1	60	7	5

При НСГ от 18.09.13г. выявлены резидуальные изменения в виде расширения боковых желудочков до 17 мм.

Ребенок получал следующую терапию: зовиракс в/в в дозе 30 мг/кг/сут., цефтриаксон в/в в дозе 100мг/кг/сут., дегидратационную терапию, ноотропные препараты (пантогам из расчета 50 мг/кг/сут.).

При ЭЭГ исследовании на 4 день болезни выявлено наличие фокальных пароксизмальных проявлений в левой височной области на фоне диффузной дезорганизации биоэлектрической активности.

На фоне комплексной этиопатогенетической терапии состояние ребенка улучшилось: лихорадка купирована полностью к 18.09, очаговой неврологической симптоматики нет, менингеальные симптомы отрицательные. С 18.09 отмечается появление розеолезной сыпи на лице, верхней части туловища с дальнейшим распространением 19.09 по всему телу, к 21.09 сыпь полностью исчезла.

Ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение невролога.

Данный пример демонстрирует нетипичный для простых фебрильных судорог приступ на фоне острой ВГ-6 инфекции с развитием фокальных судорог, общемозговой и менингеальной симптоматики, лейкопенической и анемической реакции, фокальными изменениями на ЭЭГ.

Таким образом, в ходе проведенного исследования установлено, что фебрильные судороги в 81,4% случаев развиваются на фоне ОРИ, 38,2% ФС в структуре ОРИ связаны с острой ВГ-6 инфекцией. У 14,9% детей в группе ФС судороги расценивались как энцефалическая реакция в связи с несоответствием судорожного приступа критериям ФС, что требует более углубленного наблюдения за данными пациентами. У 63,4% детей имеются указания на неблагоприятное течение беременности и родов, что может служитьотягощающим фактором в развитии ФС.

3.3. Характеристика клинических проявлений судорожного синдрома при нейроинфекциях у детей

Судорожный синдром на фоне острых нейроинфекций диагностирован у 35 детей разных возрастных групп. 77% составили дети раннего возраста, из них 45,7% составили дети первого года жизни. При оценке нозологических форм выявлено незначительное преобладание бактериальных НИ над вирусными – 51,4% (n=18). Анализ этиологии нейроинфекций у наблюдаемых детей показал, что среди бактериальных гнойных менингитов развитие судорожного синдрома одинаково часто имело место как при гемофильной этиологии заболевания (ХИБ) – 6 случаев, так и при пневмококковых менингитах (ПМ) – 7 наблюдений. Среди

вирусных энцефалитов наиболее часто развитием судорог сопровождался герпетический энцефалит (ГЭ) – 11 наблюдений, реже диагностировали цитомегаловирусный энцефалит (ЦМВЭ). У 1 пациента этиология заболевания не была установлена. У большинства детей, как с бактериальными, так и вирусными нейроинфекциями (22 случая, или 59,5%) дебют судорожного синдрома имел место в первые 3 дня заболевания. В 17 (46%) из этих наблюдений судорожные приступы носили генерализованный характер и сочетались с нарушением сознания разной степени. Этиологическая структура острых нейроинфекций, манифестировавших судорожным синдромом в разных возрастных группах представлена в таблице 9.

Таблица 9. Этиологическая структура острых нейроинфекций, манифестировавших судорожным синдромом в разных возрастных группах (n=35)

Этиология	Возраст									
	0-6 мес.		6-12 мес.		1-3 года		3-5 лет		Старше 5 лет	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ГМ (n=6)	1	14,3	1	11,1	4	36,4	-	-	-	-
ПМ (n=7)	-	-	2	22,2	3	27,3	1	25,0	1	25,0
ММ (n=2)	-	-	1	11,1	1	9,1	-	-	-	-
М н/у (n=1)	1	14,3	-	-	-	-	-	-	-	-
СВМЭ (n=2)	2	28,6	-	-	-	-	-	-	-	-
ГЭ (n=11)	3	42,9	3	33,3	2	18,2	1	25,0	2	50,0
ЦМВЭ (n=2)	-	-	2	100	-	-	-	-	-	-
КЭ (n=3)	-	-	-	-	-	-	2	50,0	1	25,0
ВЗЭ (n=1)	-	-	-	-	1	9,1	-	-	-	-

Гемофильный менингит диагностирован у 6 пациентов, у 3 из них (50%) менингит носил вторичный характер на фоне острой гнойной ЛОР-патологии, что объясняет более поздние сроки поступления этих пациентов в стационар.

Во всех случаях судороги носили генерализованный тонико-клонический характер. Повторные судороги при поступлении в стационар выявлены у 40% пациентов ($n=2$) с вторичным ГМ. Длительность приступов у большинства детей не превышала 10 минут, у 1 ребенка судороги продолжались 20 минут.

У 3 детей (50%) при поступлении диагностирован отек головного мозга различной степени выраженности, у 2 из этих пациентов диагностирован вторичный менингит.

У детей первого года жизни менингеальные знаки не определялись, на первое место выступали такие симптомы, как резкое беспокойство, немотивированный крик, отказ от еды, выраженная вялость ребенка, выбухание большого родничка, общая гиперестезия, тогда как у детей более старшего возраста ведущим являлся менингеальный синдромокомплекс, включающий в себя общемозговую симптоматику и собственно менингеальные симптомы. У 3 детей (50%) имела место необильная мелкая геморрагическая сыпь.

При исследовании ликвора значения цитоза колебались от $2400 \times 10^9/\text{л}$ до $25780 \times 10^9/\text{л}$, а содержание белка от 0,4г/л до 3,7г/л. В клиническом анализе крови содержание лейкоцитов составило от $5,2 \times 10^9$ до $34,2 \times 10^9$, у всех детей – выраженный нейтрофилез со сдвигом влево (содержание п/я от 8 до 21%), у 77,8% детей ($n=7$) выявлена анемия 1-2 степени.

У 3-х детей диагностированы субдуральные скопления, у 1 из них с признаками объемного воздействия на мозг, которые потребовали нейрохирургического вмешательства с целью дренирования скоплений с дальнейшей положительной динамикой течения заболевания (рис. 4).

А



В



Рисунок 4. КТ пациента М., диагноз основной: Гемофильный менингит, тяжелое течение. Осложнение: Судорожный синдром. Двусторонние хронические субдуральные скопления. А - КТ головного мозга до хирургического вмешательства, В - КТ головного мозга после хирургического вмешательства.

Клиническая картина пневмококкового менингита характеризовалась остротой развития, выраженной интоксикацией и быстрым развитием отека

головного мозга. 80% детей поступили в первые трое суток заболевания и лишь 1 ребенок поступил на 6-е сутки заболевания. У всех детей заболевание сопровождалось развитием отека головного мозга вплоть до комы.

В отличие от гемофильного менингита, при пневмококковом менингите менингеальные симптомы во всех возрастных группах резко выражены, доскообразная ригидность затылочных мышц, менингеальная поза, симптом Кернига, симптом Брудзинского. У 2 пациентов при осмотре выявлена очаговая симптоматика в виде сходящегося косоглазия, гемипареза. Длительность пребывания в отделении реанимации составила от 2 до 6 дней.

Генерализованный характер судорог диагностирован у 2 детей (40%) продолжительностью от 3 до 10 минут. У 2 детей судороги носили фокальный характер, продолжительность приступов от 5 до 20 минут. Фокальные судорожные пароксизмы сохранялись у данных пациентов от 2 до 5 дней, требовали подбора плановой противосудорожной терапии. В дальнейшем у этих детей по данным КТ выявлено очаговое поражение вещества головного мозга, т.е. дети переносили пневмококковый менингоэнцефалит. У 1 ребенка отмечалась вторичная генерализация приступов.

Плеоцитоз при пневмококковом менингите носил нейтрофильный характер и составил от $1900 \times 10^9/\text{л}$ до $12854 \times 10^9/\text{л}$, количество белка колебалось от 0,6 до 4 г/л. В клиническом анализе крови у 2 детей выявлена лейкопения с содержанием лейкоцитов $3,5-4,2 \times 10^9$ с нейтрофилезом и сдвигом формулы влево, у остальных пациентов – лейкоцитоз, нейтрофилез, у всех детей анемия 1 – 2 степени.

При исследовании этиологической структуры вирусных энцефалитов выявлено преобладание герпесвирусной инфекции с поражением ЦНС, манифестировавшей судорожным синдромом. У 11 детей (64,7%) выявлен герпес ½ типа, у 2 детей (11,8%) установлен ЦМВ – энцефалит, у 1 ребенка (5,9%) имело место течение ветряночного энцефалита (ВВЗ) и у 3 детей диагностирован клещевой энцефалит.

Вышесказанное подтверждают следующие клинические примеры.

Клинический пример 4.

Пациент Ю., 7 лет история болезни №20293, находилась в ДГБ№5 с 10.05.2012 до 17.06 2012. Проведено в стационаре 38 койко-дней. Диагноз:

Основной: Герпетический менингоэнцефалит, тяжелое течение.
Осложнение: Судорожный синдром.

Из анамнеза заболевания известно, что больна с 09.05 – фебрильная лихорадка до 38,9° С, головная боль, боль в горле, ночью при Т 39,7°С фиксация взора, судороги мимической мускулатуры, клонические подергивания в конечностях. Врачом скорой помощи введено 4,0 мл реланиума, ребенок госпитализирован в отделение реанимации.

При поступлении. Состояние ребенка тяжелое за счет симптомов интоксикации и неврологической симптоматики: вялая, быстро истощается, засыпает, на вопросы отвечает односложно. Менингеальные симптомы отрицательные, со стороны ЧН без патологии, парезов, параличей нет. КТ головного мозга – патологии не выявлено. Для исключения острой нейроинфекции проведена люмбальная пункция, получен бесцветный прозрачный ликвор под высоким давлением, в анализе ликвора наблюдались следующие изменения (см. таблица 10).

Таблица 10. Характеристика ЦСЖ у пациента Ю., 7 лет, с герпетическим менингоэнцефалитом

Дата	Цитоз	Белок	Нейтро- филы	Лимфо- циты
10.05	13 $\times 10^9$ /л		3	10
11.05	70 $\times 10^9$ /л	0,3	37	33
28.05	29 $\times 10^9$ /л	0,9	20	9

Через сутки переведена на отделение, где вновь отмечались повторные фокальные судороги при температуре 39° С, купированы введением реланиума. В

анализе крови при поступлении нейтрофилез (сегментоядерные 88%), лейкоциты $8,8 \times 10^9/\text{л}$. Из ликвора методом ПЦР выделена ДНК герпеса 1-2 типа, из крови методом ИФА выявлены IgM + IgG к герпесу 1-2 типа, обследование на другие герпесвирусы, энтеровирусы отрицательные.

На основе клинико-лабораторных данных поставлен диагноз: герпетический менингоэнцефалит. Судорожный синдром. С поступления проводилась комплексная этиопатогенетическая терапия: зовиракс 30 мг/кг/сут., цефтриаксон 100мг/кг/сут., дексазон коротким курсом, дегидратационная терапия (диакарб, аспаркам), виферон 500000, нейрометаболическая терапия-актовегин №10 в/в, цитофлавин №5 в/в, пантогам, сосудистые препараты – кавинтон, противосудорожная терапия – депакин 20мг/кг/сут. На фоне проводимой терапии к 4 дню пребывания состояние улучшилось, лихорадка купирована, стала активнее, периодически жаловалась на головную боль. В неврологическом статусе определялась следующая симптоматика: девиация языка вправо, СХР с рук симметричные, с ног S>D, брюшные рефлексы справа живые, слева - быстро истощаются. Атаксии нет.

МРТ головного мозга 15.05 гиперинтенсивные корковые очаги в теменной и височной долях справа. Однако с 03.06 по 09.06 ухудшение состояния: лихорадка до 38-39С, резкая головная боль не купирующаяся анальгетиками, рвоты, психомоторное возбуждение на фоне головной боли. Проводилась инфузионная терапия, противовоспалительная терапия, валтрекс per os.

В анализе крови при выписке – без воспалительных изменений. ИФА крови герпес 1/2 типа IgM отриц., IgG положит. МРТ головного мозга от 05.06 картина перенесенного вирусного энцефалита с некоторой положительной динамикой по сравнению с предыдущим исследованием в виде уменьшения интенсивности отека и уменьшения локального масс-эффекта.

При выписке 17.06.2012г. в неврологическом статусе: ЧН – без патологии, тонус диффузно снижен без убедительной разницы сторон, глубокие рефлексы оживлены, патологических рефлексов нет, координаторные пробы выполняет

хорошо, менингеальные симптомы отсутствуют. В катамнезе на протяжении 1 года у ребенка судорог не повторялось, при ЭЭГ исследовании пароксизмальных форм активности не выявлено.

Таким образом, данный пример демонстрирует благоприятный исход тяжелого герпетического энцефалита при своевременной диагностике и раннем начале этиопатогенетической терапии.

Судороги наблюдались однократно у 19 пациентов, у 16 (45,7%) имело место повторное их развитие. Среди пациентов с повторными судорогами в остром периоде преобладали дети с герпетическим энцефалитом – 50% (n=8), также к данной группе относились 2 детей с пневмококковым менингоэнцефалитом, 2 детей с гемофильным менингоэнцефалитом, 2 пациента с клещевым энцефалитом и 2 новорожденных пациентов с менингоэнцефалитом, обусловленным стрептококком группы В.

При оценке характера судорог в зависимости от возраста при нейроинфекциях генерализованный характер судорог выявлен у 57,1% детей (n=20), причем в 39,9% случаев (n=14) у детей раннего возраста, фокальные судороги установлены у 14,3% детей раннего возраста (n=5) и у 5,7% детей дошкольного возраста (n=2), вторично-генерализованные судороги отмечались только в группе детей раннего возраста – 22,9% (n=8). Данные о характере судорог в зависимости от этиологии заболевания представлены в таблицах 11, 12.

Таблица 11. Характеристика судорог при бактериальных НИ (n=18)

Характер судорог	Этиология НИ										Всего	
	ГПМ		ГМ		ММ		М н/у		СВМЭ			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Генерализованные тонико- клонические судороги	4	33,3	6	50,0	1	8,3	-	-	1	8,3	12	66,7

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Фокальные судороги	1	33,3	-	-	-	-	1	33,3	1	33,3	3	16,7
Вторично-генерализованные судороги	2	66,7	-	-	1	33,3	-	-	-	-	3	16,7

Таблица 12. Характеристика судорог при вирусных НИ (n=17)

Характер судорог	Этиология НИ								Всего	
	ЦМВЭ		ГЭ		ВЗЭ		КЭ			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Генерализованные тонико- клонические	2	25	3	37,5	1	12,5	2	25	8	47,1
Фокальные судороги	-	-	3	75	-	-	1	25	4	23,5
Вторично- генерализованные судороги	-	-	5	100	-	-	-	-	5	29,4

При оценке характера судорог в зависимости от этиологии заболевания установлено, что в группе пациентов с герпетическим энцефалитом преобладают фокальные и вторично-генерализованные приступы – 17,7 и 29,4% соответственно.

Дальнейшее наблюдение за пациентами с судорожным синдромом на фоне нейроинфекций осуществлялось на протяжении 12-24 месяцев. Оценивались

следующие параметры: неврологический статус, характер судорожных проявлений, изменения при регистрации электроэнцефалограммы. Установлено, что у всех пациентов ($n=19$), у которых в остром периоде нейроинфекции имел место однократный генерализованный судорожный припадок, в дальнейшем судорожные состояния не наблюдались. На ЭЭГ очаговой, либо генерализованной эпилептиформной активности при повторном исследовании через 3 месяца также выявлено не было.

У 7 пациентов из 16 (43,8%), у которых в остром периоде заболевания наблюдались повторные судорожные приступы в дальнейшем наблюдались различные формы пароксизмальных расстройств: у 1 ребенка наблюдалось прогрессирующее течение клещевого энцефалита со сформировавшейся кожевниковской эпилепсией. У 4 детей, перенесших герпетический энцефалит, сформировалась симптоматическая эпилепсия, у 2 детей при отсутствии судорог имели место эпилептиформные изменения на электроэнцефалограмме. Пациенты с эпилептиформной активностью на ЭЭГ были направлены на 2-х часовой видео-ЭЭГ мониторинг с депривацией сна, что позволило в 2 случаях уточнить характер расстройств биоэлектрической активности.

Таким образом, судорожный синдром на фоне острой НИ в 77,1% случаев ($n=27$) выявлен у детей раннего возраста, из них 45,7% детей ($n=16$) - первого года жизни. В 40% ($n=14$) случаев основной этиологический агент – группа герпесвирусов, из них 31,4% ($n=11$) - вирусы герпеса 1,2 типа. Дебют судорожного синдрома при нейроинфекциях возникал в первые 3 дня заболевания в 74, 3% случаев ($n=26$). В 57,1% ($n=20$) случаев судороги носили генерализованный характер.

3.4. Клинические проявления эпилепсии, манифестировавшей на фоне острой инфекционной патологии

С установленным диагнозом эпилепсии наблюдались 15 детей, госпитализированных с различными инфекционными заболеваниями. Из них 7 (46,7%) пациентов имели диагноз симптоматической эпилепсии при поступлении, у 8 (53,3%) пациентов диагноз эпилепсии был установлен впервые. Диагноз устанавливался в соответствии с рекомендациями Международной противэпилептической лиги (1989) при развитии впервые в жизни повторных (не менее 2-х) эпилептических приступов, не спровоцированных какой-либо непосредственной причиной. Диагноз выставлялся, в частности, если наблюдалось несоответствие критериям фебрильных судорог, приведенным выше, возможности исключения текущего нейроинфекционного процесса или в случае, если ранее была диагностирована эпилепсия. В 73% (n=11) случаев судорожный приступ развился на фоне течения ОРИ, в 20% (n=3) имело место течение ОКИ, у 1 ребенка на момент поступления диагностирована ветряная оспа.

Среди пациентов с эпилепсией преобладали дети в возрасте до 1 года – 60% (n=9). У 7 пациентов в возрасте до 1 года (77,8%) в анамнезе имелся установленный диагноз симптоматической эпилепсии на фоне грубого органического поражения ЦНС с нарушением психомоторного и речевого развития. На момент поступления у всех пациентов отмечалась ремиссия эпилептических приступов от 4 до 6 месяцев. Все пациенты получали плановую противосудорожную терапию. У 2 пациентов в возрасте до 1 года имел место дебют доброкачественной парциальной эпилепсии младенчества (синдром Ватанабэ). Четыре ребенка с установленным впоследствии диагнозом эпилепсии первично поступили в стационар с диагнозом фебрильных судорог. Подробный сбор анамнеза позволил выявить у них симптомы, не соответствующие критериям диагностики фебрильных судорог, причем некоторые имели в своей клинической

картине по 2 таких симптома и более. У всех отсутствовал главный диагностический критерий – фебрильная лихорадка: у 3 температура была субфебрильной в пределах 37,3 - 37,6°C, у 1 судороги развились на фоне нормальной температуры и лишь в анамнезе имелось указание на переносимое накануне ОРЗ. Двум пациентам при поступлении исполнилось 8 и 11 лет. У 3 больных по данным анамнеза имелись указания на очаговый характер приступов либо адверсию головы и глазных яблок. Катамнестически у 3 детей (20%) с установленной эпилепсией первые приступы соответствовали вышеприведенным критериям диагностики фебрильных судорог, вследствие чего им не проводилось дополнительное неврологическое обследование и наблюдение. Этот факт подчеркивает настоятельную необходимость сохранения эпилептической настороженности в отношении детей с фебрильными судорогами и непременно проведения дальнейшего неврологического мониторинга.

С подозрением на развившуюся острую нейроинфекцию поступили 5 пациентов с эпилептическими приступами. Диагноз был исключен по результатам подробного клинико-лабораторного (в первую очередь, ликворологического) и соответствующего лучевого обследования. У 4 пациентов в диагнозе направившего учреждения значилось: «острая респираторная инфекция, состояние после судорог». В остром периоде инфекционного заболевания у 10 (66,7%) пациентов приступ был однократным, либо же повторялся в первый день болезни, у 5 (33,3%) - наблюдались повторные приступы в первые 4 суток болезни, что потребовало подбора противосудорожной терапии. В катамнезе у 1 ребенка сохранялись генерализованные эпилептические приступы, провоцируемые лихорадкой, на протяжении 2 лет наблюдения, еще у 3 детей в катамнезе имели место как провоцируемые лихорадкой, так и афебрильные пароксизмы. По характеру пароксизмов преобладали генерализованные тонико-клонические судороги: 9 (60%) наблюдений, у 5 пациентов (33,3%) судороги носили фокальный характер, вторично-генерализованные судорожные приступы выявлены у 1 пациента (6,7%).

Анализ данных лучевых исследований (нейросонография или компьютерная томография головного мозга всем детям, магнитно-резонансная томография в 7 случаях) выявил различные нейроструктурные изменения у 11 (73,3%) больных: резидуально-атрофические изменения (рис. 5), смешанная гидроцефалия, микроцефалия. У 4 пациентов данные томографии были в пределах нормы.

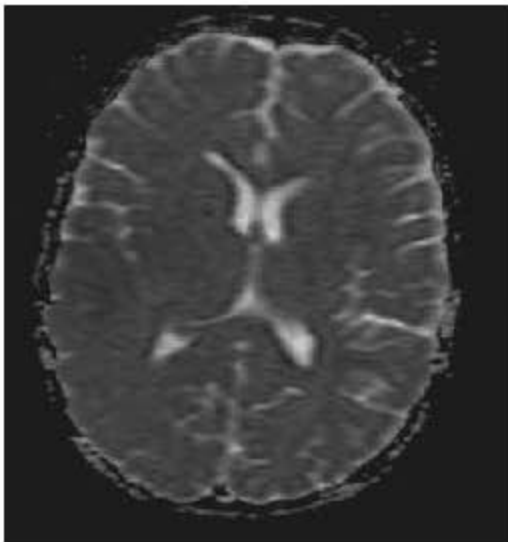


Рисунок 5. Смешанные резидуально-атрофические изменения на МРТ у пациента В., 6 лет с установленной эпилепсией.

Таким образом, в ходе проведенного исследования установлено, что эпилепсия, манифестировавшая на фоне острого инфекционного заболевания выявлена в 53,3% случаев, из них в 73% на фоне течения ОРИ. По характеру пароксизмов преобладали генерализованные тонико-клонические приступы – 60%, однако по сравнению с другими группами чаще имели место фокальные приступы: у пациентов с ФС в 3,1%, при острых НИ в 20%, тогда как у пациентов с эпилепсией в 33,3% случаев.

Глава 4. ХАРАКТЕРИСТИКА БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И МОЗГОСПЕЦИФИЧЕСКИХ БЕЛКОВ ПРИ СУДОРОЖНОМ СИНДРОМЕ У ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

4.1. Особенности биоэлектрической активности головного мозга у детей с судорожным синдромом

4.1.1. Характеристика биоэлектрической активности у детей с фебрильными судорогами

ЭЭГ анализ проведен у 161 пациента, поступившего в стационар с фебрильными судорогами, в период через 1-7 дней после приступа. В этот период заболевания у всех пациентов в ЭЭГ выявлялись диффузные изменения ритмики в виде нерегулярности и нарушения пространственного распределения основного ритма, увеличение доли медленных волн в спектре ЭЭГ, регистрации всплеск медленноволновой активности. Обращали на себя внимание неустойчивость электроэнцефалографических показателей: нестабильность частоты доминирующей активности, неустойчивость амплитуды ритмов. Реже выявлялись признаки ирритации коры в виде диффузно регистрирующихся острых волн. У 21,7% больных (n=35) выявлялись всплески в покое и при функциональных нагрузках с постепенным уменьшением их выраженности.

Углубленный визуальный анализ ЭЭГ у пациентов с фебрильными судорогами позволил выделить 3 варианта характерных ЭЭГ-паттернов. При 1-м варианте, отмеченном в 54,1% наблюдениях (n=87) выявлялась легкая диффузная дезорганизация биоэлектрической активности головного мозга. Изменения ЭЭГ у

этих пациентов, как правило, были представлены частичной редукцией основного ритма, субдоминированием полиморфной медленной активности, без признаков асимметрии и пароксизмальных проявлений (рис. 6).

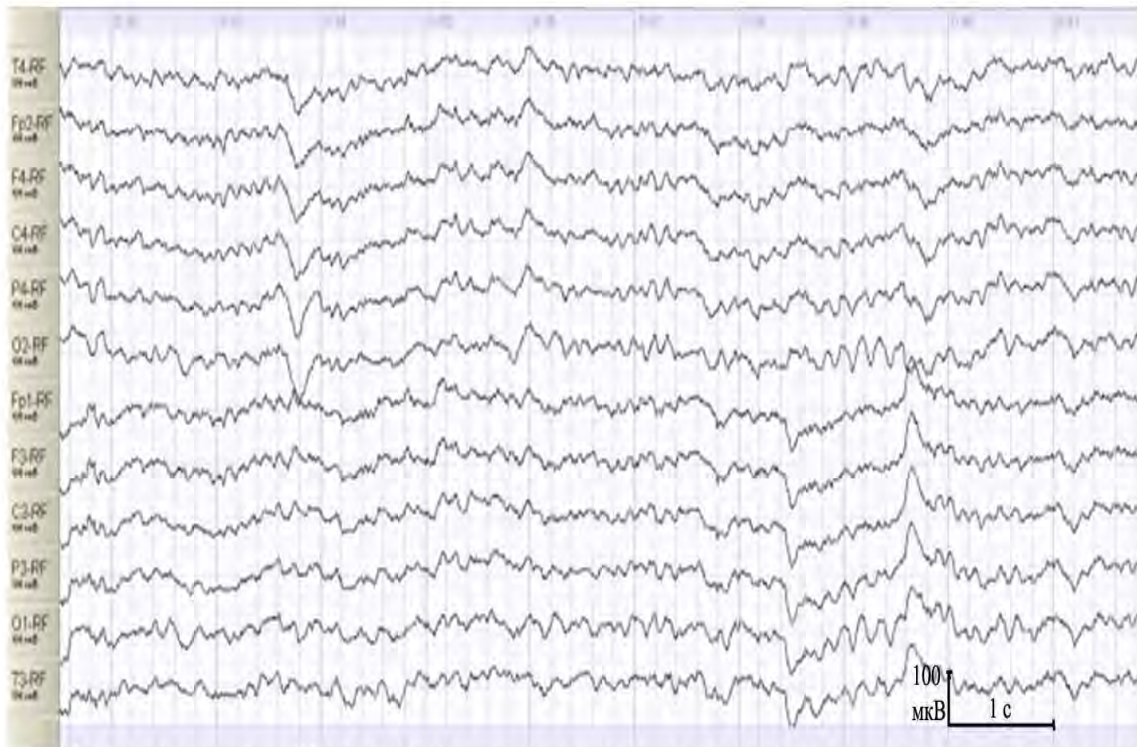


Рисунок 6. Частичная редукция основного ритма, субдоминирование полиморфной медленной активности у ребенка В., 1 г, 8 м. с фебрильными судорогами на фоне острой респираторной инфекции.

При 2-м варианте, имевшем место в 42,2% наблюдениях (n=68), определялась умеренная дезорганизация биоэлектрической активности головного мозга с преобладанием медленно-волновой синхронизации. На ЭЭГ отмечалось доминирование полиморфной медленной активности при плохой выраженности основного ритма с редкими билатерально синхронными вспышками медленно-волновой активности (рис. 7).

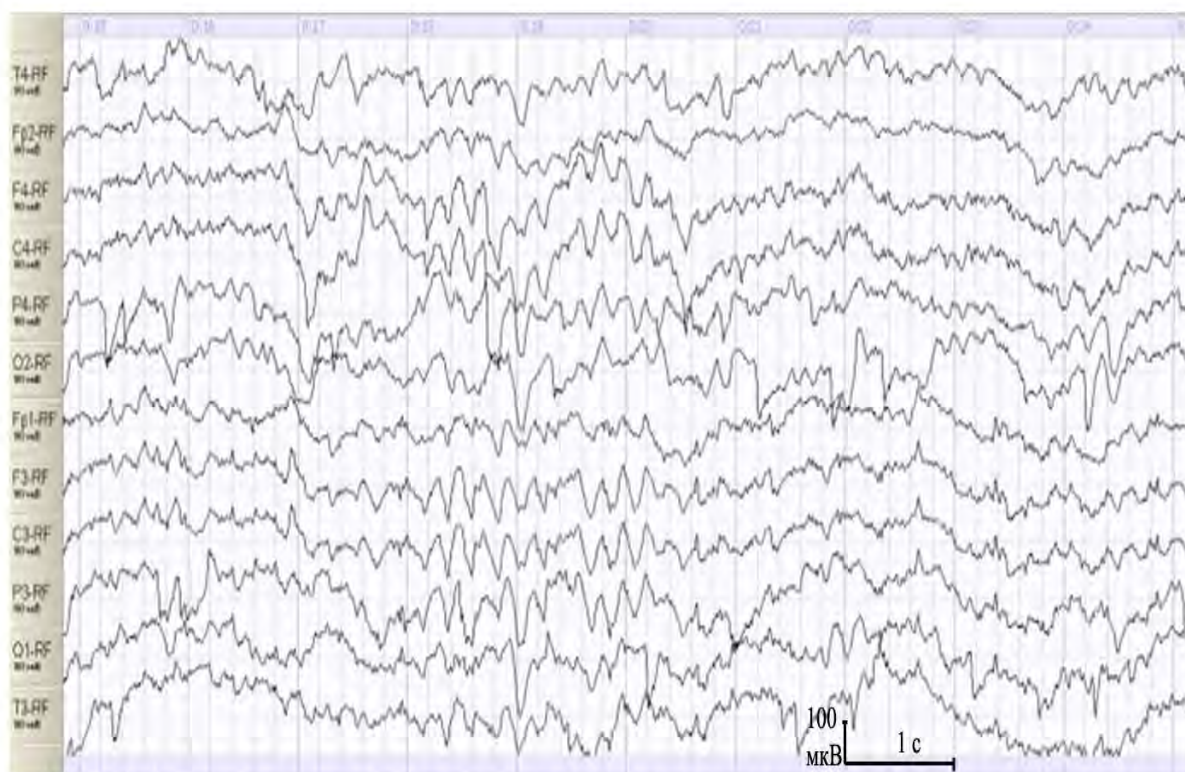


Рис 7. Редукция основного ритма, наличие медленно-волновых всплесков на фоне доминирования полиморфной медленной активности у ребенка Г., 1 г., 6 м. с фебрильными судорогами на фоне острой респираторной инфекции.

При 3-м варианте, отмеченном в 3,7% случаях (n=6), преобладала выраженная дезорганизация биоэлектрической активности головного мозга с пароксизмальными ирритативно-очаговыми изменениями. На ЭЭГ выявлялись эпизодические, преимущественно корковые, ирритативные проявления на фоне полиморфной медленной активности с выраженной редукцией основного ритма. Очаговые ЭЭГ компоненты были представлены асимметрично в виде одиночных диффузных острых волн, редких медленно-волновых всплесков (рис. 8).

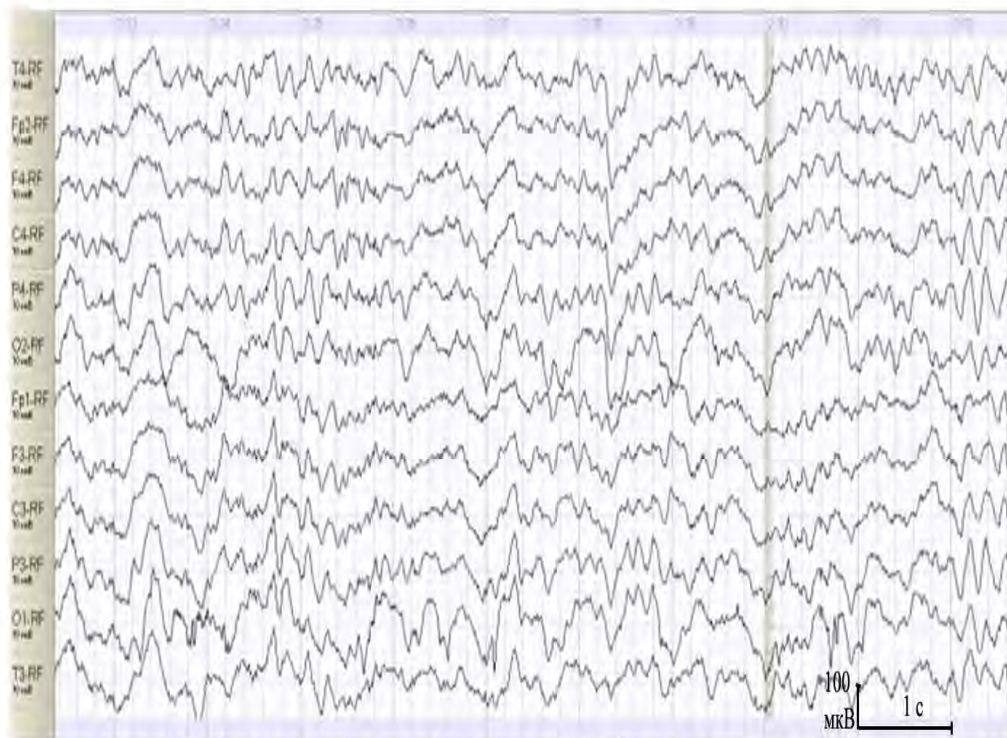


Рис 8. Доминирование полиморфной медленной активности с асимметрично представленными острыми волнами и очаговыми медленноволновыми вспышками ребенка Д., 1 г. 2 м. с фебрильными судорогами на фоне кишечной ротавирусной инфекции.

В целом, ЭЭГ больных отличались нестойкостью изменений и быстрой положительной динамикой, однако, в 56% случаев без достижения нормальных ЭЭГ-параметров через 7 дней после развития фебрильных судорог. Отсутствие нормализации показателей, вероятнее всего, было обусловлено преморбидными изменениями биоэлектрической активности мозга у этих пациентов.

У 3,7% детей ($n=6$), перенесших фебрильные судороги, в отдаленном периоде был установлен диагноз эпилепсии. Неблагоприятное прогностическое значение имела длительность сохранения нарушений ЭЭГ более 7 дней, когда на фоне диффузных изменений регистрировалась пароксизмальная активность в виде диффузных острых волн, генерализованных вспышек гиперсинхронной тета- и дельта-ритмики. Отмечалась выраженная реакция на гипервентиляцию с замедлением частоты и увеличением амплитуды ритмики. Отмечались локальные акценты в виде асимметричных острых волн и заостренных вспышек (рис. 9).

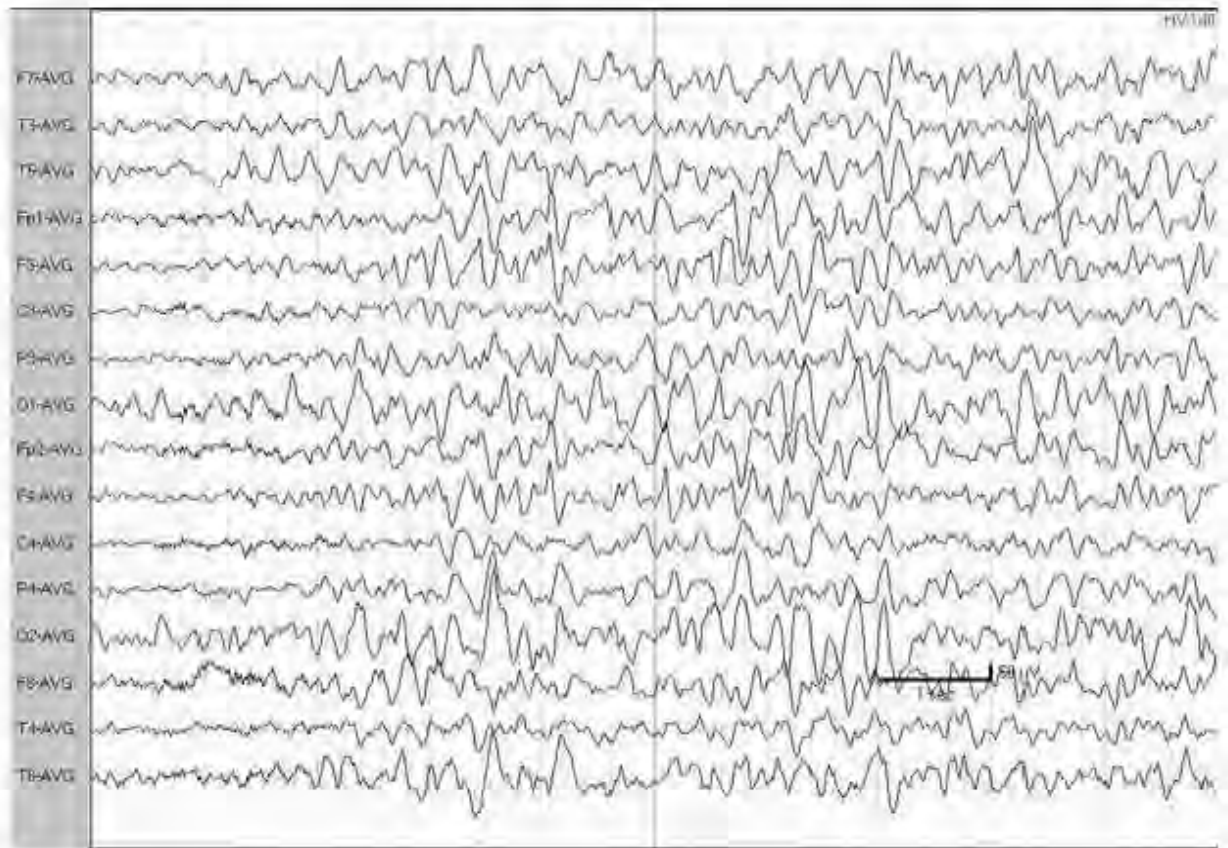


Рисунок 9. Выраженная гипервентиляционная реакция ЭЭГ у пациента Г., 5 лет, перенесшего фебрильные судороги. Острые волны и островолновые вспышки с акцентом в левой лобной и левой височно-затылочной областях.

4.1.2. Характеристика биоэлектрической активности у детей с нейроинфекциями

При применении функциональных методов обследования в остром периоде нейроинфекций были выявлены 2 различных варианта электроэнцефалографических изменений: 1-й вариант – диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга с замедлением частоты основного ритма; 2-й вариант – очаговая медленно-волновая и пароксизмальная активность.

При 1-м варианте на ЭЭГ на фоне дезорганизации биоэлектрической активности отмечалось значительное замедление основного ритма с периодическими генерализованными пароксизмальными проявлениями в виде медленно-волновой активности, комплексов пик-медленная волна, острых волн, преобладающих по амплитуде над фоновой ЭЭГ. Генерализованность этих изменений была обусловлена выраженной внутричерепной гипертензией и преобладанием общемозгового синдрома над очаговыми изменениями в мозге (рис.10)

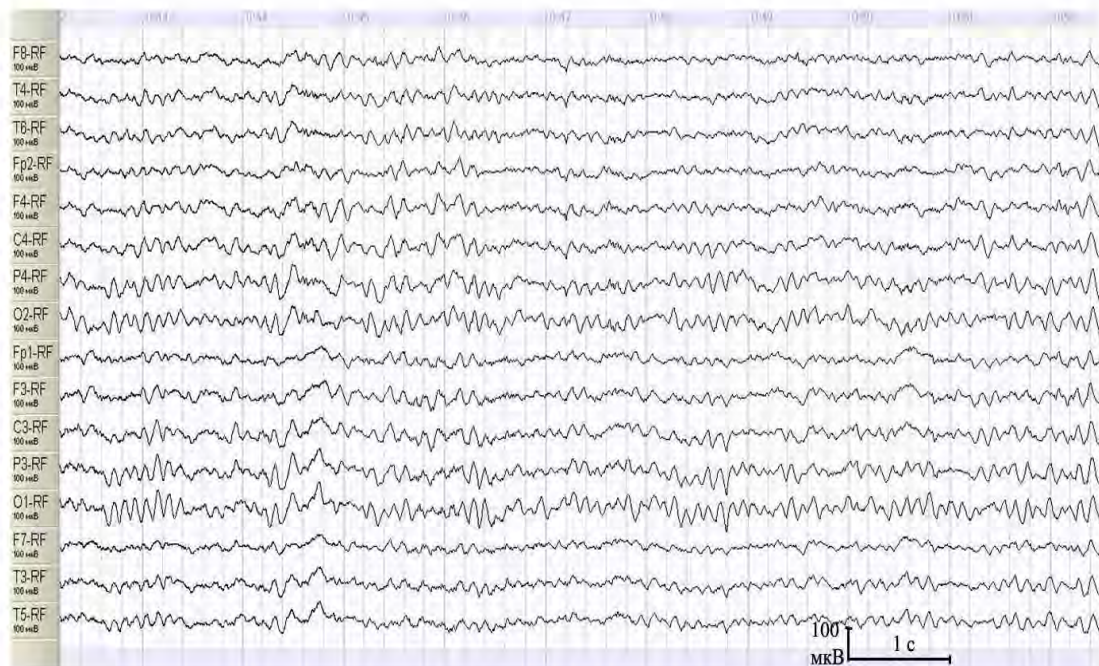


Рис.10. Наличие генерализованных пароксизмов медленно-волновой активности, редуцированных комплексов «пик-медленная волна» у пациента Д., 2 г, 3 м. на фоне бактериального менингита гемофильной этиологии.

При 2-м варианте преобладала асимметричная и очаговая эпилептиформная активность, которая регистрировалась на фоне значимой диффузной дезорганизации ЭЭГ и была представлена группами острых волн и спайков, пароксизмами медленной активности, комплексами «пик-медленная волна» (рис. 11). Наличие подобных изменений у больных с нейроинфекций указывало на возможно очаговое поражение вещества головного мозга и служило основанием

для пролонгированного ЭЭГ мониторинга и исключения симптоматической эпилепсии.

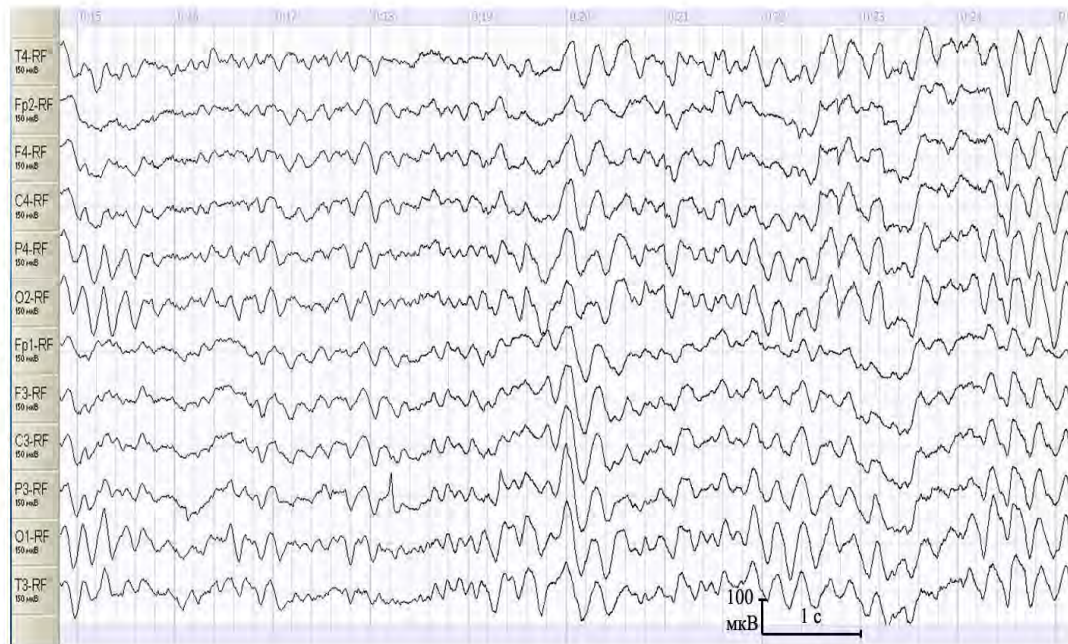


Рис. 11. Продолженная медленноволновая активность с очаговыми пароксизмальными проявлениями в виде острых волн, пароксизмов медленной активности у ребенка К., 1,2 лет на фоне герпетического энцефалита.

В ходе исследования выявлено, что у детей с герпетическим энцефалитом данные исследований биоэлектрической активности в значительной степени зависели от возраста заболевших. Диффузные изменения ЭЭГ в ранней стадии заболевания выявлялись у 100% пациентов и характеризовались доминированием медленноволновой ритмической активности тета- и дельта-диапазонах, на фоне которой определялись отдельные группы среднеамплитудных альфа-волн. У 2 пациентов диффузные изменения расценивались как умеренные. У остальных 9 пациентов с герпетическим энцефалитом выявлялись выраженные нарушения ЭЭГ в виде доминирования по всем отведениям медленноволновой (1-3 кол/с) активности в сочетании с тета-волнами и нерегулярными острыми волнами. Данные спектрального анализа представлены в таблице 13.

Таблица 13. Усредненные по отведениям спектральные показатели ЭЭГ у детей старше 1 года с герпетическим энцефалитом.

Частотные диапазоны	Относительная мощность%	
	Слева	Справа
дельта	64,9±8,6	51,0±6,3
тета	17,2±2,6	24,5±3,5
альфа	9,5±1,9	14,2±2,4
бета-1	5,3±0,9	6,1±1,0
бета-2	3,1±0,6	4,2±0,7

В ходе проведенного исследования выявлено, что снижение относительной мощности альфа-диапазона спектра ЭЭГ происходило в основном за счет увеличения мощности медленноволновых дельта-колебаний. Эффективная полоса спектра составляла в среднем 9,5 Гц. В ответ на фотостимуляцию реакция блокирования не наблюдалась, у 6 пациентов стимуляция вызывала появление "парадоксальной" реакции в виде вспышек генерализованной высокоамплитудной медленноволновой дельта-активности. Очаговые изменения при визуальном анализе ЭЭГ обнаруживались у 4 пациентов и носили характер типичных для герпетического энцефалита периодических пароксизмальных комплексов. Комплексы представляли разряды типа "острая-медленная волна", отличавшиеся высокой стереотипностью и периодичностью возникновения. Интервал между разрядами составлял от 1,5 до 4 секунд. Локализация периодических пароксизмальных комплексов совпадала с клиническими данными о стороне наибольшего поражения пациента.

У 8 пациентов, поступивших в стационар в ранней стадии герпетического энцефалита и получавших этиотропную терапию (ацикловир) с момента поступления, происходил постепенный медленный регресс неврологической клинической симптоматики, появление волн и вспышек в частотном диапазоне основного доминирующего ритма, причем процесс начинался с менее пораженного полушария. Стабилизация корковой ритмики наблюдалась нередко уже к моменту выписки пациента из стационара.

Вышесказанное подтверждают следующие клинические примеры.

Клинический пример 1.

Больной Ф., 12 лет, история болезни №5086. Находился в стационаре с 09.03.2012 по 09.04.2012 г. Провел в стационаре 30 койко-дней. Диагноз основной: Герпетический энцефалит, среднетяжелое течение. Заболел остро: на фоне полного здоровья пожаловался на головокружение, затем потерял равновесие, упал, развился первично-генерализованный судорожный припадок, были рвоты. В тот же день поступил в отделение реанимации с высокой температурой, судорожно-коматозным синдромом, который сохранялся 2 суток. Неврологически определены умеренно выраженная пирамидная и экстрапирамидная симптоматика.

В ЭЭГ от 10.03.2012 г. на фоне высокоамплитудной аритмической медленноволновой дельта-активности в левых височно-лобных отведениях регистрировались пароксизмальные разряды комплексов "пик-медленная волна", возникающие периодически через интервалы времени длительностью 2-2,5 секунды, комплексы отличались высокой повторяемостью и стереотипностью, характерные для энцефалита герпетической этиологии (рис. 12).

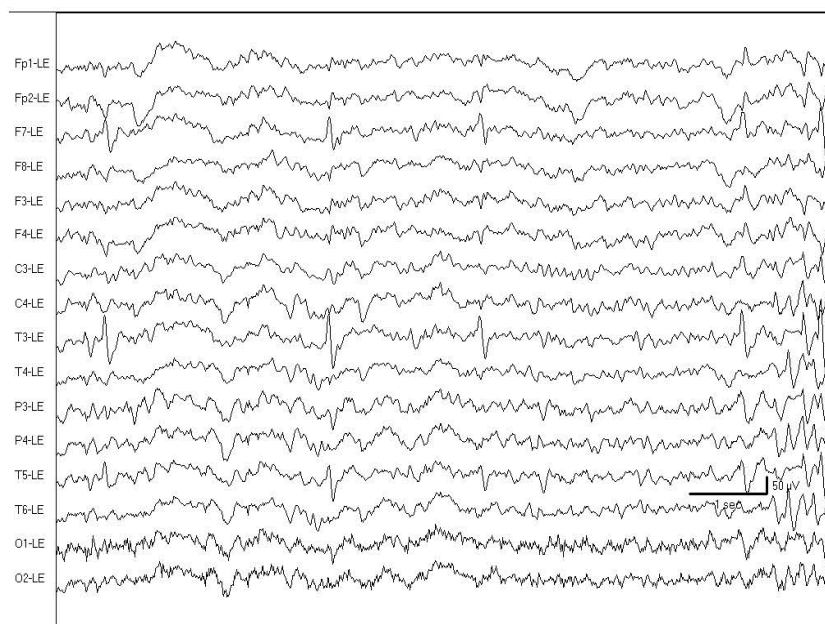


Рисунок 12. ЭЭГ больного Ф., 12 лет. Периодические комплексы острая-медленная волна.

Диагноз энцефалита герпетической этиологии был подтвержден при вирусологическом исследовании. Ребенок с первых суток поступления в стационар помимо традиционной терапии получал виролекс (ацикловир) в дозе 10 мг/кг через каждые 8 часов внутривенно капельно курсом 10 суток. На 7 день болезни в ЭЭГ на фоне доминирующей мономорфной медленноволновой активности 2-3 колеб/с регистрировалось появление в лобных отведениях высокочастотной активности бета-диапазона, что отражалось в данных спектрального анализа. Отмечалось восстановление общей неспецифической реакции на ноцицептивные и звуковые раздражения в виде экзальтации биоэлектрической активности. Появление этих нейрофизиологических признаков сопровождалось восстановлением элементов сознания пациента.

Через 1 месяц в удовлетворительном состоянии с минимальной очаговой симптоматикой пациент был выписан из стационара. В течение 6 месяцев отмечался церебрастенический синдром: утомляемость, умеренные головные боли в конце дня. Неврологически определялся легкий тремор пальцев рук, динамическая атаксия. В дальнейшем состояние ребенка продолжало оставаться стабильно удовлетворительным, медикаментозной терапии не получал, чувствовал себя хорошо, очаговой неврологической симптоматики не выявлялось. В ЭЭГ без очаговых и эпилептиформных проявлений.

Таким образом, представленное наблюдение подтверждает, что своевременная постановка диагноза герпетического энцефалита с учетом данных ЭЭГ и своевременное назначение этиотропного препарата ацикловир способствовали благоприятному исходу заболевания с выздоровлением пациента, предотвращению развития симптоматической эпилепсии.

4.1.3. Характеристика биоэлектрической активности у детей с эпилепсией, манифестировавшей на фоне инфекционного заболевания

ЭЭГ исследование с диагнозом эпилепсия проведено 15 детям. На ЭЭГ у 47% пациентов на фоне различной степени выраженности диффузно-очаговых изменений биоэлектрической активности нейронов регистрировалась эпилептиформная активность (рис. 13).

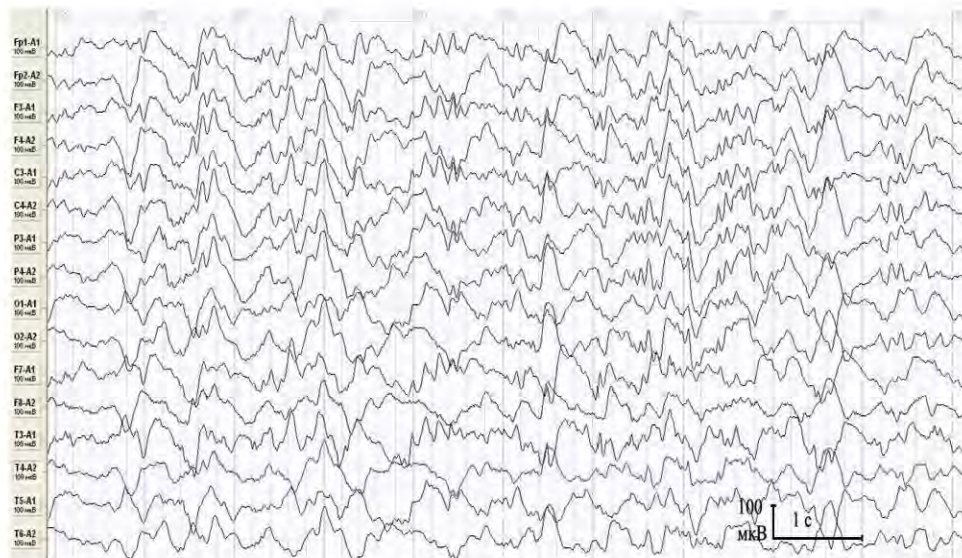


Рисунок 13. Доминирование медленноволновой и очаговой эпилептиформной активности с пиками и комплексами «пик-медленная волна» у ребенка К., 4 л. с вторично-генерализованными эпилептическими приступами, развившимися на фоне острой респираторной инфекции.

Проявления эпилептиформной активности в этой группе больных были более стабильны и отличались большей амплитудой. На фоне проводимой противоэпилептической терапии указанные изменения полностью купировались у 9 больных, у 6 - они регрессировали по частотной и амплитудной характеристикам.

В этой группе у 2 детей в возрасте от 1 года до 7 лет, поступивших в стационар в разгаре течения острой респираторной инфекции, течение

заболевания было весьма тяжелым. Наблюдалось углубление расстройств сознания до сопора и комы, эпилептические припадки с переходом в эпилептический статус с формированием в дальнейшем симптоматической эпилепсии. В ЭЭГ выявлялись выраженные диффузные изменения в виде нерегулярности основного ритма, доминирования по всем отведениям генерализованной медленноволновой активности тета- и дельта-диапазонов. На этом фоне у пациентов выявлялась умеренно выраженная межполушарная асимметрия медленноволновой ритмики с формированием очаговых функциональных изменений.

Клинический пример 2.

Пациентка Г., 5 лет, история болезни №34052, находилась в стационаре с 16.11.2011 по 06.12.2011. Проведено в стационаре 20 койко-дней. Диагноз основной: Острая респираторная инфекция, тяжелое течение. Осложнение: Острая внебольничная правосторонняя очаговая пневмония. ДН 1-2 степени. Сопутствующий: Симптоматическая эпилепсия. Состояние после эпилептического статуса. Заболела остро: внезапно на фоне относительного благополучия пожаловалась на головную боль, слабость в конечностях, одышку, температура тела 39°C. В течение 3 суток головные боли сохранялись, сопровождались рвотами. На 3 день заболевания впервые в жизни отмечалось несколько эпилептических припадков по типу первично-генерализованных. В стационар поступила после эпилептического приступа в тяжелом состоянии: психомоторное возбуждение, учащение эпилептических припадков с переходом в эпилептический статус, прогрессирующее расстройство сознания до состояния комы (8 баллов по шкале Глазго). В ЭЭГ доминировала полиритмическая активность с преобладанием медленноволновой активности: колебаний тета- и дельта-диапазона. На этом фоне регистрировались очаговые пароксизмальные изменения: острые волны и комплексы “пик-медленная волна” в левом полушарии. При спектральном анализе ЭЭГ выявлялись доминирующие частотные пики в тета- и дельта-диапазонах спектра ЭЭГ. Больная получала

барбитураты, что отражалось в ЭЭГ в виде усиления мощности высокочастотных компонентов 22-23/с. Однако низкая амплитуда этой активности, значительное количество медленных волн не позволяли при визуальном анализе четко локализовать очаг преимущественного поражения. При анализе бета-2-диапазона спектра ЭЭГ выявлялась асимметрия его относительной мощности со снижением в левом полушарии (рис. 14).

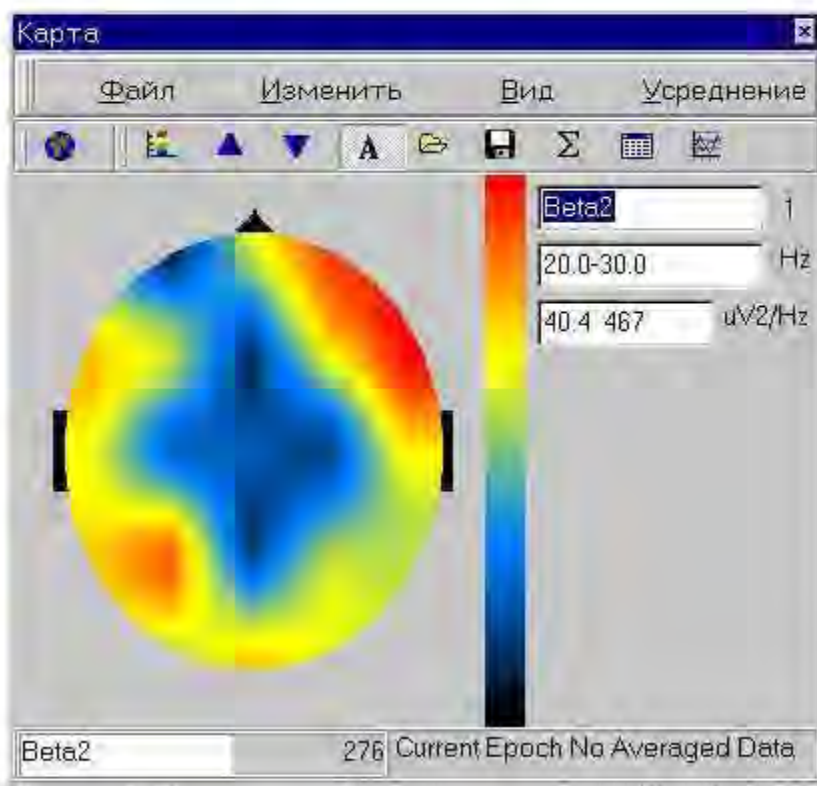


Рисунок 14. Картирование пространственного распределения мощности бета-2-диапазона спектра ЭЭГ больной Г., 7 лет

На 7-й день болезни в ЭЭГ доминировала постоянная медленноволновая высокоамплитудная (200-250 мкВ) дельта-активность. Усредненная по отведениям относительная мощность дельта-ритма 75,2%. Эффективная полоса спектра 2,9 Гц. Реактивность ЭЭГ отсутствовала. Пациентке проводился комплекс мероприятий интенсивной терапии. В анамнезе на протяжении года на ЭЭГ выявлялась стойкая дезорганизация корковой ритмики с эпилептиформными разрядами в левой височной области, частичное восстановление элементов

физиологического альфа-ритма в виде отдельных групп волн происходило в правом полушарии и не отмечалось в левом височном отведении (рис. 15).

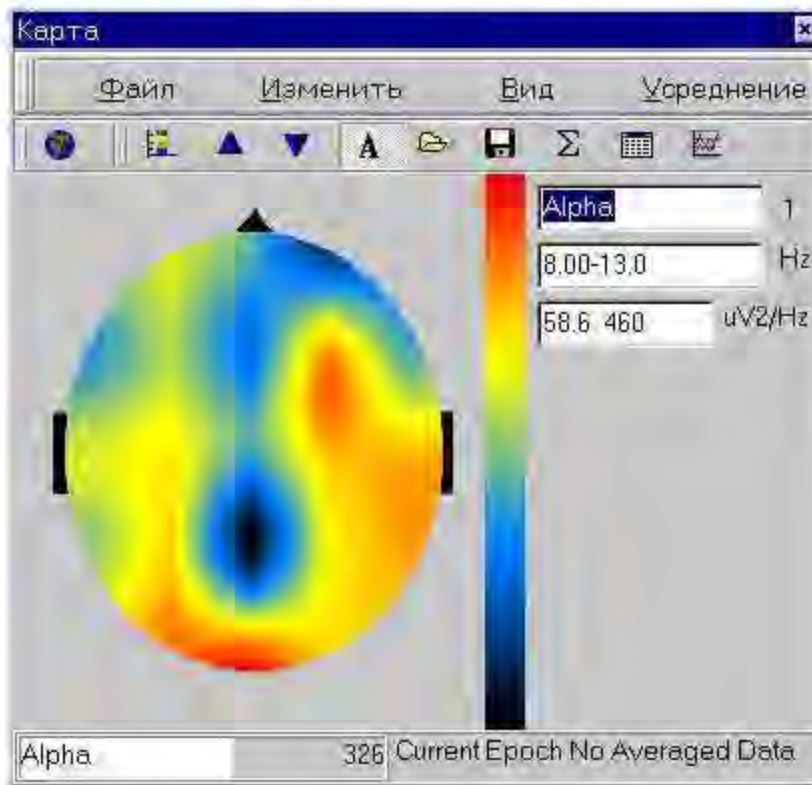


Рисунок 15. Картирование пространственного распределения мощности альфа-диапазона спектра ЭЭГ больной Г., 7 лет

В приведенном примере значительная выраженность медленноволновой активности - диффузных изменений ЭЭГ в первые дни заболевания не позволяла при визуальном анализе обнаружить четкие очаговые изменения. Картирование мощности бета-2-диапазона спектра ЭЭГ выявило преимущественное поражение в височных и теменных долях левого полушария, где выявлялось более чем двукратное снижение мощности этого диапазона по сравнению с противоположным полушарием. Локализация очага эпилептической активности подтвердилась в дальнейшем специфической картиной приступов с унилатеральным началом.

У большинства пациентов (80%) с инфекциями различной этиологии по мере выздоровления отмечалась постепенная нормализация показателей ЭЭГ: наблюдалось уменьшение мощности медленноволновых составляющих спектра, происходило восстановление элементов возрастной физиологической ритмики.

Однако, и к моменту клинического выздоровления лишь у 25% больных ЭЭГ соответствовала возрастной норме. У остальных больных выявлялись диффузные изменения различной степени выраженности: легкие у 20%, умеренные у 40%, выраженные у 15% больных.

Таким образом, у детей с судорожным синдромом на фоне инфекционных заболеваний выявлено 6 вариантов электрофункциональных особенностей биоэлектрической активности, проявляющихся изменением основных параметров фоновой активности на ЭЭГ и очаговыми изменениями, зависящими от возраста пациентов, этиологии, нозологии заболевания и тяжести его течения. Из 3-х типов ЭЭГ картины при ФС наиболее легкие изменения (1 вариант) обусловлены дезорганизацией основного ритма, частичного замещения его медленной активностью с сохранением обычного паттерна. 2-ой вариант представлен умеренными изменениями с редукцией основного ритма, замещения его медленноволновой активностью, наличием билатерально синхронных вспышек без асимметрии и очаговых проявлений. Наиболее значимые изменения при ФС (3-й вариант) характеризовались ирритативно-очаговыми изменениями на фоне доминирования медленноволновой активности с редукцией основного ритма. При нейроинфекциях с судорожным синдромом типопределяющими ЭЭГ паттерн являлись пароксизмальные и эпилептиформные проявления, носящие в первом варианте генерализованный, а во-втором, - асимметрично-очаговый характер. При установленном диагнозе эпилепсия у инфекционных больных проявления очаговой и генерализованной эпилептиформной активности были более стабильны и отличались большей амплитудой.

4.2. Характеристика сенсibilизации лимфоцитов к мозгоспецифическим белкам у детей с судорожным синдромом при инфекционных заболеваниях

В результате определения уровня сенсibilизации лимфоцитов к мозгоспецифическим белкам у обследованных пациентов по данным анализов крови, взятых при поступлении пациентов в стационар, по всем группам заболеваний (острые респираторные вирусные инфекции, острые кишечные инфекции, нейроинфекции) наблюдалось одинаковую сенсibilизацию к белкам S100, общего белка миелина и галактоцереброзида C1 (таблица 14).

Таблица 14. Показатели сенсibilизации лимфоцитов к мозгоспецифическим белкам у детей с инфекционными заболеваниями в зависимости от нозологических форм

Нозология	Белки		
	S100 (ИА)	ОБМ (ИА)	ГЦ C1 (ИА)
ОРВИ(n=19)	0,70±0,01	0,77±0,02	0,78±0,02
ОКИ (n=6)	0,72±0,02	0,76±0,03	0,75±0,04
НИ (n=10)	0,84±0,08	0,77±0,03	0,84±0,05

В ходе проведенного исследования выявлено, что колебания содержания сенсibilизированных лимфоцитов к белку S100 составляет от 0,62 ед. до 1,32 ед., с максимальными показателями в группе пациентов с нейроинфекций, однако степени достоверности данное отличие не достигло. При распределении группы по характеру судорожного синдрома каких-либо корреляций между уровнем сенсibilизации лимфоцитов к мозгоспецифическим белкам и выраженностью судорог также обнаружить не удалось. Степень сенсibilизации лимфоцитов к общему белку миелина было одинаковым у всех пациентов со всеми типами инфекционного процесса.

Уровень сенсibilизации лимфоцитов к галактоцереброзиду С1 был наибольшим у пациентов с нейроинфекционным процессом, у детей с кишечными и респираторными заболеваниями он практически не отличался между группами. Достоверности различия по уровню сенсibilизации лимфоцитов к галактоцереброзиду С1 между пациентами с нейроинфекциями и другими группами инфекционного процесса не достигло.

От тяжести общего состояния пациентов степень сенсibilизации лимфоцитов также не зависела. Выявлена тенденция к росту средних значений белков S100 и ГЦ С1 при тяжелых формах, однако значимых различий доказать не удалось. Уровень НСБ при различной тяжести заболевания представлен в табл. 15.

Таблица 15. Характеристика сенсibilизации лимфоцитов к мозгоспецифическим белкам в зависимости от степени тяжести основного заболевания

Белки	Степень тяжести заболевания	
	Среднетяжелая степень (n=26)	Тяжелая степень (n=9)
S100	0,71±0,01	0,83±0,01
ОБМ	0,77±0,02	0,76±0,02
ГЦ С1	0,77±0,05	0,85±0,05

Таким образом, при судорожном синдроме на фоне инфекционных заболеваний у детей имеет место нормальный уровень сенсibilизации лимфоцитов к мозгоспецифическим белкам (S100, основного белка миелина, галактоцереброзида) в крови, что дает возможность предполагать отсутствие их патогенетического значения в развитии симптоматической эпилепсии.

ГЛАВА 5. ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ С СУДОРОЖНЫМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

5.1. Прогноз развития симптоматической эпилепсии

Благодаря полученным в ходе проведенного исследования данным, выявлены особенности течения и клинической картины судорожных синдромов у детей с нейроинфекциями и их электроэнцефалографические характеристики, что позволяет предложить способ повышения точности прогноза развития симптоматической эпилепсии у детей за счет оценки степени выраженности коматозного состояния и структурного поражения головного мозга по данным МРТ.

Предлагается проводить оценку степени распространенности очагов на МРТ, эпилептиформной активности, выявляемой с помощью ЭЭГ, наличие коматозного состояния, определение этиологического агента-возбудителя заболевания. Дополнительно ЭЭГ регистрируется в первые 5 дней после выхода пациента из комы или в течение первых 10 дней заболевания в случаях, когда коматозное состояние не развилось, с проведением оценки на ЭЭГ ирритативной активности. Более ранняя регистрация ЭЭГ детей, находящихся в коматозном состоянии не позволяет судить о реальной биоэлектрической активности головного мозга, по причине того, что пациентам на этом этапе проводится терапия седативными средствами и миорелаксантами.

По полученным данным предлагается выстраивание линейно-классификационной функции, специфичной для благоприятного (ЛКФ1) исхода энцефалита без развития симптоматической эпилепсии и неблагоприятного (ЛКФ

2) исхода энцефалита с развитием симптоматической эпилепсии по следующим формулам:

$$\text{ЛКФ1} = -12,1 - 0,1 * X1 + 10,1 * X2 - 1,9 * X3 + 5,3 * X4 + 8,4 * X5$$

$$\text{ЛКФ2} = -20,1 - 0,5 * X1 + 4,0 * X2 + 2,1 * X3 + 8,2 * X4 + 10,9 * X5$$

где

X1 – наличие коматозного состояния в днях, 0-отсутствие коматозного состояния;

X2 - распространенность очагов на МРТ: отсутствие очагов оценивается в 0 баллов; наличие очагов - 1 балл;

X3 – наличие эпилептиформной активности: отсутствие эпилептиформной активности – 1 балл; легкие проявления эпилептиформной активности (диффузные острые волны) – 2 балла; умеренные проявления эпилептиформной активности (острые волны и спайки, редуцированные комплексы, высокоамплитудные пароксизмы медленной активности) – 3 балла; выраженные проявления эпилептиформной активности (частые пароксизмы комплексов «пик-медленная волна», «спайк-медленная волна») – 4 балла;

X4 - наличие ирритативной активности на ЭЭГ: отсутствие ирритации – 1 балл; легкие проявления ирритативной активности (локальная непостоянная высокочастотная бета-активность) – 2 балла; умеренные проявления ирритативной активности (распространенная непостоянная низкоамплитудная высокочастотная активность) – 3 балла; выраженные проявления ирритативной активности (распространенная длительная высокоамплитудная высокочастотная активность) – 4 балла;

X5 - наличие этиологического агента-возбудителя заболевания: энцефалит, вызванный вирусом клещевого энцефалита оценивают в 1 балл; энцефалит другой и невыясненной этиологии - 0 баллов;

и при ЛКФ1>ЛКФ2 прогнозируют исхода энцефалита без развития СЭ, а при ЛКФ2>ЛКФ1 - неблагоприятный исход энцефалита с развитием СЭ.

В результате пошагового дискриминантного анализа получены статистически достоверные ($p < 0,001$) и информативные формулы линейно-классификационных функций, в которые были включены наиболее значимые для прогнозирования исходов энцефалита показатели. Этими показателями являются наличие коматозного состояния, распространенность очагов на МРТ, наличие эпилептиформной активности на ЭЭГ, наличие ирритативной активности на ЭЭГ, этиологический агент-возбудитель заболевания.

Выявлена наибольшая чувствительность способа в прогнозировании благоприятных исходов энцефалита без СЭ – 93%, меньшая чувствительность – в прогнозировании неблагоприятных исходов энцефалита с развитием СЭ – 81,8%. Достаточно высокая информативная способность метода в прогнозировании неблагоприятных исходов энцефалита (81,8%) позволяет своевременно проводить направленную по продолжительности и объему нейрометаболическую терапию для снижения риска развития СЭ.

Способ осуществляется следующим образом: после госпитализации пациента с подозрением на нейроинфекцию (энцефалит) необходимо проводить клинико-неврологическое обследование с определением тяжести состояния, длительности пребывания в коме (в сутках). Необходимо уточнять этиологический фактор заболевания. Для уточнения распространенности и характера очаговых изменений классический неврологический осмотр не всегда до конца информативен, необходимо проведение МРТ головного мозга.

Параллельно с клиническими и МРТ исследованиями в первые 5 дней после выхода ребенка из комы или в первые 10 дней заболевания в тех случаях, когда коматозное состояние не развивается, проводится ЭЭГ-исследование по стандартной схеме (Заболотных с соавт., 2004).

После проведения скринингового клинического, нейровизуализационного (МРТ головного мозга) и нейрофизиологического (ЭЭГ) обследования необходимо проводить кодирование параметров, приведенных в формуле расчета. Полученные

суммы по формулам ЛКФ1 и ЛКФ2 необходимо сравнивать между собой и определять исход по преобладающему абсолютному значению одной из ЛКФ.

В ситуации, когда $ЛКФ1 > ЛКФ2$, можно прогнозировать благоприятный исход энцефалита без развития симптоматической эпилепсии, в то время как при $ЛКФ1 < ЛКФ2$ прогноз изменяется на неблагоприятный в плане развития симптоматической эпилепсии. Эффективность предлагаемого способа прогнозирования может быть подтверждена следующими примерами пациентов, госпитализировавшихся в ДГКБ №5 им. Н.Ф. Филатова.

Пример 1.

Больной М., 1 год. Диагноз: цитомегаловирусный энцефалит, тяжелое течение заболевания. Симптоматическая эпилепсия. Ребенок заболел на фоне субфебрильной температуры, появления разжиженного стула до 3 раз в сутки, рвота после еды 1-2 раза в сутки. На 3 день болезни ухудшение состояния в виде подъема температуры до 38.2°C , на фоне которой развились генерализованные тонико-клонические судороги в течении 2 минут, купировавшиеся самостоятельно. Ребенок экстренно госпитализирован в ДГБ №5 с диагнозом острый гастроэнтерит, фебрильные судороги. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 1 беременности на фоне токсикоза 1 триместра, уреаплазмоза (мать получала лечение во время беременности), роды 1 срочные, крик ребенка сразу, масса при рождении 4840, длина 56 см, Апгар 8/9 баллов. На грудном вскармливании до 3 месяцев. На первом году жизни 6 раз перенес острую респираторную вирусную инфекцию, не обследован. Привит по индивидуальному графику. Наследственность не отягощена. В первые сутки пребывания в стационаре отмечалось ухудшение состояния ребенка в связи с развитием эпилепсии на фоне субфебрильной температуры тела. В неврологическом статусе: уровень сознания - оглушение ($X1=0$), сглаженность носогубной складки справа, полуптоз, язык в ротовой полости по средней линии, мышечный тонус $S>D$, глубокие рефлексы в конечностях вызываются с расширением рефлексогенных зон $S>D$. Менингеальные симптомы отрицательные. По результатам КТ

головного мозга на 3 день болезни данных за объемное образование головного мозга не получено, имеются признаки отека головного мозга ($X_2=0$). На ЭЭГ на 3 день болезни - выраженные нарушения биоэлектрической активности с наличием медленноволновой, эпилептиформной и ирритативной активности. По стабилизации состояния больного проведена люмбальная пункция: цитоз 6/3 лимфоцитарный, белок 0,06г/л. Данных за менингит не получено. Из ликвора методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) выделена ДНК цитомегаловируса ($X_5=0$). С целью купирования эпилептического статуса ребенок переведен на ИВЛ с медикаментозной седацией, использованием миорелаксантов. На фоне назначения депакина в дозе 15 мг/кг/сут. судороги не повторялись, ребенок экстубирован, однако через 12 часов вновь серия вторично-генерализованных судорог с фокальным компонентом, что потребовало повторного проведения ИВЛ, назначения двух противосудорожных препаратов. С первых дней госпитализации ребенок получал зовиракс в разовой дозе 10 мг/кг 3 раза в сутки, после установления этиологического фактора – цитотект в разовой дозе 2мг/кг №3, дексазон 1мг/кг/сут-5 дней, депакин сироп с 3 дня болезни в дозе 15мг/кг/сут. с дальнейшим титрованием дозы до 40мг/кг/сут., с 11 дня болезни – финлепсин 5мг/кг/сут., диакарб, аспаркам, курс актовегина в/в №10, цитофлавина, пантогам в дозе 50мг/кг/сут., элькар перорально в дозе 100мг/кг/сут. Восстановление неврологического статуса проходило постепенно: эпилептический статус купирован к 10 дню болезни, гемисиндром сохранялся в течение 10 дней с постепенным регрессом. На МРТ на 20 день болезни патологических объемных образований и очагов изменений в ткани мозга не выявлено. Смешанная гидроцефалия заместительного типа ($X_2=0$). При повторном ЭЭГ исследовании на 10 день болезни выявлены умеренные нарушения в виде медленноволновой активности без ирритации ($X_4=1$), очаговых пароксизмов и эпилептиформных комплексов ($X_3=1$). Для прогнозирования возможности развития симптоматической эпилепсии был проведен расчет по формулам.

$$ЛКФ1=-12,1-0,1*0+10,1*0-1,9*1+5,3*1+8,4*0=-8,7$$

$$\text{ЛКФ2} = -20,1 - 0,5 * 0 + 4,0 * 0 + 2,1 * 1 + 8,2 * 1 + 10,9 * 0 = -9,8$$

В данном случае были получены параметры $\text{ЛКФ1} > \text{ЛКФ2}$, таким образом можно было прогнозировать благоприятный исход. В катамнестическом наблюдении за ребенком отмечается отсутствие судорог через 1.5 года после выписки из стационара, произведена отмена противосудорожной терапии под контролем рутинной ЭЭГ, судороги не повторялись. Приведенный пример показывает, что, несмотря на тяжесть течения заболевания в остром периоде, расчет на основании предложенной формулы способствовал прогнозированию благоприятного исхода заболевания. В дальнейшем этот прогноз подтвердился клинико-инструментальными данными.

Пример 2.

Больной А., 3 месяца. Диагноз. Герпетический менингоэнцефалит. Симптоматическая эпилепсия. Заболел остро с подъема температуры до $38,5^{\circ}\text{C}$, появления жидкого стула, частых срыгиваний, повторной рвоты. При поступлении в стационар состояние ребенка средней тяжести. В неврологическом статусе менингеальной и очаговой симптоматики не выявлено. На 2-е сутки пребывания состояние ухудшилось, отмечалось развитие вторично-генерализованных судорожных приступов с развитием коматозного состояния. В неврологическом статусе: уровень сознания – кома, большой родничок размером 2×2 см выбухает, не пульсирует, сглаженность носогубной складки справа, зрачки узкие фотореакция отсутствует, мышечный тонус диффузно снижен, сухожильные рефлексы с конечностей низкие $S > D$, симптом Бабинского с 2-х сторон положителен. По тяжести состояния ребенок находился в ОРИТ в течение 10 дней, выход из комы к 6 дню ($X1=5$), ИВЛ – 7 дней. По стабилизации состояния проведена люмбальная пункция: цитоз 256/3 (182-лимфоциты, 74-нейтрофилы), белок -1.2 г/л, из ликвора методом ПЦР выделена ДНК вируса простого герпеса 1-2 типа ($X5=0$). При проведении КТ головного мозга в остром периоде заболевания выявлен отек, снижение плотности вещества головного мозга в височных отделах с обеих сторон ($X2=1$). При проведении ЭЭГ на 2 день после выхода из комы

выявлены грубые диффузные изменения БЭА головного мозга с наличием очаговой медленноволновой, пароксизмальной активности и выраженной ирритации структур головного мозга ($X_3=3$, $X_4=3$). С первых дней нахождения в стационаре ребенок получал зовиракс в/в капельно в дозе 10 мг/кг/сут в течение 21 дня, противосудорожную терапию — депакин 30мг/кг/сут, дексазон 1мг/кг/сут 7 дней, дегидратационную терапию, нейрометаболическую терапию: актовегин №15, пантогам 50мг/кг/сут — 1,5 мес., элькар 100мг/кг/сут - 1 месяц. При проведении повторных ЭЭГ исследований сохранялись умеренные нарушения БЭА с наличием очаговой медленноволновой активности и легкие проявления ирритации структур головного мозга. На серии МРТ в периоде реконвалесценции проведено МРТ головного мозга: МР-картина последствия герпетического менингоэнцефалита. Кистозно-глиозные изменения височных долей с обеих сторон.

Для прогнозирования возможности развития симптоматической эпилепсии был проведен расчет по формулам:

$$\text{ЛКФ1} = -12,1 - 0,1 * 5 + 10,1 * 1 - 1,9 * 3 + 5,3 * 3 + 8,4 * 0 = 7,8$$

$$\text{ЛКФ2} = -20,1 - 0,5 * 5 + 4,0 * 1 + 2,1 * 3 + 8,2 * 3 + 10,9 * 0 = 12,4$$

Учитывая, что $\text{ЛКФ1} < \text{ЛКФ2}$, прогнозирован неблагоприятный исход заболевания. При выписке из стационара у ребенка в неврологическом статусе отмечается гемипарез слева, несмотря на проводимую противосудорожную терапию, сохраняются фокальные судороги лицевой мускулатуры без нарушения дыхательной и сердечно-сосудистой деятельности. При катamnестическом наблюдении за ребенком отмечается грубая задержка психо-моторного, речевого развития, сохраняется гемипарез слева, ребенок продолжает получать комбинированную противосудорожную терапию, на фоне интеркуррентных заболеваний отмечаются фокальные судороги.

Предполагается, что благодаря применению предложенного способа значительно возрастет точность прогнозирования развития симптоматической

эпилепсии при нейроинфекциях у детей. Высокая информативность предлагаемого метода в прогнозировании развития симптоматической эпилепсии может способствовать повышению частоты прогноза развития симптоматической эпилепсии.

5.2. Совершенствование тактики ведения больных с судорожным синдромом при инфекционных заболеваниях у детей

На основании проведенного анализа данных 211 детей с судорожным синдромом, опыта клинико-инструментальной диагностики поражения ЦНС при инфекционных заболеваниях, диспансерного наблюдения за больными предложен алгоритм тактики ведения пациентов с этой патологией.

При поступлении пациента с судорожным синдромом исходно на основании клинико-анамнестических данных на первом этапе необходимо проведение дифференциальной диагностики судорожного синдрома между фебрильными судорогами, острой нейроинфекцией и возникновением судорог у больных с уже установленным диагнозом эпилепсии.

При установлении диагноза фебрильных судорог проводится ЭЭГ исследование с последующим отнесением пациента в группу с простыми ФС или атипичными ФС. При отсутствии у пациентов первой группы указаний на фокальный судорожный приступ, при отсутствии очаговой неврологической симптоматики ФС расцениваются как простые и требуют динамического наблюдения.

При наличии у пациента очаговой неврологической микросимптоматики, указание на фокальный компонент судорожного приступа и наличия у этих пациентов эпилептиформных паттернов на ЭЭГ данные приступы расцениваются как атипичные ФС. У этой группы пациентов необходимо проводить контрольные

вирусологические, а также нейровизуализационные исследования для исключения объемных процессов головного мозга, врожденных пороков развития и грубых структурных изменений в результате перенесенной перинатальной гипоксии. При отсутствии изменений при нейровизуализации и повторных судорог данная группа пациентов требует динамического наблюдения и повторения ЭЭГ-мониторинга. При наличии у пациентов изменений на МРТ\КТ, требуется базовая терапия и динамическое клинико-ЭЭГ наблюдение.

При установлении острой нейроинфекции у пациента проводится этиологическая диагностика заболевания, назначение этиотропной терапии и проведение ЭЭГ исследования.

При однократном судорожном приступе на фоне острой нейроинфекции, отсутствии изменений на МРТ даже при наличии эпилептической активности на ЭЭГ данные пациенты требуют динамического ЭЭГ контроля и только при повторном возникновении судорог требуют назначения противоэпилептических препаратов.

При наличии у пациента с острой нейроинфекцией повторных судорожных приступов, наличии структурных изменений на МРТ и наличии пароксизмальной активности на ЭЭГ требуется подбор противосудорожной терапии с дальнейшим ЭЭГ и МРТ контролем. Усовершенствованная тактика ведения пациентов с судорожным синдромом при инфекционной патологии представлена на рис. 16.

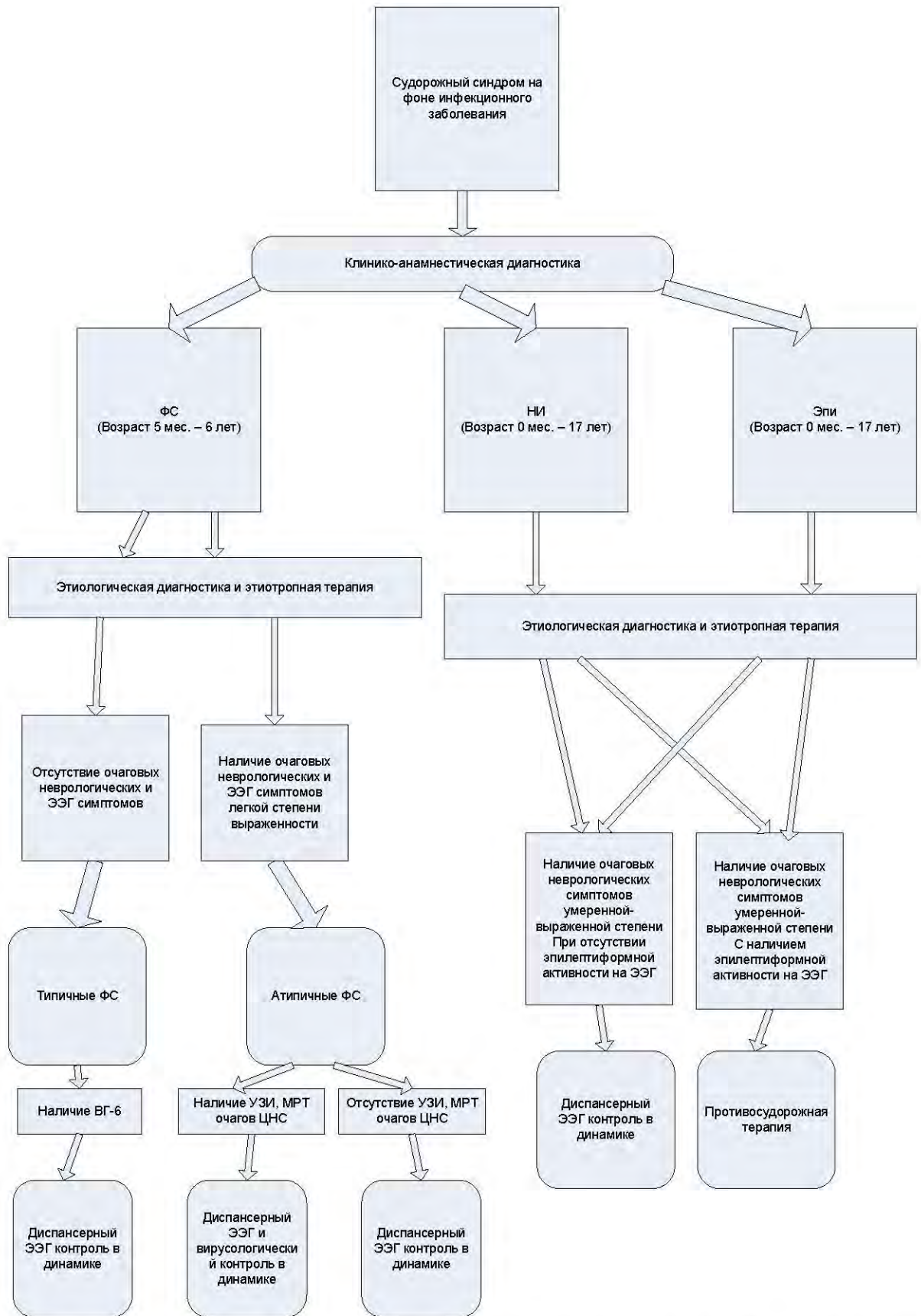


Рисунок 16. Клинико-диагностическая тактика ведения больных с судорожным синдромом инфекционной этиологии

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для усовершенствования диагностики и тактики ведения детей с судорожным синдромом при инфекционных заболеваниях было проведено изучение клинико-лабораторных данных и биоэлектрической активности головного мозга у 211 детей, поступавших с судорожными состояниями в Детскую Городскую Клиническую Больницу №5 им. Н.Ф. Филатова города Санкт-Петербурга за период 2009-2013 гг. Под наблюдением находились дети в возрасте от 0 до 17 лет с инфекционными заболеваниями различной этиологии и степени тяжести.

Всем детям проводились клинико-электрофизиологическое обследование, этиологическая лабораторная диагностика, по необходимости нейровизуализационные методы обследования (компьютерная томография или магнитно-резонансная томография). Объем проведенных исследований зависел от тяжести состояния пациента и выраженности клинических изменений. Использование комплекса исследований позволило провести всесторонний анализ клинико-электрофизиологических вариантов течения судорожного синдрома, оценить частоту заболевания судорогами в исследованной популяции, получить надежные результаты по этиологии наблюдавшихся нарушений.

В результате проведенных исследований удалось установить, что чаще всего судорожный синдром на фоне инфекционных заболеваний проявляется фебрильными судорогами (76,3% случаев). Эти данные в целом согласуются с доступными сведениями литературы, согласно которым судорожный синдром в зависимости от причин развития у детей на фоне инфекционного процесса наблюдается с частотой до 58% случаев (Белоусова Е.Д., 2006, Мухин К.Ю., 2004); неврологически здоровые дети, от 2 до 5% переносят в тот или иной период жизни фебрильные судороги (Kliegman R.M. et al., 2013), а подъем температуры выше 38°C провоцирует судороги в среднем у 1 из 20-50 детей (Stafstrom C.E. et

al., 2002) - таким образом, фебрильные судороги, по данным литературы, являются самой частой формой судорожных состояний у детей (Swaiman K., 2012).

Полученные сведения о наиболее частой представленности фебрильных судорог среди обследованных детей, таким образом, соответствуют литературным и дополняют их, так как общей статистики распространенности именно фебрильных судорог среди всех поступающих с инфекционным процессом и судорожным синдромом на его фоне детей не существует (Белоусова Е.Д., 2006; Мухин К.Ю., 2004). Причиной более частого проявления фебрильных судорог в исследованной группе пациентов по сравнению с данными некоторых работ (76% и 58% соответственно) может быть в целом более ранний возраст исследованных в данной работе детей.

В 85,3% случаев судороги в исследованной группе пациентов наблюдались у детей в возрасте до 3 лет. Это может объясняться особенно выраженной у данной возрастной группы морфо-функциональной незрелостью головного мозга, недостаточной миелинизацией проводящих путей, повышенной проницаемостью сосудов и гематоэнцефалического барьера, повышенной гидратацией ткани мозга, неустойчивостью обменных процессов, склонностью к генерализации возбуждения, задержкой созревания тормозных систем, повышенной интенсивностью обменных процессов и несовершенством их регуляции (Анин А.Н., 2002; Бредбери М., 1983). Известно, что миелинизация кортико-спинальных трактов к концу второго года жизни практически полностью завершается. Однако миелинизация интракортикальных, кортико-гиппокампальных и каллозальных путей, префронтальной коры идет вплоть до третьего десятилетия жизни, и возможно даже далее (Benes F.M., 1989). Этим может объясняться наблюдающееся возрастное распределение частоты судорожной активности в исследованной группе пациентов.

В условиях данной работы чаще всего фебрильные судороги развивались при острых респираторных заболеваниях, на втором месте по частоте развития

фебрильных судорог стояли острые кишечные инфекции, преимущественно ротавирусные. Это может объясняться в целом более высоким подъемом температуры в группе острых респираторных заболеваний.

Для фебрильных судорог описана несомненная взаимосвязь с выраженностью температуры тела (Dube D. et al., 2007). Показано, что при повышении температуры градуально изменяется активность ионных каналов гиппокампа и возрастает склонность к развитию судорожных проявлений (Shibasaki S., 2007). В экспериментальных условиях продемонстрировано, что повышение температуры тела сразу приводит к повышению температуры головного мозга (Dube D. et al., 2005). Известно также, что при гипертермии часто наблюдается гипервентиляция, являющаяся стандартной провокационной пробой при проведении электроэнцефалографии и активирующая пароксизмальную активность головного мозга (Dube D. et al., 2007).

Следует также отметить, что фебрильные судороги при острых кишечных заболеваниях, согласно полученных в ходе данной работы данных и сведениям, предоставляемым международной научной литературой, в целом у детей отличаются благоприятным и доброкачественным течением (Kang N. et al., 2013).

С этиологической точки зрения следует отметить, что в 31% случаев фебрильные судороги наблюдались у пациентов с инфекционным процессом, обусловленным вирусом герпеса 6 типа. Следует также отметить, что частота повторных фебрильных судорог в исследованной популяции была выше у пациентов с инфекционным процессом, обусловленным данным вирусом. Известно, что вирусы герпеса поражают эритроциты, тромбоциты, лейкоциты и макрофаги, способны длительно персистировать в организме с формированием нестерильного иммунитета, способствуют развитию иммунодефицитных состояний (Баринский И.Ф., 1986; Исаков В.А. с соавт., 2006). Вирус герпеса способен к крайне продолжительному персистированию в паравертебральных сенсорных ганглиях (Сорокина М.Н. с соавт., 2000).

Известно, что герпесвирусная нейроинфекция у детей чаще всего имеет

склонность к хронизации процесса, причем в 25% случаев наблюдается грубая очаговая неврологическая симптоматика, подтверждаемая нейровизуализационными и нейрофизиологическими методами исследования (Савина М.В., 2009). Герпетические нейроинфекции отличаются развитием некрозов в мозговой ткани, выраженными общемозговыми и локальными симптомами поражения головного мозга (Сорокина М.Н. с соавт., 2000).

Повышенная частота повторных судорог при герпесвирусной инфекции может быть обусловлена активизацией выработки провоспалительных интерлейкинов - интерлейкина-1 β , TNF- α и интерлейкина-6, которые при судорожных синдромах повышенно экспрессированы в различных органах и средах организма как у животных, так и у человека (Vezzani A. et al., 2008). Интерлейкин-1 β обладает выраженным проконвульсивным действием, активация рецепторов к интерлейкину-1 существенно активизирует судорожные процессы и утяжеляет судороги, с долговременным устойчивым понижением судорожного порога (Vezzani A. et al., 2011; Maroso M. et al., 2011).

Склонность герпетической инфекции к формированию некротических очагов с разрушением клеток и высвобождением большого количества цитокинов, нейропептидов, разнообразных сигнальных молекул может приводить к повышению проницаемости гемато-энцефалического барьера и служить дальнейшей инициации и углублению судорожного синдрома (Корнева Е.А. с соавт., 2013; Li G. et al., 2011). Определенное значение в учащении судорожных реакций при инфицировании вирусом герпеса 6 типа также может играть увеличение содержания в крови циркулирующих иммунных комплексов, которые в условиях повышенной проницаемости гемато-энцефалического барьера также могут способствовать развитию судорожных состояний (Исаков В.А. с соавт., 2006).

Герпесвирусная инфекция, обусловленная вирусом герпеса 6 типа, по данным международной научной литературы часто ассоциируется с фебрильными судорогами, в том числе и с тенденцией к выходу пациентов в течение

заболевания с фебрильным судорожным статусом (Pulickal A.S. et al., 2013). Сообщается, что с учащенным развитием фебрильных судорог ассоциирована именно инфекция, обусловленная вирусом герпеса 6 типа; для вируса герпеса 7 типа такой корреляции не выявляется (Epstein L.G. et al., 2012). ДНК вируса герпеса 6 типа часто обнаруживается в височной доле пациентов, у которых после перенесенного энцефалита развилась височная эпилепсия; предполагается, что именно вирус герпеса этого типа играет большую роль в развитии височной постэнцефалитической эпилепсии. Фебрильные судороги у детей, по данным литературы, ассоциированы с первичной инфекцией, обусловленной вирусом герпеса 6 типа в 18% случаев (Laina I. et al., 2010). Полученные в ходе данной работы данные, таким образом, согласуются с литературными и дополняют их. Описанное в настоящей работе сочетание ФС с развитием внезапной экзантемы на фоне ВГ-6 инфекции является нечастым осложнением течения ВГ-6 инфекции и требует проведения дифференциальной диагностики с экзантемными инфекциями.

Изучение возможных предрасполагающих к развитию фебрильных судорог факторов привело к выводу о том, что в большом числе случаев (86%) у детей наблюдались факторы, которые могут указывать на отягощенное течение перинатального и раннего постнатального периодов. К таковым относились токсикозы I половины беременности, угрозы прерывания беременности, внутриутробные инфекции, острые инфекционные заболевания, хроническая соматическая патология. Кроме того, отмечалась патология родовой деятельности: преждевременные роды, стремительные роды, гипоксия в родах, обвитие пуповины вокруг шеи, родовая травма, задержка психомоторного развития выявлена. Полученные данные согласуются с данными литературы о более частом развитии фебрильных судорог у детей с перечисленными отягощающими факторами и расширяют их список (Kliegman R.M. et al., 2013).

У детей с установленным диагнозом эпилепсии (в анамнезе) первые приступы соответствовали критериям диагностики фебрильных судорог,

вследствие чего им не проводилось дополнительное неврологическое обследование и наблюдение. Это подчеркивает настоятельную необходимость сохранения настороженности в плане развития эпилепсии в отношении детей с фебрильными судорогами и проведения тщательного неврологического мониторинга.

При фебрильных судорогах подавляющее большинство судорожных проявлений было представлено генерализованными тонико-клоническими судорожными приступами, в то время как при нейроинфекциях отмечались также фокальные и вторично-генерализованные судороги, при уже установленном диагнозе эпилепсии были представлены несколько вариантов судорожного синдрома с несомненным преобладанием генерализованных тонико-клонических судорог.

В ходе исследования ЭЭГ картины у детей с судорожным синдромом на фоне инфекции позволило выделить 6 вариантов электрофункциональных особенностей биоэлектрической активности, проявляющихся изменением основных параметров фоновой активности на ЭЭГ и очаговыми изменениями, зависящими от возраста пациентов, этиологии, нозологии заболевания и тяжести его течения. Выделение в группы основывалось на предложенных критериях визуального анализа, так как компьютерный (количественный) анализ, по нейрофизиологическим рекомендациям не может использоваться для клинического заключения.

Из 3-х типов ЭЭГ картины при ФС наиболее легкие изменения (1 вариант) обусловлены дезорганизацией основного ритма, частичного замещения его медленной активностью с сохранением обычного паттерна. 2-ой вариант представлен умеренными изменениями с редукцией основного ритма, замещения его медленноволновой активностью, наличием билатерально синхронных вспышек без асимметрии и очаговых проявлений. Наиболее значимые изменения при ФС (3-й вариант) характеризовались ирритативно-очаговыми изменениями на фоне доминирования медленноволновой активности с редукцией основного

ритма.

Нормальная ЭЭГ-картина может достигать 50% случаев при фебрильных судорогах и протекать без изменений ЭЭГ в постиктальном периоде (Kliegman R.M. et al., 2013). Отсутствие абсолютно нормальной картины ЭЭГ при ФС в настоящем исследовании можно объяснить, с одной стороны, в части случаев ранним сроком обследования пациентов после судорожного приступа (1-7 дней), с другой стороны, имеющейся преморбидной перинатальной патологии у детей, обнаруженной в 86%.

При нейроинфекциях с судорожным синдромом типопределяющими ЭЭГ паттернами являлись пароксизмальные и эпилептиформные проявления, носящие в первом варианте генерализованный, а во-втором, - асимметрично-очаговый характер. При установленном диагнозе эпилепсия у инфекционных больных проявления очаговой и генерализованной эпилептиформной активности были более стабильны и отличались большей амплитудой.

Сформированные 6 групп отражают общие тенденции нарушения с учетом характера и тяжести поражения ЦНС, и, сожалению, не могут быть в полной мере использованы для проведения индивидуальной классификации конкретной ЭЭГ по группам.

Наличие асимметричной и очаговой эпилептиформной активности, которая регистрировалась на фоне значимой диффузной дезорганизации ЭЭГ и была представлена группами острых волн и спайков, пароксизмами медленной активности, комплексами «пик-медленная волна», у пациентов с нейроинфекцией указывало на возможное развитие очагового поражения вещества головного мозга и служило основанием для нейровизуализационного исследования и исключения симптоматической эпилепсии.

Выявленная при нейроинфекциях картина изменений ЭЭГ с генерализованной и очаговой медленно-волновой и эпилептиформной активностью согласуется с данными литературы, согласно которой при энцефалитах в остром периоде заболевания электроэнцефалографические

изменения с соответствующим паттерном выявляются у 90-100% пациентов, с регистрацией диффузной полиморфной медленноволновой активности и в 10-30% случаев - очаговых изменений (Благосклонова Н.К., Новикова Л.А., 1994; Anlar B., 2013). В 20-30% случаев по данным литературы регистрируются острые волны, что особенно характерно для тяжелого течения заболевания и совпадает с полученными на обследованной группе детей с судорожным синдромом на фоне инфекционного процесса ЭЭГ-данными.

Выявленное в части случаев замедление основной активности с преобладанием медленных волн высокой амплитуды тета- и дельта-волн может быть обусловлено частичной, иногда функциональной деафферентацией коры головного мозга, прекращением или снижением притока импульсов со стороны восходящей активирующей системы мозга (Sutter R. et al., 2013). Кроме того, выявлявшиеся в двух вариантах биоэлектрической активности головного мозга паттерны с формированием генерализованных вспышек гиперсинхронизированных медленных волн могут отражать преобладание активности синхронизирующих систем мозга у детей, которое приводит к формированию гиперсинхронных разрядов (Благосклонова Н.К., Новикова Л.А., 1994). Появление высокоамплитудных медленноволновых вспышек в ЭЭГ у детей трактовалось как признак дисфункции глубоких структур полушарий мозга, в первую очередь восходящих таламо-кортикальных влияний.

Изменения бета-активности в условиях проведенного исследования специфического характера не носили. Считается, что появление бета-веретен в ЭЭГ происходит при снижении активности стволовых холинэргических нейронов, что, согласно взглядам части авторов, может приводить к активации ретикулярного ядра таламуса; петля обратной связи между этим ядром и таламо-кортикальной синхронизирующей системой является генератором веретенообразной активности (Росин Ю.А. с соавт., 1999). Признаков поражения таламусов как клинически, так и нейрофизиологически в условиях проведенного исследования не зарегистрировано.

Переменный паттерн в виде чередующихся периодов высокоамплитудной и низкоамплитудной медленноволновой активности является характерным электроэнцефалографическим признаком начинающейся дислокации мозга, регистрируется у части больных с признаками дисэнцефальной стадии транстенториального вклинения (Росин Ю.А. с соавт., 1999). Считается также, что перемежающаяся мономорфная дельта-активность может свидетельствовать о дисфункции таламо-кортикальных синхронизирующих систем, возникающей в результате частичного повреждения дорсального медиального ядра таламуса (Росин Ю.А. с соавт., 1999). В условиях проведенного исследования подобный паттерн выявлен не был, что может объясняться отсутствием в исследованной популяции пациентов с признаками транстенториального вклинения.

Ареактивная монотонная медленноволновая активность, как считает ряд авторов, генерируется пирамидными клетками коры при прекращении притока импульсов со стороны восходящей активирующей системы мозга (базальные ядра переднего мозга и ядра понтомезэнцефальной ретикулярной формации). Холинэргическая деафферентация может быть вызвана повреждением подкоркового белого вещества, таламуса и ретикулярной формации среднего мозга (Riekkinen P. et al., 1991; Войтенков В.Б., Карташев А.В., 2013). У обследованных пациентов в одном случае наблюдалась подобная картина ЭЭГ-паттернов; учитывая общую тяжесть состояния и клинические симптомы, можно предполагать в данном случае поражение среднего мозга и восходящей активирующей системы.

Значительное снижение амплитуды биоэлектрической активности головного мозга менее 50 мкВ и вплоть до изоэлектрической ЭЭГ, как считает ряд авторов, свидетельствует о развитии необратимых метаболических нарушений в нейронах коры (Chatrian G.E., 1990). В условиях обследованной группы в одном случае наблюдалась подобная картина ЭЭГ-паттернов. Взгляд о необратимости изменений при изоэлектрической ЭЭГ и однозначности данного паттерна с точки зрения прогнозирования неблагоприятного исхода не может трактоваться с такой

однозначностью.

Известно, что в агональном состоянии на фоне предшествующей изоэлектрической кривой может наблюдаться парадоксальное повышение активности ЭЭГ и появление ритмических изменений (Borjigin J. et al., 2013). С другой стороны, недавно проведенный мета-анализ работ, посвященных маркерам неблагоприятного прогноза, указывает на изоэлектрическую ЭЭГ как на один из надежных его признаков, хотя и акцентирует внимание на необходимость проведения всего остального комплекса нейрофизиологических методик, в частности соматосенсорных вызванных потенциалов (Thömke F., 2013).

На материале 153 пациентов, впоследствии умерших при явлениях смерти мозга, показано, что в 100% случаев непосредственно перед смертью наблюдалась изоэлектрическая ЭЭГ (Tavakoli S.A. et al., 2012). Сходные данные имеются на материале 681 критически больного пациента — у 100% обследованных с наблюдавшейся изоэлектрической кривой впоследствии наступил летальный исход (Borge S. et al., 2010). Однако имеются описания случаев наступления изоэлектрической ЭЭГ у пациентов, не получающих наркотических препаратов, с последующей нормализацией состояния и выходом из комы (Sreedharan J. et al., 2012). В наблюдавшемся в условиях данной работе случае ЭЭГ по своим характеристикам приближалась к изоэлектрической, однако летального исхода не наступило. На основании полученных данных можно предполагать, что в педиатрической практике, с учетом восстановительных возможностей центральной нервной системы в условиях продолжающегося роста и развития, наблюдение изоэлектрической ЭЭГ не является однозначным предиктором смерти мозга и неизбежного летального исхода.

Пароксизмальная и непароксизмальная медленноволновая ритмика у всех пациентов, у которых она возникала при проведении гипервентиляции, несмотря на наглядность различий, не всегда коррелировала с клинической картиной; трактовка полученных результатов и дифференциальный нейрофизиологический диагноз между пароксизмальной и непароксизмальной медленноволновой

активностью, возникающей при гипервентиляции, таким образом, должен проводиться с учетом всех остальных изменений, как нейрофизиологических, так и клинических. Анализ отдельных сведений неправомошен.

Таким образом, выявленные 6 основных вариантов биоэлектрической активности при судорожном синдроме на фоне инфекционных заболеваний подробно и патогенетически обоснованно отражают полиморфизм течения судорожного процесса у исследованной группы детей и описывают весь диапазон возможных изменений от нормальной суммарной активности коры и модулирующего восходящего действия лимбико-ретикулярного комплекса до тяжелых расстройств с формированием устойчивой очаговой эпилептиформной активности.

Выявленное в условиях обследованной группы пациентов отсутствие повышения сенсibilизации лимфоцитов к мозгоспецифическим белкам и отсутствие связи между судорожным синдромом входит в противоречие с частью приводимых в литературе данных и может объясняться рядом причин. В литературе имеются сообщения о том, что высокие титры антител к белкам S-100 наиболее часто выявляются у больных с эпилептическим статусом и склонностью к серийному течению эпилептических припадков (60% случаев), тогда как при единичных припадках — лишь в 33% случаев. (Карлов В. А., 1990).

С другой стороны, показано, что уровень протеина S100 в межприступном периоде у пациентов с височной эпилепсией и больных с нейрогенными обмороками не отличается, что соотносится с полученными автором данными (Лихачев С.А. с соавт., 2013).

Отсутствие корреляции между степенью сенсibilизации лимфоцитов к мозгоспецифическим белкам и судорожными состояниями в обследованной группе пациентов может быть связано с тем, что данная группа протеинов может вырабатываться также периферическими клетками адипоцитами и хондроцитами (Sedaghat T.R., Notopoulos M., 2008). У крыс уровень S100 достоверно повышается в условиях голодания, вне какого-либо повреждения ЦНС (Netto N. et al., 2006).

Существенная часть белков семейства S100 экспрессируются фагоцитами и связана с провоспалительными изменениями, секретирование их происходит в наибольшей степени в местах воспаления (Sedaghat T.R., Notopoulos M., 2008). Высокий уровень этих НСБ был выявлен при ревматоидном артрите и хроническом бронхите (Frosch S. et al., 2000; Foell R. et al., 2004). Таким образом, белок S100 нельзя однозначно считать мозгоспецифическим белком, более оправдано считать его маркером воспаления.

Основной белок миелина содержится не только в ЦНС. Его уровень при вирусных энцефалитах в крови повышается у пациентов с энцефалитами различной этиологии: краснушном, герпетическом, ветряночном. Характерно, что максимальный уровень антител к основному белку миелина наблюдается при краснушном энцефалите; более низкий при герпетическом, несмотря на характерное для последнего более тяжелое течение с тенденцией к образованию некротических очагов. Можно было бы предполагать более высокий уровень основного белка миелина при более обширном разрушении паренхимы мозга; тем не менее, такой прямой корреляции не наблюдается (Идрисова Ж.Р. с соавт., 2001).

Полученные в условиях данного исследования результаты соотносятся со сведениями об отсутствии прогностической значимости с точки зрения течения патологического процесса и достоверных отличий от группы контроля при катамнестическом наблюдении в течение 1 года у детей, перенесших клещевой энцефалит, по показателям активности антител к ОБМ плазмы (Engman M.L. et al., 2012), а также сведениями другой группы авторов, считающих, что уровень антител к ОБМ не является специфическим и информативным для каких-либо других целей, кроме выявления факта поражения нервной ткани (Lalíve P.H. et al., 2011).

Гликоцереброзид, являющийся составным компонентом миелиновых оболочек, также наблюдается не только в ЦНС, но и на периферии. Полученные в ходе данного исследования результаты соотносятся с сообщаемыми другими авторами, в частности, в случае микоплазменного энцефалита достоверной

корреляции с уровнем в крови антител к гликоцереброзиду обнаружить не удалось (Christie R. et al., 2007).

Таким образом, так называемые мозгоспецифические белки не являются специфичными только для мозговой ткани, могут вырабатываться на периферии и напрямую связаны собственно с процессом воспаления. Полученные в ходе данного исследования результаты не указывают на их прогностическую значимость у детей с точки зрения выявления наличия поражения мозговой ткани или тяжести течения судорожного процесса.

Прогнозирование развития симптоматической эпилепсии имеет большое практическое значение вследствие клинической значимости данного расстройства. Использование лишь функциональных показателей при энцефалитах без сопутствующей оценки общей тяжести клинических нарушений и данных нейровизуализации не позволяет обеспечивать адекватной и достаточной точности прогноза развития симптоматической эпилепсии.

По этой причине разработанная по результатам обследования пациентов модель предлагает оценивать степень распространенности очагов на МРТ, эпилептиформной активности, выявляемой с помощью ЭЭГ, наличие коматозного состояния, определение этиологического агента-возбудителя заболевания. Применение анализа всех перечисленных параметров и формирование математической модели дало возможность с высокой точностью прогнозировать развитие симптоматической эпилепсии при нейроинфекциях у детей. На основании всех полученных в ходе данной работы результатов разработан имеющий практическое значение алгоритм ведения пациентов с судорожным синдромом на фоне инфекционного процесса. Он заключается в следующих основных этапах.

При поступлении пациента детского возраста с судорожными приступами, развившимися на фоне инфекционного процесса после установления нозологической формы, в первую очередь необходимо учесть возраст пациента, степень тяжести его состояния. Затем оценивается характер судорог

(генерализованные, фокальные), их повторяемость (одиночный эпизод, повторные судороги, эпилептический статус). При наличии фокального компонента судорог проводятся нейровизуализационные методы исследования (компьютерная томография либо магнитно-резонансная томография).

При установленной клинической форме судорожного синдрома — фебрильных судорогах — проводится этиологическая лабораторная диагностика (в частности, анализ на вирус герпеса 6 типа). Проводится тщательная ЭЭГ-обработка с оценкой наличия либо отсутствия диффузных и/или очаговых изменений. При наличии на ЭЭГ очаговых эпилептиформных изменений, в том числе и при отсутствии указаний на фокальный компонент судорог при клиническом обследовании, также обязательны к проведению нейровизуализационные методы исследования (компьютерная томография либо магнитно-резонансная томография). Это обосновывается затруднением адекватного сбора анамнеза у пациентов детского возраста, частым возникновением ситуации, когда собственно судороги медицинским персоналом не наблюдаются, а сведения о них получаются только со слов окружающих. Для уточнения распространенности и характера очаговых изменений классический неврологический осмотр не всегда является до конца информативным, что также указывает на необходимость широкого проведения магнитно-резонансной томографии головного мозга.

В дальнейшем ведение пациента осуществляется исходя из всей совокупности полученной информации. Особо следует отметить, что однократно развившиеся на фоне нейроинфекции судороги не являются основанием для пролонгированного назначения противосудорожной терапии, а указывают на необходимость клинко-электрофизиологического мониторинга в течение всего острого периода заболевания и 12 месяцев после него.

При наличии судорожных проявлений после перенесенной нейроинфекции необходим подбор противосудорожной терапии. При наличии на ЭЭГ

эпилептиформной активности, сочетающейся с отсутствием клинической картины судорог, необходимо проведение видео-ЭЭГ мониторинга.

Предложенная тактика ведения больных с судорожным синдромом при инфекционных заболеваниях у детей предполагает учет преморбидного фона, нозологии и этиологии инфекционных заболеваний, кратности, характера и тяжести судорожных приступов, особенностей клинической общемозговой и очаговой неврологической симптоматики, возможностей диагностических методов, таких как ПЦР, ИФА, ЭЭГ, УЗИ, КТ, МРТ и других, что позволяет улучшить исходы и предупредить развитие симптоматической эпилепсии.

Благодаря выполнению данной работы и анализу развития судорожного синдрома на фоне инфекционных заболеваний, определены эпидемиологические, клинические, электрофункциональные особенности судорог, прогноз и тактика ведения пациентов, что имеет как научный, так и практический результат.

ВЫВОДЫ

1. Судорожный синдром при инфекционных заболеваниях в 85% случаев развивается у детей в возрасте до 3 лет, причем, в 54,5% на фоне острых респираторных инфекций, и характеризуется преобладанием фебрильных судорог – до 76%, которые в 31% случаев возникают при инфекции, вызванной вирусом герпеса 6 типа.

2. У детей при инфекционных заболеваниях, протекающих с судорожным синдромом, имеют место различные варианты электрофункциональных особенностей биоэлектрической активности головного мозга, отличающиеся нарушением основных параметров фоновой активности на ЭЭГ и очаговыми изменениями, выраженность которых зависит от возраста пациентов, этиологии и тяжести заболевания.

3. При манифестации судорожного синдрома на фоне инфекционных заболеваний у детей имеет место нормальный уровень сенсibilизации лимфоцитов к мозгоспецифическим белкам (S100, основной белок миелина, галактоцереброзид С1) в плазме крови, что ставит под сомнение их патогенетическое значение в развитии симптоматической эпилепсии.

4. Прогнозирование развития симптоматической эпилепсии у детей с нейроинфекциями, манифестирующими судорожным синдромом, возможно с помощью разработанной логистической модели, включающей показатели распространенности очагов на МРТ, патологической активности на ЭЭГ, наличия коматозного состояния, выявления этиологического агента заболевания.

5. Последовательная усовершенствованная тактика ведения больных с судорожным синдромом при инфекционных заболеваниях предполагает клинико-функциональную диагностику судорожного синдрома, дифференцированное применение лучевых и электрофизиологических методов в зависимости от характера судорожного синдрома, возраста пациента, нозологической формы и

тяжести течения заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При развитии судорожного синдрома на фоне инфекционных заболеваний у детей рекомендуется уточнение этиологии основного заболевания, а у больных с фебрильными судорогами исследование крови методом ПЦР и ИФА на вирус герпеса 6 типа для выбора дифференцированной тактики ведения пациента.

2. Однократно развившиеся на фоне острых нейроинфекций судороги не являются основанием для пролонгированного назначения противосудорожной терапии, а указывают на необходимость клинико-электрофункционального мониторинга в течение всего острого периода заболевания и в анамнезе на протяжении 12 месяцев.

3. При выявлении фокальной судорожной активности на фоне инфекционного заболевания необходимо проведение МРТ головного мозга для исключения органического поражения центральной нервной системы.

4. Для прогнозирования развития симптоматической эпилепсии при нейроинфекциях рекомендуется учет клинико-лабораторных параметров острого периода заболевания с расчетом линейно-классификационной функции, специфичной для благоприятного (ЛКФ 1) исхода нейроинфекций без развития симптоматической эпилепсии и неблагоприятного (ЛКФ 2) исхода с развитием симптоматической эпилепсии по следующим формулам:

$$\text{ЛКФ1} = -12,1 - 0,1 * X_1 + 10,1 * X_2 - 1,9 * X_3 + 5,3 * X_4 + 8,4 * X_5$$

$$\text{ЛКФ2} = -20,1 - 0,5 * X_1 + 4,0 * X_2 + 2,1 * X_3 + 8,2 * X_4 + 10,9 * X_5$$

где

X_1 – наличие коматозного состояния в днях;

X_2 – распространенность очагов на МРТ;

X_3 – наличие эпилептиформной активности;

X_4 – наличие ирритативной активности на ЭЭГ;

X_5 – наличие этиологического агента-возбудителя заболевания;

При ЛКФ 1>ЛКФ 2 прогнозируют исхода энцефалита без развития СЭ, а при ЛКФ 2>ЛКФ 1 - неблагоприятный исход энцефалита с развитием СЭ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АКДС – анатоксины коклюша, дифтерии и столбняка
- АМПК - аминокс-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота
- АСВП – акустические стволовые вызванные потенциалы
- АТФ – аденозин-трифосфат
- БГМ – бактериальные гнойные менингиты
- ВГ-6 – вирус герпеса 6 типа
- ВПГ – вирус простого герпеса
- ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр
- ВЗЭ – варицелла зостер энцефалит
- ВЭ – вирусный энцефалит
- ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
- ГМ – гемофильный менингит
- ГТК – генерализованные тонико-клонические судороги
- ГЦ С1 – галактоцереброзид С1
- ГЭ – герпетический энцефалит
- ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
- ДТП - дизентерийно-тифо-паратифозная группа
- ЗВП – зрительные вызванные потенциалы
- ИА – индекс адгезии
- ИФА – иммуноферментный анализ
- ККП – корь, краснуха, паротит
- КТ – компьютерная томография
- КЭ – клещевой энцефалит
- ММ – менингококковый менингит
- М н/у – менингит неустановленной этиологии
- ММ – менингококковый менингит
- МРТ – магнитно-резонансная томография

НИ - нейроинфекции
НСБ – нейроспецифические белки
НСГ - нейросонография
ОБМ – основной белок миелина
ОКИ – острые кишечные инфекции
ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции
ОРИ – острые респираторные инфекции
ПМ – пневмококковый энцефалит
ПСПВ – постсинаптические потенциалы возбуждения
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РЛА – реакция латекс-агглютинации
СВМЭ - менингит, вызванный стрептококком группы В *agalactiae*
ССВП – соматосенсорные вызванные потенциалы
УЗИ – ультразвуковое исследование
УПСП – угнетающие постсинаптические потенциалы
ФС – фебрильные судороги
ЦНС – центральная нервная система
ЦСЖ – цереброспинальная жидкость
ЭКГ - электрокардиограмма
ЭНМГ — электронейромиография
Э – эпилепсия
ЭЭГ -электроэнцефалография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анин А.Н. Особенности состояния гематоэнцефалического барьера у детей раннего возраста, страдающих фебрильными судорогами: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук (14.01.11) / Анин Александр Николаевич. - М., 2002. - 22 с.
2. Баранов А.А. Предотвращение ветряной оспы средствами специфической профилактики в Беларуси, Казахстане, России и Украине / А.А. Баранов // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Т.3, №5. – С.6–14.
3. Баринский И.Ф. Герпес / И.Ф. Баринский. - М.: Медицина, 1986. - 206 с.
4. Белоусова Е. Д. Трудности дифференциальной диагностики эпилепсии / Е. Д. Белоусова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2006. - Т. 51, № N6. - С.13-18.
5. Беляева И.А. Нейроспецифические белки в крови и ликворе при клещевых нейроинфекциях (клинико-диагностические и прогностические аспекты): автореф. дис. канд. мед. наук. (14.01.11) / Беляева Ирина Александровна. М., 1995. 28 с.
6. Благодосклонова, Н.К. Детская клиническая электроэнцефалография / Н.К. Благодосклонова, Л.К. Новикова. - М.: Медицина, 1994. - 202 с.
7. Бредбери М. Концепция проницаемости гематоэнцефалического барьера / М. Бредбери. - М.: Медицина, 1983. - 316 с.
8. Бусыгин С.Н. Взаимосвязь сывороточного уровня протеина S100 и тяжести энцефалопатии при сепсисе / С.Н. Бусыгин [и др.]. // Уральский медицинский журнал. - 2012. - № 12. - С. 126-129.
9. Бусыгин С.Н. Регуляция гемодинамики и сывороточный протеин S100 при различных клинических формах септической энцефалопатии / С.Н. Бусыгин [и др.]. // Уральский медицинский журнал. - 2013. - № 3. С. 53-57.

10. Войтенков В.Б. Ретикулярная формация головного мозга в норме и патологии. / В.Б. Войтенков, А.В. Карташев. СПб, Реноме. - 120 с.
11. Войтинский Е.Я. Электрическая активность головного мозга при нейроинфекциях: Дисс.док.биол.наук (14.01.11) / Войтинский Евгений Яковлевич. - Л.: 1970. - 390 с.
12. Войтинский Е.Я. Клинико-электрофизиологические исследования экспериментального герпетического энцефалита / Е.Я. Войтинский [и др.]. // Журн.невропатол.и психиатр. - 1977. - №2. - С.171-178.
13. Воробьева Н.Л. Определение содержания IGG 1 IGE антител к основному белку миелина у неврологических больных и его клиническое значение / Н.Л. Воробьева, В.Б. Гервасиева, В.В. Сверановская // Медицинская иммунология. - 1999. - Т. 1. № 3-4. - С. 54-54.
14. Голосная Г.С. Изменения уровня белка S100 у новорожденных с ПТЦНС / Г.С. Голосная [и др.]. // Педиатрия. - 2004. - № 1. С. 10—15.
15. Гузева В.И., Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей / В.И. Гузева. - М.: «Медицинское информационное агентство», 2007.- 54с.
16. Заболотных В.А. Основы классической клинической электроэнцефалографии / В.А. Заболотных, В.Н. Команцев, А.Г. Поворинский. СПб: «Ясный Свет», 2004. - 79 с.
17. Ермакова Н.В. Нейроиммунные аспекты патогенеза ли-хорадочной и менингеальной форм клещевого энцефалита: автореф. дис. канд. мед. наук. (14.01.11) / Ермакова Наталья Васильевна. - СПб., 2007. 28 с.
18. Иванова В. В. Иммунопатогенез инфекционной болезни у детей / В. В. Иванова, Г. Ф. Железникова, И. В. Шилова// Детские инфекции. — 2005. Т. 32, №4. – С. 143-147.
19. Идрисова Ж.Р. Прогностическая роль антител к основному белку миелина при вирусных энцефалитах / Идрисова Ж.Р. [и др.] // Альманах клинической медицины. 2001. № 4. С. 60-62.

20. Исаков В.А., Герпесвирусная инфекция. / В.А. Исаков, С.Б Рыбалкин, М.Г Романцов. - СПб., 2006. - 94 с.
21. Карлов В.А. Эпилепсия. / В.А. Карлов. М., Медицина. 1990. 336 с.
22. Карлов В.А. Стратегия и тактика терапии эпилепсии сегодня / В.А. Карлов // Журн. невропатол. и психиатр. — 2004. — Т. 8. — С. 28—34.
23. Корнева Е.А. Взаимодействие нервной и иммунной систем. Молекулярно-клеточные аспекты. / Е.А. Корнева [и др.]. СПб: «Наука», 2012. - 174 с.
24. Липатова Л.В. Клинико-нейроиммунные нарушения, их патогенетическая роль и значение для диагностики и лечения эпилепсии, осложненной энцефалопатией. Автореф. дисс. докт. мед. наук (14.01.11) / Липатова Людмила Викторовна, СПб, 2009. 25 с.
25. Лихачев С.А. Нейрон-специфическая енолаза и белок S100 в диагностике височной эпилепсии / С.А. Лихачев [и др.]. // Неврология и нейрохирургия Восточная Европа. - 2013. - № 2. - С. 80-87.
26. Лобзин Ю.В. Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей/ Ю.В. Лобзин. СПб, 2013. - 903 с.
27. 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, В.9 С. 3-16.
28. Морозова М.А. Возрастная динамика височной эпилепсии у детей / М.А. Морозова, Л.В. Калинина // Журнал невр. и псих. - 2003. - № 3. — С. 9-17.
29. Мухин К. Ю. Эпилепсия: атлас электро-клинической диагностики / К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, Л.Ю. Глухова. — М.: Альварес Паблишинг, 2004. - 210 с.
30. Незнанов Н.Г. Эпилепсия, качество жизни, лечение. /Н.Г. Незнанов [и др.]. СПб: издательство ВМА, 2005. - 294 с.

31. Перекрест С.В. Активация клеток гипоталамических структур при введении антигенов различной природы (по экспрессии c-fos гена) / С.В. Перекрест [и др.]. // Медицинская иммунология. - 2006. - Т. 8, № 5-6, - С. 631-636.
32. Петрухин А.С. Эпилептология детского возраста. / А.С. Полосухин [и др.]. - М.: Медицина, 2000. 623 с.
33. Полосухина Д.И. Аутоантитела к основному белку миелина у больных рассеянным склерозом/ Д.И. Полосухина [и др.] // International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации). - 2009. - Т. 11, № 1. - С. 10-18.
34. Результаты структурной и функциональной нейровизуализации у пациентов с эпилептическими приступами при цереброваскулярных заболеваниях/С.Н. Базилевич, М.М. Одинак, Д.Е. Дыскин и др.// Журнал неврологии и психиатрии. -2008. -Вып.2,приложение. -С.33-39.
35. Росин Ю.А. Прогностическое значение электроэнцефалографии при тяжелых острых нейроинфекциях у детей/ Ю.А. Росин, Р.Л. Басс, Е.Я. Войтинский // Вопросы охраны материнства и детства. - 1999. - Т. 36, №5, С. 8-12.
36. Рябухин И.А. Нейроспецифические белки в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера человека и животных: автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 2004. - С. 25.
37. Савина М.В. Роль вызванных потенциалов мозга в прогнозировании течения и исходов энцефалитов у детей. Автореф. дис. к-та мед. наук. (14.01.11) / Савина Маргарита Владимировна. - СПб, 2009. - С. 25.
38. Скоромец А.А. Нервные болезни: учебное пособие / А.А. Скоромец, А.П. Скоромец, Т.А. Скоромец. 6-е изд. -М.: МЕДпресс-информ, 2013. -560с.
39. Скрипченко Н.В. Гетерогенность судорожного синдрома при инфекционных заболеваниях у детей / Н.В. Скрипченко, Е.М. Кривошеев, В.Н. Команцев, Е.Ю. Горелик, С.И. Минченко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2012. - Т. 57. № 6. - С. 50-58.

40. Скрипченко Н.В. Инфекционные заболевания периферической нервной системы у детей / Н.В.Скрипченко, В.Н. Команцев: Рук. для врачей. - М.: Медицина, 2006. – 560 с.
41. Скрипченко Н.В. Способ прогнозирования исходов вирусных энцефалитов у детей / Н.В. Скрипченко, М.В. Савина, Г.П. Иванова, С.Г. Григорьев. Патент РФ №2372839.
42. Сорокина М.Н. Клиника и терапевтическая тактика при герпетическом энцефалите у детей / М. Н. Сорокина [и др.]. - СПб.: 2000. - 16 с.
43. Тимченко В.Н. Инфекционные болезни у детей / В.Н. Тимченко. – М.: Медицина, 2001. 467 с.
44. Хамилис М.Д. Факторы риска эпилепсии у детей и подростков на почве перенесенной нейроинфекции / М.Д. Хамилис // Журн.невропатологии и психиатр.- 1989.- №6.- С.30-33.
45. Шипицина Л.М. Электрофизиологические исследования при экзантемных и поствакцинальных энцефалитах / Шипицына Л.М., Войтинский Е.Я. Острые нейроинфекции у детей: Руководство для врачей/ Под ред. А.П.Зинченко.- Л.: Медицина, 1986.- С.181-188.
46. Якунин Ю.А. Клинико-электроэнцефалографические изменения при менингитах и энцефалитах у детей / Ю.А. Якунин // Инфекционные заболевания нервной системы у детей.- М., 1968.- С.121-131.
47. Яцук С.Л. Стадийность в течении височной эпилепсии / С.Л. Яцук // Журн. неврол. и псих. - 1988. - № 6. - С. 42-45.
48. A case of central nervous system infection due to west nile virus lineage-1 in ankara province, Turkey/ M. Ocal, H. Onder, E.M. Arsava et al.// Mikrobiyol Bul. - 2013. - Vol. 1. - P. 164-172.
49. A case with anti-galactocerebroside antibody-positive Mycoplasma pneumoniae meningoencephalitis presenting secondary hypersomnia/ N. Sugeno, N. Kawaguchi, T. Hasegawa et al.// Neurol Sci. - 2012. - Vol. 33, No. 6. - P. 1473-1476.
50. A locus for febrile seizures (FEB3) maps to chromosome 2q23-24/ A. Peiffer, J. Thompson, C. Charlier et al.// Ann Neurol. - 1999. - Vol. 46. - P. 671-674.

51. A locus for simple pure febrile seizures maps to chromosome 6q22-q24/ R. Nabbout, J.F. Prud'homme, A. Herman et al. // *Brain*. - 2002. - Vol. 125. - P. 2668-2672.
52. A new locus for generalized epilepsy with febrile seizures plus maps to chromosome 2/ I. Lopes-Cendes, I.E. Scheffer, S.F. Berkovic et al. // *Am J Hum Genet*. - 2000. - Vol. 66. - P. 698-702.
53. A nonsense mutation of the MASS1 gene in a family with febrile and afebrile seizures/ J. Nakayama, Y.H. Fu, A.M. Clark et al.// *Ann Neurol*. - 2002. - Vol. 52. - P. 654-657.
54. A novel GABRG2 mutation associated with febrile seizures /D. Audenaert, E. Schwartz, K. G. Claeys et al.// *Neurology*. - 2006. - Vol. 67. - P. 687-689.
55. A novel locus for generalized epilepsy with febrile seizures plus in French families /S. Baulac, I. Gourfinkel-An, P. Couarch et al.// *Arch Neurol*. - 2008. - Vol. 65, P. 943-949.
56. A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns/ N.A. Singh, C. Charlier, D. Stauffer et al.// *Nat Genet*. - 1998. - Vol. 18. - P. 25-31.
57. A patient with rubella encephalitis and status epilepticus/ F. Gülen, E. Cagliyan, Y. Aydinok et al // *Minerva Pediatr*. - 2008. - Vol. 60, No. 1.- P. 141-144.
58. A second locus for familial generalized epilepsy with febrile seizures plus maps to chromosome 2q21-q33 / S. Baulac, I. Gourfinkel-An, F. Picard et al.// *Am J Hum Genet*. - 1999. - Vol. 65, P. 1078-1083.
59. A splice site variant in the sodium channel gene SCN1A confers risk of febrile seizures/ K. Schlachter, U. Gruber-Sedlmayr, E. Stogmann et al.// *Neurology*. - 2009. - Vol. 72. - P. 974-977.
60. Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus/ R. Nabbout, A. Vezzani, O. Dulac, C. Chiron// *Lancet Neurol*. - 2011. - Vol. 10, No. 1. - P. 99–108.
61. Acute onset of focal seizures, psychiatric features and confusion: a case of autoimmune encephalitis? /A.Al-Diwani, R.J Butterworth., A. Nibber et al. // *BMJ Case Rep*. - 2012. - Vol. 30. - P. 456-460.

62. An adult patient with rubella encephalitis/ E. Giza, S. Karachristianou, E. Roilides, A. Anastasiou// *Neurosciences (Riyadh)*. - 2012. - Vol. 17, No. 1. - P. 78-79.
63. Anlar B. Subacute sclerosing panencephalitis and chronic viral encephalitis// *Handb Clin Neurol*. - 2013. - Vol. 112, - P. 1183-9.
64. Anti-galactocerebroside testing in *Mycoplasma pneumoniae*-associated encephalitis/ L.J.Christie, S.Honarmand, S.Yagiet al. // *Journal of Neuroimmunology*. - 2007. - Vol. 189, No. 1-2. - P. 129-131.
65. Autoimmune epilepsy in children: Case series and proposed guidelines for identification/ J. Suleiman, F. Brilot, B. Lang et al.// *Epilepsia*. - 2013. - Vol. 54, No. 6. - P. 1036-1045.
66. Autoimmunity-related demyelination in infection by Japanese encephalitis virus/ Y.F. Tseng, C.C. Wang, S.K. Liao et al// *J Biomed Sci*. - 2011. - Vol. 18. - P. 20-25.
67. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities/ M. Steriade, P. Gloor, R.R. Llinas et al.// *Electroencephalogr. clin. Neurophysiol.* - 1990. - v.76. - P.481-508.
68. Benes F.M. Myelination of cortical-hippocampal relays during late adolescence// *Schizophr Bull*. - 1989. - Vol. 15, No. 4, - P. 585-593.
69. Chang B.S. Epilepsy/ B. S. Chang, D. H. Lowenstein// *N Engl J Med*. - 2003. - Vol. 349, P. 1257-1261.
70. Characteristic changes in the slow cortical waves after a 6-h sleep deprivation in rat/ T. Hajnik, A. Tóth, L. Détári// *Brain Res*. - 2013. - Vol. 21. - P. 1501-1511.
71. Characterization of the central nervous system innervation of the rat spleen using viral transneuron tracing/ G. Cano, A. F. Sved, L. Rinamen et al.// *J Comp Neurol*. - 2001. - Vol. 439, P. 1-18.
72. Chatrian G. E. Coma, other states of altered responsiveness, and brain death// *Current practice in clinical electroencephalography/* Eds. D.D.Daly, T.A.Pedley. - New York: Raven Press, 1990. - P.425-488.

73. Chen Y.J. Clinical characteristics and prognostic factors of postencephalitic epilepsy in children/ Y. J. Chen, P. C. Fang, J. C. Chow// *J Child Neurol.* – 2006. – Vol. 21, №12. – P. 1047-1051.
74. Cheng Z. Identification of GABA receptors in chick cornea/ Z. Cheng, M. Chebib, K. L. Schmid// *Mol Vis.* - 2012. - Vol. 18, P. 1107–1114.
75. Chorea and developmental regression associated with human herpes virus-6 encephalitis/ A.S. Pulickal, S. Ramachandran, P. Rizek et al// *Pediatr Neurol.* - 2013. - Vol. 48, No. 3. - P. 249-251.
76. Chung S. Febrile seizures./ *Korean J Pediatr.* 2014;57(9):384-95. DOI:10.3345/kjp/2014.57.9.384. Epub 2014 Sep 30.
77. Clinical appearance and outcome in mumps encephalitis in children/ M. Koskiniemi, M. Donner, O. Pettay et al// *Acta Paediatr Scand.* - 1983. - Vol. 72. - P. 603-609.
78. Clinical characteristics of febrile convulsions during primary HHV-6 infection/ S. Suga, K. Suzuki, M. Ihira et al// *Arch Dis Child.* - 2000. - Vol. 82. - P. 62-68.
79. Comparison between febrile and afebrile seizures associated with mild rotavirus gastroenteritis/ B. Kang, D.H. Kim, Y.J. Honget al// *Seizure.* - 2013. - Vol. 22, No. 7. - P. 560-564.
80. Convulsions among the Chamorro people of Guam, Mariana Islands. II. Febrile convulsions/ J.M. Stanhope, J.A. Brody, E. Brink et al. // *Am J Epidemiol.* - 1972. - Vol. 95. - P. 299-305.
81. Cytokines and epilepsy/ G. Li, S. Bauer, M. Nowak et al// *Seizure.* - 2011. - Vol. 20, No. 3. - P. 249–256.
82. Death in children with febrile seizures: a population-based cohort study/ M. Vestergaard, M.G. Pedersen, J.R. Østergaard et al// *Lancet.* - 2008. - Vol. 372, No. 9637, P. 457-463.
83. Dube, D. Endogenous neuropeptide Y prevents recurrence of experimental febrile seizures by increasing seizure threshold // *J. Mol. Neurosci.* - 2005. - Vol. 25. - P. 275–284.

84. Dumermuth, G. Elektroencephalographie im Kindesalter. - Stuttgart, 1976. - 287 s.
85. Eastern equine encephalitis in children, Massachusetts and New Hampshire, USA, 1970-2010/ M.A. Silverman, J. Misasi, S. Smolevet al.//Emerg Infect Dis. 2013 Feb;19(2):194-201; quiz352. DOI :10.3201/eid1902.120039
86. EEG abnormalities in clinically diagnosed brain death organ donors in Iranian tissue bank/ S.A. Tavakoli, A. Khodadadi, A.R. Azimi Saein et al// Acta Med Iran. - 2012. - Vol. 50, No. 8. - P. 556-559.
87. EEG abnormalities in clinically diagnosed brain death organ donors in Iranian tissue bank/ S.A. Tavakoli, A. Khodadadi, A.R. Azimi Saein et al// Acta Med Iran. - 2012. - Vol. 50, No. 8. - P. 556-559.
88. Epilepsy in children of a young age / A. Doppelbauer, J. Zeitlhofer, U. Zifko et al. // Acta Neurol Scand. - 1993. - Vol. 87, - P. 345-351.
89. Escayg A. Critical review and invited commentary: Sodium channel SCN1A and epilepsy: Mutations and mechanisms./ A.Escayg, A.L.Goldin // Epilepsia. - 2010. - Vol. 51, P. 1650-1654.
90. Evidence for a novel gene for familial febrile convulsions, FEB2, linked to chromosome 19p in an extended family from the Midwest/ E.W. Johnson, J. Dubovsky, S.S. Rich et al.// Hum Mol Genet. - 1998. - Vol. 7, - P. 63-71.
91. Faingold C.L. Emergent properties of CNS neuronal networks as targets for pharmacology: application to anticonvulsant drug action // Prog Neurobiol. - 2004. - Vol. 72. - P. 55-59.
92. Falsely pessimistic prognosis by EEG in post-anoxic coma after cardiac arrest: the borderland of nonconvulsive status epilepticus/ J. Sreedharan, E. Gourlay, M.R. Evans, M. Koutroumanidis// Epileptic Disord. - 2012. - Vol. 14, No. 3. - P. 340-344.
93. Febrile infection-related epilepsy syndrome without detectable autoantibodies and response to immunotherapy: a case series and discussion of epileptogenesis in FIRES/ A. van Baalen, M. Häusler, B. Plecko-Startinig et al// Neuropediatrics. - 2012. - Vol. 43, No. 4. - P. 209-216.

94. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta1 subunit gene SCN1B/ R.H. Wallace, D.W. Wang, R. Singh et al.// Nat Genet. - 1998. - Vol. 19. - P. 366-368.
95. Febrile seizures and primary human herpesvirus 6 infection/ L. Laina, V.P. Syriopoulou, G.L. Daikos et al.// Pediatr Neurol. - 2010. - Vol. 42, No. 1. - P. 28-31.
96. First genetic evidence of GABA(A) receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the gamma2-subunit gene / S. Baulac, G. Huberfeld, I. Gourfinkel-An et al. // Nat Genet. - 2001. - Vol. 28, - P. 46-54.
97. Functional role of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in seizures/ A. Vezzani, D. Moneta, C. Richichi et al.// Adv Exp Med Biol. - 2004. - Vol. 548. - P. 123-127.
98. Galactocerebroside is expressed by non-myelin-forming Schwann cells in situ/ K.R. Jessen, L. Morgan, M. Brammer, R. Mirsky// J Cell Biol. - 1985. - Vol. 101, No. 3. - P. 1135–1143.
99. Gamma-Aminobutyric acid in CSF of children with febrile seizures / M. Knight, J. Ebert, R.A. Parish et al.// Arch Neurol. - 1985. - Vol. 42. - P. 474-479.
100. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome/ R. Singh, I.E. Scheffer, K. Crossland, S.F. Berkovic// Ann Neurol. - 1999. - Vol. 45. - P. 75-80.
101. Genetic susceptibility to febrile seizures: case-control association studies/ R. Kira, Y. Ishizaki, H. Torisu et al.// Brain Dev. - 2010. - Vol. 32. - P. 57-63.
102. Goldman L. The Epilepsies./ L. Goldman, A.I. Schafer. Goldman's Cecil Medicine, Twenty-Fourth Edition. Saunders, Elsevier. Philadelphia, 2012. 465 p.
103. Hemachudha N.S. Unusual EEG pattern in rubella encephalitis/ N.S. Hemachudha, R.S. Kocen// J Neurol Neurosurg Psychiatry. - 1986. - Vol. 49, No. 4. - P. 458-459.
104. Hereditary febrile seizures: phenotype and evidence for a chromosome 19p locus/ S.L. Kugler, E.S. Stenroos, D.E. Mandelbaum et al.// Am J Med Genet. - 1998. - Vol. 79. - P. 354-358.

105. Highly reactive anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies differentiate demyelinating diseases from viral encephalitis in children/ P.H. Lalive, M.G. Häusler, H. Maurey et al// *Mult Scler.* - 2011. - Vol. 17, No. 3. - P. 297-302.
106. Hippocampal alterations in children with temporal lobe epilepsy with or without a history of febrile convulsions: evaluations with MR volumetry and proton MR spectroscopy/ W.C. Wu, C.C. Huang, H.W. Chung et al// *AJNR Am J Neuroradiol.* - 2005. - Vol. 26, No. 5. - P. 1270-1275.
107. Hippocampal sclerosis in children with lesional epilepsy is influenced by age at seizure onset/ C.J. Riney, B. Harding, W.J. Harkness et al// *Epilepsia.* - 2006. - Vol. 47, No. 1. - P. 159-166.
108. Hippocampal volume and cell density changes in a mouse model of human genetic epilepsy/ k.L. Richards, N.D. Kurniawan, Z. Yang et al// *Neurology.* - 2013. - Vol. 80, No. 13. - P. 1240-1246.
109. History of simple febrile seizures is associated with hippocampal abnormalities in adults / T. Auer, P. Barsi, B.Bone et al// *Epilepsia.* - 2008. - Vol. 49, No. 9. - P. 1562-1569.
110. Human herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus: the FEBSTAT study./ L.G. Epstein, S. Shinnar, D.C. Hesdorffer et al. // *Epilepsia.* - 2012. - Vol. 53, No. 9. - P. 1481-1488.
111. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation/ C.B. Hall, C.E. Long, K.C. Schnabel et al// *N Engl J Med.* - 1994.- Vol. 235. - P. 331-432.
112. Identification of a novel locus for febrile seizures and epilepsy on chromosome 21q22/ P. Hedera, S. Ma, M.A. Blair et al. // *Epilepsia.* - 2006. - Vol. 47 – P. 1622-1625.
113. IL-1 receptor/Toll-like receptor signaling in infection, inflammation, stress and neurodegeneration couples hyperexcitability and seizures/ A. Vezzani, M. Maroso, S. Balosso et al// *Brain Behav. Immun.* - 2011. - Vol. 25, No. 7. - P. 281–289.

114. Impact of the midurethral sling procedure on quality of life in women with urinary incontinence/ H.S. Lim, J.M. Kim, P.H. Song et al// Korean J Urol. - 2010. - Vol. 51. - P. 122-125.
115. Increased in vivo expression of an inflammatory marker in temporal lobe epilepsy/ J. Hirvonen, W.C. Kreisl, M. Fujita et al// J. Nucl. Med. - 2012. - Vol. 53, No. 2. - P. 234–240.
116. Interleukin-1 type 1 receptor/Toll-like receptor signalling in epilepsy: the importance of IL-1beta and high-mobility group box 1/ M. Maroso, S. Balosso, T. Ravizza et al// J. Intern. Med. - 2011. - Vol. 270, No. 4. - P. 319–326.
117. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure/ A.S.Daoud, A. Batieha, F. Abu-Ekteish et al/ Epilepsia. - 2002. - Vol. 43, - P. 740-746.
118. Isokawa M. Remodeling dendritic spines of dentate granule cells in temporal lobe epilepsy patients and the rat pilocarpine model./ Isokawa M// Epilepsia-2000. –T.41. -№6. –P. 14–17.
119. Kliegman R.M. Nelson Textbook of Pediatrics, Nineteenth Edition// R.M. Kliegman, B.F. Stanton, J.W. Geme.- Chapter 586.- p.2013-2039. 2013.
120. Kramer A.H. Viral encephalitis in the ICU// Critical care clinics. - 2013. - Vol. 29, No. 3. - P. 621-649.
121. Lack of replication of association between scn1a SNP and febrile seizures S. Petrovski, I.E. Scheffer, S.M. Sisodiya et al// Neurology. - 2009. - Vol. 73. - P. 1928-1932.
122. Limbic Encephalitis in Taiwanese Children and Adolescence: A Single Center Study/ I. J. Chou, H.S.Wang, J.J.Lin et al// Pediatr Neonatol. - 2013. - Vol.13, P. 875-886.
123. Lindsley D.B. Clinical and electroencephalographic changes in a child during recovery from encephalitis/ D.B. Lindsley, K.K. Cutts// Arch.Neurol.Psychiatry. - 1941.- Vol.45.- P.156-161.
124. Linkage and association of febrile seizures to the IMPA2 gene on human chromosome 18/ J. Nakayama, N. Yamamoto, K. Hamano et al// Neurology. - 2004. - Vol. 63. - P. 1803-1809.

125. Lipopolysaccharide enhances glutaric acid-induced seizure susceptibility in rat pups: behavioral and electroencephalographic approach/ D.V. Magni, M.A. Souza, A.P. Oliveira et al.// *Epilepsy Res.* - 2011, - Vol. 93, No. 2-3. - P. 138–148.
126. Long term neurological outcome of herpes encephalitis/ E. Lahat, J. Barr, G. Barkai et al.// *Arch Dis Child.* – 1999. – Vol. 80, №1. – P. 69–71.
127. Long-term outcome of acute encephalitis of unknown aetiology in adults/ A. Schmidt, R. Bühler, R. Mühlemann et al.// *Clinical Microbiology and Infection.* – 2011. – Vol. 17, № 4. – P.621–626.
128. Long-term outcomes of acute encephalitis in childhood/ A. Fowler, T. Stöberg, M. Eriksson, R. Wickström// *Pediatrics.* – 2010. – Vol. 126, №4. – P. 828-835.
129. Lopes da Silva F. Neural mechanisms underlying brain waves: from neural membranes to networks// *Electroencephalogr.clin.Neurophysiol.* - 1991.- v.79.- P.81-93.
130. Low risk of bacteremia in children with febrile seizures/ S.S. Shah, E.R. Alpern, L. Zwerling et al.// *Arch Pediatr Adolesc Med.* - 2002. - Vol. 156. - P. 469-472.
131. Management of severe rubella encephalitis requiring intensive care unit admission / M. Bahloul, A. Chaari, R. Ammar et al.// *Journal of Infection.* - 2013. - Vol. 66, No. 1, - P. 109-111.
132. McCormick D.A. Contreras D. On the cellular and network bases of epileptic seizures/ D.A. McCormick// *Annu Rev Physiol.* - 2001. - Vol. 63, - P. 815-820.
133. Mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion in children/ Z. Liptai, B. Ivády, P. Barsi et al.// *Ideggyogy Sz.* - 2013. - Vol. 66, No. 1-2. - P. 67-71.
134. Misra U.K. Seizures in viral encephalitis/ U.K. Misra, M. Kalita// *Epilepsia.* – 2008. – Vol. 49(Suppl. 6). – P.13–18.
135. Monitoring neutrophil activation in juvenile rheumatoid arthritis by S100A12 serum concentrations/ D. Foell, H. Wittkowski, I. Hammerschmidt et al. // *Arthritis Rheum.* - 2004. - Vol. 50. - P. 1286–1295.

136. Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures/ R.H. Wallace, C. Marini, S. Petrou et al.// *Nat Genet.* - 2001. - Vol. 28. - P. 49-53.
137. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2./ A. Escayg, B.T. MacDonald, M.H. Meisler et al. // *Nat Genet.* - 2000. - Vol. 24, - P. 343-348.
138. Myelin basic protein undergoes a broader range of modifications in mammals than in lower vertebrates/ C. Zhang, A.K. Walker, R. Zand et al.// *J Proteome Res.* - 2012. - Vol. 5, No. 11. - P. 4791-802
139. Myelin-specific proteins: A structurally diverse group of membrane-interacting molecules/ H. Han, M. Myllykoski, S. Ruskamo et al.// *Biofactors.* - 2013. - Vol. 39, No. 3. - P. - 233-241.
140. Myelin-specific proteins: A structurally diverse group of membrane-interacting molecules/ H. Han, M. Myllykoski, S. Ruskamo et al.// *Biofactors.* - 2013. - Vol. 39, No. 3. - P. - 233-241.
141. Nakayama J. Progress in searching for the febrile seizure susceptibility genes/ J. Nakayama// *Brain Dev.* - 2009. - Vol. 31. - P. 359-364.
142. Nav1.1 mutations cause febrile seizures associated with afebrile partial seizures/ T. Sugawara, E. Mazaki-Miyazaki, M. Ito et al.// *Neurology.* - 2001. - Vol. 57. - P. 703-708.
143. Newly diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis /A. T. Berg, S. Shinnar, S. R. Levy, F. M. Testa// *Epilepsia.* - 1999. - Vol. 40, P. 445-449.
144. Novel susceptibility locus at chromosome 6q16.3-22.31 in a family with GEFS+/ A. Poduri, Y. Wang, D. Gordon et al.// *Neurology.* - 2009. - Vol. 73. - P. 1264-1269.
145. One-year follow-up of tick-borne central nervous system infections in childhood / M. L. Engman, K. Lindström, M. Sallamba et al.// *Pediatr Infect Dis J.* - 2012. - Vol. 31, No. 6. - P. 570-574.

146. Pardal-Fernández, J.M. Periodic Lateralized Epileptiform Discharges (PLEDs) and pneumococcal meningoencephalitis/ J.M. Pardal-Fernández, M. Bengoa, M.C. Carrascosa-Romero// *Eur J Paediatr Neurol*. - 2012. - Vol. 16, No. 6. - P. 749-752.
147. Pavidou E. Prognostic factors for subsequent epilepsy in children with febrile seizures/ E. Pavidou, C. Panteliadis// *Epilepsia*. 2013 Dec;54(12):2101-7. DOI: 10.1111/epi.12429. Epub 2013 Nov 8.
148. Perceived health in children presenting with a "first seizure"/ L. Hamiwka, N. Singh, J. Niosi, E. Wirrell// *Epilepsy Behav*. - 2008. - Vol. 13. - P. 485-490.
149. Progressive rubella panencephalitis/ A. Guizzaro, E. Volpe, G. Lus et al. Follow-up EEG study of a case // *Acta Neurol (Napoli)*. - 1992. - Vol. 14, No. 4-6. - P. 485-492.
150. Prolonged febrile seizures in the immature rat model enhance hippocampal excitability long term./ D. Dube, K. Chen, M. Eghbal-Ahmadi et al. // *Ann Neurol*. - 2000. - Vol. 47. - P. 336-339.
151. Quantitative post-mortem study of the hippocampus in chronic epilepsy: seizures do not inevitably cause neuronal loss/ M. Thom, J. Zhou, L. Martinian, S. Sisodiya// *Brain*. - 2005. - Vol. 128, No. 6. - P. 1344-1357.
152. Reversible Splenic Lesion in a Patient with Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES)/ F. Nozaki, T. Kumada, T. Miyajima et al.// *Neuropediatrics*. - 2013. - Vol. 28, No. 5. - P. 321-327.
153. S100 and cognitive impairment after mild traumatic brain injury./ C. N. de Boussard, A. Lundin, D. Karlstedt et al // *J Rehabil Med*. - 2005. - Vol. 37, - P. 53-57.
154. S100B proteins in febrile seizures Seizure/ K. Mikkonen, N. Pekkala, T. Pokka et al.// *European Journal of Epilepsy*. - 2012. - Volume 21, Issue 2. - Pages 144-146.
155. Sabah M. Herpes simplex encephalitis/ M. Sabah, J. Mulcahy, A. Zeman// *BMJ*. - 2012. - Vol. 344. - P. 148-152.
156. Santamaria-Kisiel L. Shaw G.S. Calcium-dependent and -independent interactions of the S100 protein family/ L. Santamaria-Kisiel, A.C. Rintala-Dempsey// *Biochem J*. - 2006. - Vol. 396. - P. 201-214.

157. Scheffer I.E. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes/ I.E. Scheffer, S.F.Berkovic// *Brain*. - 1997. - Vol. 120, No. 3. - P. 479-483.
158. Scheffer I.E. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes/ I.E. Scheffer, S.F. Berkovic// *Brain*. - 1997. - Vol. 120, No. 3. - P. 479-484.
159. Serum S-100B and cleaved-tau are poor predictors of long-term outcome after mild traumatic brain injury / J. J. Bazarian, F. P. Zemlan, S. Mookerjee, T. Stigbrand// *Brain Inj*. - 2006. - Vol. 20, - P. 759-765.
160. Serum S100B protein is increased in fasting rats/ C.B. Netto, S. Conte, M.C. Leite et al.// *Arch Med Res*. - 2006. - Vol. 37. - P. 683-686.
161. Shibasaki, K. Effects of body temperature on neural activity in the hippocampus: regulation of resting membrane potentials by transient receptor potential vanilloid // *J. Neurosci*. - 2007. - Vol. 27. - P. 1566–1575.
162. Significant evidence for linkage of febrile seizures to chromosome 5q14-q15/ J. Nakayama, K. Hamano, N. Iwasaki et al.// *Hum Mol Genet*. - 2000. - Vol. 9. - P. 87-90.
163. Simeone T.A. Molecular biology and ontogeny of glutamate receptors in the mammalian central nervous system/ T.A. Simeone, R.M. Sanchez, J.M. Rho// *J Child Neurol*. - 2004. - Vol. 19. - P. 343-347.
164. Stafstrom C.E. Persistent sodium current and its role in epilepsy/ C.E. Stafstrom// *Epilepsy Curr*. - 2007. - Vol. 7. - P. 15-19.
165. Stafstrom C.E.: The incidence and prevalence of febrile seizures. In Baram T.Z., Shinnar S.(eds) // *Febrile Seizures*. San Diego: Academic Press, 2002, pp.1-25.
166. Suggestion of a major gene for familial febrile convulsions mapping to 8q13-21/ R.H. Wallace, S.F. Berkovic, R.A. Howell et al.// *J Med Genet*. - 1996. - Vol. 33. - P. 308-311.
167. Surge of neurophysiological coherence and connectivity in the dying brain/ J. Borjigin, U. Lee, T. Liu et al.// *Proc Natl Acad Sci U S A*. - 2013. - Vol. 368, No. 3. - P. 233-238.

168. Sutter R. Clinical and imaging correlates of EEG patterns in hospitalized patients with encephalopathy/ R. Sutter, R.D. Stevens, P.W. Kaplan// J Neurol. - 2013. - Vol. 260, No. 4. - P. 1087-1098.
169. Swaiman K. Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice. Fifth Edition // K. Swaiman, S. Ashwal, D.M. Ferriero, D. Ferriero.- 2012.- Chapter 57 .- p.790-797.
170. Temporal lobe epilepsy and GEFS+ phenotypes associated with SCN1B mutations/ I.E. Scheffer, L.A. Harkin, B.E. Grinton et al.// Brain. - 2007. - Vol. 130. - P. 100-112.
171. The cholinergic system and EEG slow waves/ P. Riekkinen, G. Buzsaki, P.Jr. Riekkinen et al.// Electroencephalogr.clin.Neurophysiol. - 1991.- Vol.78.- P.89-96.
172. Thomke F. Assessing prognosis following cardiopulmonary resuscitation and therapeutic hypothermia-a critical discussion of recent studies/ F. Thomke // Dtsch Arztebl Int.- 2013. - Vol. 110, No. 9. - P. 137-143.
173. Utility of lumbar puncture for first simple febrile seizure among children 6 to 18 months of age/ A.A. Kimia, A.J. Capraro, D. Hummel et al.// Pediatrics. - 2009. - Vol. 123. - P. 6-12.
174. Van Noort J.M. Minor myelin proteins can be major targets for peripheral blood T cells from both multiple sclerosis patients and healthy subjects/ J.M. Van Noort, A. Van Sechel, J. Boon// J. Neuroimmunol. - 1993. - Vol. 46. - P. 67-72.
175. Varicella Encephalitis-Related EEG Modifications in Children/ B.Voitenkov, V.N. Komantsev, N.V. Skripchenko, A.V. Klimkin// Neurophysiology.- 2013.- Vol. 45, No. 3. P. 219-222.
176. Vezzani A. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy/ A. Vezzani, S. Balosso, T. Ravizza// Brain Behav. Immun. - 2008. - Vol. 22, No. 6. P. 797–803.
177. Von Campe G. Morphology of dentate granule cells in the human epileptogenic hippocampus./ G. Von Campe, D.D. Spencer, N.C. de Lanerolle// Hippocampus. -1997. –T.7. –P.472–88.

178. Wallace S.J. They don't do very well/ S.J. Wallace// Pediatrics. - 1980. - Vol. 65. - P. 678-689.
179. Westmoreland B. F. The EEG in cerebral inflammatory processes. in: Electroencephalography, E. Niedermeyer and L. Da Silva (eds.), Williams & Wilkins, Baltimore. 1999, P. 302-316.
180. Yield of lumbar puncture among children who present with their first complex febrile seizure/ A. Kimia, E.P. Ben-Joseph, T. Rudloe et al.// Pediatrics. - 2010. - Vol. 126. - P. 62-69.
181. Yu N. Modulation of Immunity and the Inflammatory Response: A New Target for Treating Drug-resistant Epilepsy/ N. Yu, H. Liu, Di Q// Curr Neuropharmacol. - 2013;11(1).-P.114-27.