

© СТРОГАНОВА М. А., МАРТЫНОВА Г. П., ШНАЙДЕР Н. А.

УДК 616-009.24-053.4:5745

DOI: 10.20333/2500136-2019-1-46-53

РОЛЬ ВНЕШНЕСРЕДОВЫХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ФЕБРИЛЬНЫХ СУДОРОГ У ДЕТЕЙ

М. А. Строганова¹, Г. П. Мартынова¹, Н. А. Шнайдер²

¹Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

²Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург 192019, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить роль внешнесредовых и генетических факторов в развитии фебрильных судорог у детей раннего возраста.

Материал и методы. Всего под наблюдением находился 151 ребенок в возрасте от 3 до 36 мес основную группу составил 121 пациент с ФС (средний возраст 21,69±10,32мес.), в группу контроля вошли 30 детей с развитием гипертермического синдрома на фоне ОРВИ (средний возраст 14,63±8,24мес.).

Результаты. Наибольшее число ФС зарегистрировано среди мальчиков 60,3±4,4 % (73 чел.), в группе контроля, напротив, преобладали девочки (20 чел.; 66,7±8,6 %; p<0,05). Семейный анамнез по ФС у пробандов основной группы был отягощен в трети случаев. В этиологической структуре ОРВИ у детей с ФС преобладали вирус гриппа А (37,2%) и РС-вирус (23,1 %), у 38,7 % больных отмечалась персистенция ВГЧ-6. Ассоциация гомозиготных генотипов по двум высоко продуцирующим аллельным вариантам промотора гена IL-1B чаще встречалась при рецидивирующем течении ФС. У пациентов с персистенцией ВГЧ-6 и рецидивирующим течением ФС имело место гомозиготное носительство генотипов гена IL-1B в четверти случаев. Частота носительства гена SCN1A (rs16851603, rs3812718) у пациентов с ФС и детей с ГТС без ФС статистически значимо отличалась по гетеро- и гомозиготным генотипам (p<0,05).

Заключение. Результаты проведенного исследования подтверждают мультифакторную природу развития ФС у детей, что в значительной степени дополняет полученные ранее данные.

Ключевые слова: фебрильные судороги, герпесвирусы, гены, SCN1A, IL-1B, ВГЧ-6, эпилепсия.

Для цитирования: Строганова МА, Мартынова ГП, Шнайдер НА. Роль внешнесредовых и генетических факторов в развитии фебрильных судорог у детей. *Сибирское медицинское обозрение.* 2019;(1):46-53. DOI: 10.20333/2500136-2019-1-46-53

THE ROLE OF EXTERNAL AND GENETIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF FEBRILE CONVULSIONS IN CHILDREN

M. A. Stroganova¹, G. P. Martynova¹, N. A. Schnayder²

¹Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

²St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, Saint Petersburg 192019, Russian Federation

The aim of the research is to study the role of environmental and genetic factors in the development of febrile convulsions in infants.

Material and methods. In total, 151 children aged from 3 to 36 months were under observation, the main group consisted of 121 patients with FC (average age varied 21.69 ± 10.32 months), the check group included 30 children with the development of hyperthermic syndrome with ARVI (average age 14.63 ± 8.24 months.)

Results. The largest number of FCs was registered among boys 60.3 ± 4.4 % (73 people), in the check group, on the contrary, girls prevailed (20 people; 66.7 ± 8.6 %; p < 0.05). Family history of FC in probands of the main group was burdened in one third of cases. In the etiological structure of ARVI in children with FC, the influenza A virus (37.2 %) and the PC virus (23.1 %) prevailed, and 38.7 % of the patients showed persistence of HSV-6. The association of homozygous genotypes in two highly producing allelic variants of IL-1B gene promoter was more common in the recurrent course of FC. In patients with HSV-6 persistence and recurrent FC, there was a homozygous genotype of IL-1B genes in a quarter of cases. The carrier rate of the SCN1A gene (rs16851603, rs3812718) in patients with FC and children with hyperthermic syndrome without FC according to statistics was significantly different in hetero- and homozygous genotypes (p < 0.05).

Conclusion. The results of the study confirm the multifactor nature of FC development in children, that greatly expand the previously obtained data.

Key words: febrile convulsions, herpes viruses, genes, SCN1A, IL-1B, HSV-6, epilepsy.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Stroganova MA, Martynova GP, Schnayder NA. The role of external and genetic factors in the development of febrile convulsions in children. *Siberian Medical Review.* 2019;(1):46-53. DOI: 10.20333/2500136-2019-1-46-53

Введение

В последние годы все большее внимание педиатров, неврологов, epileптологов привлекает проблема развития фебрильных судорог (ФС). Данное состояние формально не является эпилепсией, но может

быть причиной ее развития и формирования стойкого интеллектуального и неврологического дефицита [1, 2, 3]. Несмотря на многочисленные исследования проблемы ФС у детей, до сих пор нет четкого определения термина «фебрильные судороги», поскольку

в клинической картине данного состояния могут наблюдаться не только судорожные, но и бессудорожные пароксизмы [4, 5, 6].

Международными исследованиями показано, что частота встречаемости ФС в детской популяции составляет 2-5 %, в целом ФС составляют 85 % от всех пароксизмальных состояний у детей [1, 7, 8]. По данным авторов как зарубежных, так и отечественных, пик развития ФС приходится на возраст 18 мес. [1].

Несмотря на широкую распространенность ФС, в настоящее время нет четкого представления о причинах возникновения ФС, хотя в качестве возможных рассматриваются сразу несколько провоцирующих факторов.

Проведенный Н. В. Скрипченко анализ этиологической структуры заболеваний, сопровождающихся развитием ФС, свидетельствует о том, что, наряду с вирусами респираторной группы, одним из ведущих агентов является вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6), при этом более 30 % детей с ФС переносили первичную ВГЧ-6 инфекцию [7, 9]. Стоит отметить, что и зарубежные публикации последних лет свидетельствуют о том, что все чаще этиологическим фактором лихорадки с судорожным синдромом является ВГЧ-6, что составляет примерно треть всех ФС у детей [10, 11, 12]. В исследовании М. А. Никольского с соавт. (2012) изучена роль ВГЧ-6 и ВГЧ-7 в генезе ФС у 29 пациентов в возрасте от 1 мес. до 7 лет. Установлено, что в 41 % случаев развитие ФС было сопряжено с ВГЧ-6 [13].

Особый интерес в последнее десятилетие уделяется генетической природе возникновения ФС. Заслуживает внимания наследственное изменение потенциала в вольтаж-зависимых ионных каналов нейронов ЦНС [14, 15, 16]. Высказано предположение, что умеренное нарушение проницаемости натриевых каналов в результате мутации гена *SCN1A* или его однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) могут предопределять развитие ФС, особенно при семейных случаях заболевания [17, 18, 19].

В ряде клинических и экспериментальных исследований было показано, что и компоненты иммунного ответа также могут играть определенную роль в патогенезе ФС. Возможно, что одним из факторов, объясняющих причину развития ФС, является полиморфизм гена *IL-1B* [20, 21]. Полиморфизмы гена *IL-1B* изучаются на протяжении десятилетий многими исследователями. Описаны различные ОНП гена *IL-1B*, но наибольший интерес вызывают два ОНП, один из которых расположен в промоторной области в положении -511, а другой – в экзоне 5 [21, 22, 23, 24].

Целью настоящего исследования явилось изучение вопроса роли генетических и внешнесредовых факторов в развитии ФС у детей раннего возраста.

Материал и методы

В исследование были включены дети, госпитализированные в Красноярскую межрайонную детскую клиническую больницу №1 с диагнозом «ОРВИ, судорожный синдром», за период с сентября 2013г. по октябрь 2014г. Проведение исследования одобрено Этическим комитетом КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Протокол № 52/2013 от 27.11.2013 г.). Набор больных осуществлялся согласно методам стратифицированной рандомизации с использованием критериев включения и исключения после подписания добровольного информированного согласия законными представителями ребенка. Критерии включения пациентов в исследование: дети с ФС на фоне ОРВИ, мужского и женского пола, в возрасте от 3 мес. до 36 мес., любой национальности, жители г. Красноярска, наблюдающиеся в районных поликлиниках города. Критериями исключения являлись: пациенты младше 3 мес. и старше 36 мес., острая нейроинфекция, ранее диагностированная эпилепсия и эпилептические синдромы, дети с врожденными пороками развития головного мозга и детским церебральным параличом, нежелание выполнять протокол исследования или диагностические процедуры, участие в других научных проектах.

Всего под наблюдением находился 151 ребенок в возрасте от 3 мес. до 36 мес., основную группу составил 121 пациент с ФС, в группу контроля вошли 30 детей с развитием гипертермического синдрома (ГТС) на фоне ОРВИ. За всеми пациентами устанавливалось тщательное динамическое наблюдение с проведением комплексного клинико-anamnestического и лабораторного обследования – определение антигенов респираторных вирусов в носоглоточной слизи методом иммунофлюоресценции (РИФ), антител класса IgM и IgG к герпесвирусам (ВПГ 1, 2 типа, ЦМВ, ВГЧ-6) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА), проведение детекции ДНК герпесвирусов в крови, моче, носоглоточной слизи методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ), определение уровня индекса avidности (ИА) антител и оптической плотности (ОП) образцов. Также всем пациентам было проведено молекулярно-генетическое исследование на определение носительства полиморфных аллельных вариантов *-511C>T* и *3954C>T* промотора гена *IL-1B* на хромосоме *2q13-q21* и полиморфных аллельных вариантов *166909514C>T* в экзоне *5N* и *166991436C>T* в интроне гена *SCN1A* на хромосоме *2q24.3* методом ПЦР-РВ.

Статистическая обработка базы данных проводилась согласно требованиям, предъявляемым к статистическому анализу биомедицинских данных параметрическими и непараметрическими методами, которая осуществлялась с использованием пакета

прикладных программ STATISTICA v. 7.0 (StatSoft, USA), SPSS 22.0. Описательная статистика для количественных показателей рассчитывали среднее значение с 95 %-ными доверительными интервалами (95 % ДИ), для качественных показателей – абсолютные и относительные показатели с указанием процентных долей и ошибок долей. При попарном сравнении частот генотипов использовали критерий хи-квадрат (χ^2). Риск развития ФС оценивали в значениях показателя соотношения шансов (ОШ, 95 % ДИ).

Результаты и обсуждение

Проведен комплексный анализ клинической картины и результатов лабораторного обследования у 121 ребенка в возрасте от 3 месяцев до 3 лет (36 мес.) с развитием ФС (основная группа), которые были разделены на две подгруппы – в первую подгруппу вошли дети, у которых ФС развились впервые – 70 чел. (57,9±4,5 %), во вторую – дети с повторными эпизодами ФС – 51 чел. (42,1±4,5 %). Средний возраст детей основной группы составил 21,69±10,32 мес.

В качестве контрольной группы обследовано 30 детей с развитием ГТС на фоне ОРВИ. Средний возраст пациентов группы сравнения составил 14,63±8,24 мес. (табл. 1)

Распределение больных с ФС по полу свидетельствовало о большей частоте заболевания среди лиц мужского пола 60,3±4,4 % (73 чел.), чем среди женского 39,7±4,4 % (48 чел.) Соотношение между мальчиками и девочками составило 1,5:1,0 соответственно, что согласуется с ранее приведенными исследованиями в

России и за рубежом [1, 2, 6]. В группе контроля было больше девочек (20 чел.; 66,7±8,6 %; $p<0,05$).

При изучении анамнеза наблюдаемых пациентов, установлено, что у 57,9±4,5 % (70 чел.) детей ФС развились впервые, а 42,1±4,5 % (51 чел.) пациентов имели ФС в анамнезе. У 31,4±4,2 % (38 чел.) больных с ФС был отягощен наследственный анамнез: у 28,9±4,1 % (35 чел.) детей родственники первой степени родства имели ФС в возрасте до 3-х лет; у 2,5±4,1 % (3 чел.) пациентов отмечена отягощенность семейного анамнеза по эпилепсии.

В результате проведенного серологического обследования у 86,8±3,1 % (105 чел.) больных с ФС установлена вирусная природа заболевания и только у 13,2±3,1 % (16 чел.) наблюдаемых детей маркеры вирусной инфекции не были уточнены доступными методами диагностики. Этиологическая структура ОРВИ в основной группе была представлена следующими патогенами со статистически не значимым различием внутри группы ($p>0,05$): вирусом гриппа А (H3N2) – 37,2±4,4 % (45 чел.), РС-вирусом – 23,1±3,8 % (28 чел.), аденовирусом 12,4±3,0 % (15 чел.) и вирусом парагриппа 2 типа – 14,0±3,2 % (17 чел.). В группе контроля маркеры респираторных вирусов обнаружены у 83,3±6,8 % (25 чел.) пациентов, в частности: РС-вирус – 46,7±9,9 % (14 чел.), аденовирус – 30,0±8,4 % (9 чел.), вирусом парагриппа 2 типа – 6,7±4,6 % (2 чел.), в 16,7±6,8 % (5 чел.) случаев маркеры вирусной инфекции не были обнаружены.

Таблица 1

Половозрастная структура наблюдаемых больных в обеих группах

Table 1

Gender and age structure of the observed patients in both groups

Показатели	Группа				Оценка значимости
	Дети с ФС (n=121)		Дети с ГТС (n=30)		
Средний возраст					
Медиана (P25;P75)	21,0 (13,0;32,0)		13,0 (7,0; 20,0)		p<0,05
95 % ДИ	19,85-23,53		11,73-17,53		
Возрастная структура					
Возрастной период	Абс. (%±m)	Медиана (P25;P75)	Абс. (%±m)	Медиана (P25;P75)	p<0,05
[3 мес. – 12 мес.]	24 (19,8±3,6%)	7,8 (5,5;10,0)	13 (43,3±9,0%)	7 (5,0; 9,0)	
[12 мес. – 3 года]	97 (80,2±3,6)	26 (19,3; 36,0)	17 (56,7 ± 9,0%)	18 (16,0; 21,0)	
Половая структура					
Мужской	73 (60,3 ± 4,4%)		10 (33,3 ± 8,6%)		p<0,05
Женский	48 (39,7 ± 4,4%)		20 (66,7 ± 8,6%)		
Всего	121 (100%)		30 (100%)		

В настоящем исследовании было показано, что наряду с вирусами респираторной группы у 51,2±4,5 % (62 чел.) наблюдаемых с ФС были обнаружены маркеры одного (48,4±6,3 %), двух (24,2±5,4 %) и более (6,5±3,1 %) представителей герпесвирусов.

При исследовании крови на обнаружение маркеров герпесвирусной инфекции методом ИФА антитела IgG к ЦМВ были выявлены у 46,8±6,3 % (29/62 чел.) больных с ФС. Показатель индекса avidности антител к ЦМВ составил 83,2±7,61 %, что свидетельствовало о длительной персистенции возбудителя. Обострение ЦМВ-инфекции было установлено в 10,3±5,7 % случаев (3/29 чел.), при этом ИА составил 81,1±3,2 %. Лишь у 3,8 % (1/29 чел.) обследованных были обнаружены низкоавидные антитела, тем самым подтверждая раннее инфицирование и острое течение ЦМВ-инфекции. Среди всех обследованных ДНК ЦМВ в моче обнаружена в 24,2±5,4 % случаев (15/62), из них в 4,8±2,7 % (3/62) случаев наряду с ДНК ЦМВ обнаружены антитела IgM в сыворотке крови, что свидетельствовало об остром течении ЦМВ-инфекции. У 58,6±9,1 % (17/29) пациентов с ЦМВ-инфекцией ФС развились впервые, а рецидивирующее течение ФС отмечено в 41,7±9,1 % (12/29) случаев.

У 38,7±6,2 % (24/62 чел.) пациентов с ФС определены антитела IgG к ВГЧ-6, при этом ОП образцов была высокой и составила 1,07±0,38 (критическая ОП = 0,333). Также в ходе исследования было установлено, что у больных с рецидивирующим течением ФС чаще (46,4±9,4 %; 13/28 чел.) определялись антитела IgG к ВГЧ-6 по отношению к другим исследуемым герпесвирусам. Полученные результаты сопоставимы

с данными зарубежных исследований, которые свидетельствуют, что персистенция ВГЧ-6 может быть триггером эпилептогенеза, поскольку максимальную концентрацию вируса можно обнаружить в наиболее эпилептогенных областях ЦНС – височной доле и смежных с ней регионах головного мозга [28, 29]. Отсюда следует, что длительная персистенция ВГЧ-6 в организме ребенка может являться провоцирующим фактором в развитии рецидивирующих ФС.

Методом ИФА у 17,7±4,9 % (11/62 чел.) наблюдаемых носителей герпесвирусов, выявлены IgG к ВПГ 1 и 2 типов в высоких титрах, при этом ИА антител к ВПГ 1 и 2 типов составил 87,25±14,76 %, что позволяет говорить о длительной персистенции вируса в организме, при этом ДНК ВПГ 1 и 2 типа в образцах носоглоточной слизи выявлена лишь в 3,2 % случаев (2 чел.). В настоящее время отсутствие ДНК ВПГ 1 и 2 типа в носоглоточной слизи не может быть расценено как отсутствие вируса в организме. Стоит отметить, что у 35,5±4,4 % (43 чел.) больных с ФС одновременно определялись маркеры ОРВИ и герпесвирусной инфекции, что заслуживает особого внимания в тактике ведения и диспансерного наблюдения данной группы пациентов.

Нами проведено молекулярно-генетическое исследование на определение носительства ОНП гена *IL-1B*. При изучении полиморфизмов *-511C>T* и *3954C>T* гена *IL-1B* было установлено преобладание носительства гомозиготного и гетерозиготного генотипов по высоко продуцирующему аллелю *C* в обеих группах сравнения, при этом в группе пациентов с ГТС чаще регистрировалось носительство гетерозиготного генотипа ($p<0,05$) (рис.1)

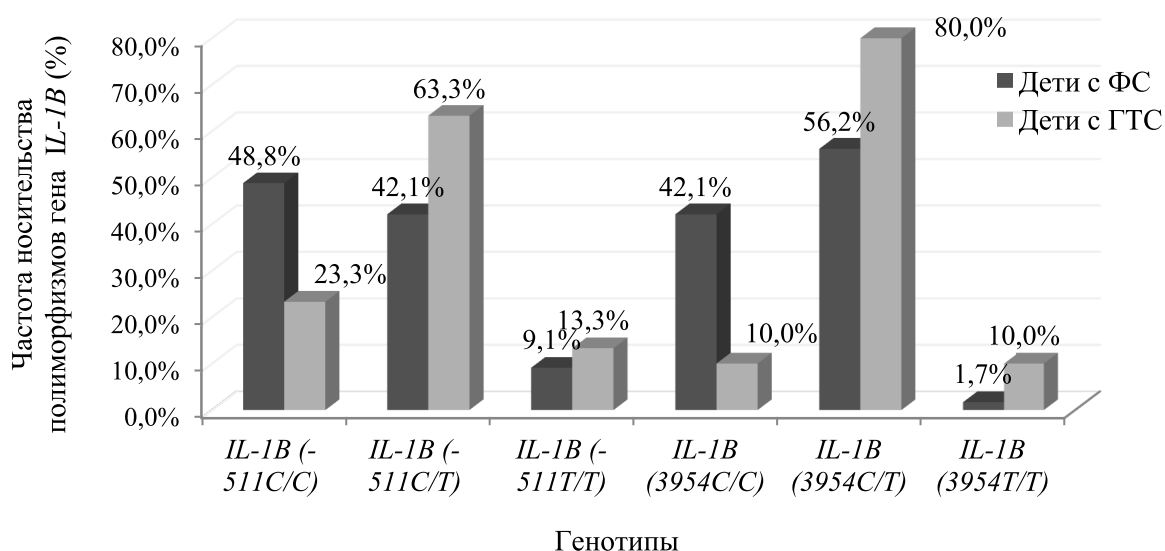


Рисунок 1. Частота носительства генотипов по полиморфным аллельным вариантам гена *IL-1B* у пациентов с фебрильными судорогами и пациентов с гипертермическим синдромом без фебрильных судорог.

Figure 1. Carriage frequency of genotypes by polymorphic allelic variants of the *IL-1B* gene in patients with febrile convulsions and patients with hyperthermic syndrome without febrile convulsions.

Анализ частоты носительства аллелей в локусе $-511C>T$ гена $IL-1B$ в основной и контрольной группах показал, что у наблюдаемых детей с ФС частота встречаемости аллеля C составила 69,8 %, а у детей с ГТС – 55,5 % (ОШ=1,89; 95 % ДИ 1,06-3,38; $p<0,05$). Частота носительства аллеля T в основной группе была статистически ниже и составила 30,2 % против 45,0 % в контрольной группе соответственно (ОШ=0,53; 95 % ДИ 0,30-0,94; $p<0,05$).

Анализ частоты носительства аллеля C по ОНП $3954C>T$ гена $IL-1B$ в основной группе составила 70,2%, а в контрольной группе 50,0 % (ОШ=2,36; 1,33-4,40; $p<0,05$). Частота носительства аллеля T в контрольной группе была статистически значимо ниже по сравнению с основной группой (50,0 % против 29,8 % соответственно; ОШ=0,42; 95 % ДИ 0,24-0,75; $p<0,05$).

Установлено, что гетерозиготное носительство высоко продуцирующего аллеля C промотора гена $IL-1B$ ($-511C>T$; $3954C>T$) наиболее чаще встречалось у детей с первые возникшими ФС по сравнению с пациентами, у которых в анамнезе уже был хоть один эпизод развития ФС. В то же время, гомозиготное носительство аллеля C по исследованным ОНП чаще встречались у детей с рецидивирующими ФС, но различия не достигали статистической значимости ($p>0,05$). Проведенный корреляционный анализ показал, что у носителей гомозиготных полиморфных аллельных вариантов гена $IL-1B$ ($-511C>T$; $3954C>T$) отмечена прямая корреляционная связь между количеством приступов ФС и носительством, изученных генотипов ($r_{-511C>T}=0,19$, $r_{3954C>T}=0,16$; $p>0,05$). Таким образом, можно сказать, что носительство гомозиготных генотипов гена $IL-1B$ влияет на количество приступов ФС.

Согласно литературным данным, носительство полиморфизма $rs3812718$ ($166909544C>T$) гена $SCN1A$, кодирующего $\alpha 1$ субъединицу натриевых каналов, связывают с развитием медиального височного склероза, генерализованных форм эпилепсии как с развитием ФС, так и без них, особое внимание, уделяя фармакорезистентным формам и развитию нежелательных побочных реакций при назначении противоэпилептических препаратов группы антагонистов натриевых каналов, однако исследований ассоциации этого полиморфизма с развитием ФС у детей раннего возраста в доступной литературе нами не найдено, хотя имеются сообщения о возможной ассоциации данного полиморфизма с риском развития генерализованной эпилепсии с фебрильными судорогами плюс (ГЭФС+) [18, 24].

В рамках настоящего наблюдения проведено молекулярно-генетическое исследование образцов крови пациентов основной и контрольной групп с целью

изучения частоты носительства полиморфных аллельных вариантов гена $SCN1A$ ($rs3812718$ $166909544C>T$, и $rs16851603$, $166991436C>T$) методом ПЦР-РВ. При анализе частоты носительства изучаемых полиморфных аллельных вариантов гена $SCN1A$ установлено преобладание гетерозиготных генотипов со статистическими межгрупповыми различиями ($p<0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Частота носительства генотипов по полиморфным аллельным вариантам гена $SCN1A$ у детей с фебрильными судорогами (основная группа) и детей с гипертермическим синдромом (контрольная группа)

Table 2

Carrying frequency of genotypes for polymorphic allelic variants of the $SCN1A$ gene in children with febrile convulsions (main group) and children with hyperthermic syndrome (check group)

ОНП-маркер	Генотип	Дети с ФС (n=121)		Дети с ГТС (n=30)		p
		Абс. (чел)	%±m	Абс. (чел)	%±m	
rs3812718	CC	2	1,7±1,2	15	50,0±9,1	<0,05
	CT	118	97,5±1,4	14	46,7±9,1	<0,05
	TT*	1	0,8±0,8	1	3,3±3,3	>0,05
rs16851603	CC*	27	22,3±3,8	10	33,3±8,6	>0,05
	CT*	86	71,1±4,1	20	66,4±8,6	>0,05
	TT	8	6,6±2,3	0	0	<0,05

Примечание: * – статистически не значимы.

Note: * - statistically insignificant.

Анализ частоты носительства аллелей полиморфизма $rs3812718$ гена $SCN1A$ в группах сравнения, показал, что в основной группе частота носительства аллеля C составляет 50,4 % по сравнению с 73,3 % в контрольной группе (ОШ=0,37; 95 % ДИ 0,20–0,69; $p<0,05$). Частота носительства аллеля T в основной группе была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой и составила 49,6 % против 26,7 % соответственно (ОШ=2,70; 95 % ДИ 1,45-5,05; $p<0,05$).

При изучении частоты носительства аллелей полиморфизма $rs16851603$ гена $SCN1A$ установлено статистическое не значимое преобладание аллеля C в контрольной группе по сравнению с основной группой (66,7 % против 57,9 %, ОШ=0,69; 95 % ДИ 0,38-1,24; $p>0,05$). Также наблюдалось статистически не значимое преобладание частоты носительства аллеля T в основной группе по сравнению с контрольной группой (42,1 % против 33,3 % соответственно; ОШ=1,46; 95 % ДИ 0,80-2,64; $p>0,05$).

В результате статистической обработки полученных данных нами показано, что частота носительства исследуемых ОНП (*rs16851603*, *rs3812718*) у пациентов с ФС и детей с ГТС без ФС статистически значимо отличалась по гетеро- и гомозиготным генотипам ($p < 0,05$). Расчет отношения шансов у носителей ОНП *rs16851603* гена *SCN1A* показал, что риск развития ФС в основной группе был выше и составляет 1,138 против 0,276 в контрольной группе (ОШ=4,125, 95 % ДИ 1,958–8,690). Также установлено, что в основной группе риск развития ФС выше у носителей гетерозиготных аллельных вариантов ОНП *rs3812718* и составляет 7,857 против 0,321 в контрольной группе (ОШ=24,444, 95 % ДИ 9,463–63,145). При проведении анализа корреляционной связи между количеством приступов ФС и носительством гетерозиготных генотипов по полиморфным аллельным вариантам гена *SCN1A* была установлена статистически не значимая слабоположительная (прямая) корреляционная связь ($r_{rs16851603} = 0,1$, $r_{rs3812718} = 0,14$; $p > 0,05$). Таким образом, носительство гетерозиготных генотипов гена *SCN1A* (*rs16851603*, *rs3812718*) влияет на развитие ФС.

Принимая вышеизложенное, можно утверждать, что носительство изученных ОНП (*rs16851603*, *rs3812718*) гена *SCN1A* является прогностически неблагоприятным биологическим фактором риска развития ФС. При этом дети – носители полиморфного аллеля *166909544T* (*rs3812718*) подвержены наибольшему риску развития ФС, что согласуется с ранее проведенными исследованиями, свидетельствующими о роли данного локуса в развитие ГЭФС+ и других идиопатических эпилепсий, в более старшем возрасте.

Также нами было проанализировано взаимное влияние персистенции герпесвирусов и носительства изученных полиморфных аллельных вариантов генов предрасположенности к развитию ФС у детей раннего возраста. Особое внимание было уделено взаимосвязи персистенции герпесвирусов и носительству полиморфных аллельных вариантов промотора гена *IL-1B*.

При изучении взаимосвязи между персистенцией герпесвирусов и носительством полиморфизмов промотора гена *IL-1B* у больных с ФС нами установлено, что у носителей гомозиготного генотипа по высоко продуцирующему аллельному варианту *3954CC* наиболее часто встречалась персистенция ЦМВ. Отмечено, что у пациентов с ФС, носителей ассоциации гомозиготных генотипов по двум высоко продуцирующим аллельным вариантам промотора гена *IL-1B* (*-511CC/3954CC*), наиболее часто встречалось рецидивирующее течение ФС (46,8 %) на фоне обострения латентной формы ЦМВ-инфекции (среднее значение ИА=70,8±2,5 %). Принимая во внимание данные отечественной и зарубежной литературе о роли ВГЧ-6 в детерминации развития ФС нами было

также установлено, что у пациентов с повышенным уровнем IgG к ВГЧ-6 и рецидивирующим течением ФС в четверти случаев (25,8±5,6 %; 16/62 чел.) имело место гомозиготное носительство генотипов по высоко продуцирующему аллелю *C* исследуемых полиморфных аллельных вариантов промотора гена *IL-1B* (*-511CC/3954CC*). В целом, у наблюдаемых детей с ФС было установлено преобладание носительства гомозиготного генотипа по высоко продуцирующим полиморфным аллельным вариантам промотора гена *IL-1B* (*-511C>T*, *3954C>T*) в ассоциации с персистенцией герпесвирусов.

Ассоциированное гетерозиготное носительство по аллелю *C* изучаемых полиморфизмов генов *IL-1B* и *SCN1A* установлено в 9,9±2,7 % (12 чел.) случаев в основной группе, преимущественно у мальчиков с рецидивирующим течением ФС (62,5±17,1 %; 8/12 чел; $p < 0,05$). Установлено преобладание ассоциированного гетерозиготного носительства по аллелю *C* изучаемых полиморфизмов в 4,1±1,8 % (5/121) случаев в основной группе у пациентов с персистенцией ВГЧ-6, при этом данный вариант носительства чаще встречался у мальчиков (80,0±17,9%; 4/5). Гомозиготное носительство по двум низко продуцирующим аллельным вариантам изучаемых полиморфизмов генов (*IL-1B* (*-511C>T/3954C>T*)/*SCN1A* (*rs3812718/rs16851603*) – *TT/TT/TT/TT*) не установлено ни в одной из двух наблюдаемых групп.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного комплексного исследования подтверждают мультифакторную природу развития ФС, безусловную роль не только генетических, но и внешнесредовых факторов, а также их взаимное влияние на развитии ФС у детей, что в значительной степени дополняет полученные ранее данные и позволяют осуществлять дальнейший прогноз течения и исходов ФС у каждого конкретного ребенка с позиции персонализированной медицины.

Литература/ References

1. Kaputu Kalala Malu C, Mafuta Musalu E, Dubru JM, Leroy P, Tomat AM, Misson JP. Epidemiology and characteristics of febrile seizures in children. *Revue Médicale de Liège*. 2013; 68 (4):180-5.
2. Berg AT, Shinnar S. The contributions of epidemiology to the understanding of childhood seizures and epilepsy. *Pediatrics*. 1994; 9(2):19–26.
3. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH. A definition and classification of status epilepticus. Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515-23. DOI: 10.1111/epi.13121
4. Мартынова ГП, Шнайдер НА, Строганова МА. Эпидемиология фебрильных приступов в детской по-

пуляции города Красноярска. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2014; 6(2): 6–11. [Martynova GP, Shnayder NA, Stroganova MA. Epidemiology of febrile seizures in the pediatric population of the city of Krasnoyarsk. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2014; 6(2): 6–11. (In Russian)]

5. Медведев МИ. Проблемы диагностики и терапии судорожных состояний в раннем детском возрасте и пути их решения. *Педиатрия*. 2012; 91(3):149–158. [Medvedev MI. Problems of diagnostics and therapy of convulsive conditions in early childhood and ways to solve them. *Pediatrics*. 2012; 91(3):149–158. (In Russian)]

6. Студеникин ВМ, Турсунхужаева СШ, Шелковский ВИ, Пак ЛА. Фебрильные судороги у детей: теоретические и практические аспекты. *Вопросы практической педиатрии*. 2010; 5(2):66–74. [Studenikin VM, Tursunhuzhaeva SSh, Shelkovskiy VI, Pak LA. Febrile seizures in children: theoretical and practical aspects. *Questions of Practical Pediatrics*. 2010; 5(2):66–74. (In Russian)]

7. Скрипченко НВ, Кривошеенко ЕМ, Команцев ВН, Горелик ЕЮ, Минченко СИ. Гетерогенность судорожного синдрома при инфекционных заболеваниях у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012; 57(6): 50–58. [Skrpichenko NV, Krivosheenko EM, Komantsev VN, Gorelik EYu, Minchenko SI. Heterogeneity of convulsive syndrome in infectious diseases in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2012; 57(6): 50–58. (In Russian)]

8. Мухин КЮ, Миронов МБ. Фебрильные приступы (лекция). *Русский журнал детской неврологии*. 2010; (5):17–29. [Muhin KYu, Mironov MB. Febrile seizures (lecture). *Russian Journal of Pediatric Neurology*. 2010; (5):17–29. (In Russian)]

9. Скрипченко НВ, Горелик ЕЮ, Вильниц АА, Иванова МВ, Пульман НФ, Росин ЮА. Клинико-эпидемиологические особенности фебрильных судорог при инфекционных заболеваниях у детей. *Инфекционные болезни*. 2007;5(4):45–50. [Skrpichenko NV, Gorelik EYu, Vilnits AA, Ivanova MV, Pulman NF, Rosin YuA. Clinical and epidemiological features of febrile seizures in infectious diseases in children. *Infectious Diseases*. 2007;5(4):45–50. (In Russian)]

10. Боковой АГ. Герпесвирусные инфекции у детей — актуальная проблема современной клинической практики. *Детские инфекции*. 2010;9(2):3–7. [Bokovoy AG. Herpes virus infections in children - an urgent problem of modern clinical practice. *Children Infections*. 2010;9(2):3–7. (In Russian)]

11. Yoshikawa T, Ihira M, Suzuki K, Suga S, Matsubara T, Furukawa S, Asano Y. Invasion by human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 of the central nervous system in patients with neurological signs and symptoms. *Archives Disease in Childhood*. 2000; 83(2): 170–171. DOI: 10.1136/adc.83.2.170

12. Houshmandi MM, Moayedi A, Rahmati MB, Nazemi A, Fakhrai D, Zare S. Human Herpes Virus Type 6 and Febrile Convulsion. *Iranian Journal of Child Neurology*. 2015;9(4):10–4.

13. Никольский МА, Радыш МВ. Роль вирусов герпеса человека 6 и 7-го типов в возникновении фебрильных судорог у детей. *Вопросы диагностики и педиатрии*. 2012;4(4):46–48. [Nikolskiy MA, Radyish MV. The role of human herpes viruses of types 6 and 7 in the occurrence of febrile seizures in children. *Pediatric Diagnostics*. 2012; 4 (4): 46–48. (In Russian)]

14. Гинтер ЕК. Медицинская генетика. М.: Медицина; 2003. 446 с. [Ginter EC. Medical genetics. Moscow: Medicine; 2003. 446 p. (In Russian)]

15. Кардашадзе ГА, Шелковский ВИ, Маслова ОИ, Мазурина ЕМ. Первые судороги у ребенка: какова вероятность эпилепсии? *Детский доктор*. 2000;(5):34–37. [Kardashadze GA, Shelkovskiy VI, Maslova OI, Mazurina EM. The first seizures in the child: what is the probability of epilepsy? *Child Doctor*. 2000;(5):34–37. (In Russian)]

16. Салмина АБ, Шнайдер НА, Михуткина СВ. Современные представления об ионных каналах и каналопатиях (обзор литературы). *Сибирское медицинское обозрение*. 2005;(1):75–78. [Salmina AB, Shnayder NA, Mihutkina SV. Modern ideas about ion channels and canalopathies (review). *Siberian Medical Review*. 2005;(1):75–78. (In Russian)]

17. Крикова ЕВ, Вальдман ЕА, Авакян ГН, Андреев ЯА, Денисов ЕВ, Ридер ФК, Биктимеров РР, Чуканова АС, Бурд СГ. Изучение ассоциации полиморфизма гена SCNA с эффективной дозой ламотриджина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;109(10):57–62. [Cricova EV, Valdman EA, Avakyan GN, Andreev YA, Denisov EB, Reader FC, Biktimer RR, Chukanova AS, Burd SG. Study the association of polymorphism of the SCNA gene with the effective dose of lamotrigine. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2009;109(10):57–62. (In Russian)]

18. Alekov AK., Rahman MM, Mitrovic N, Lehmann-Horn F, Lerche H. A sodium channel mutation causing epilepsy in man exhibits subtle defects in fast inactivation and activation in vitro. *The Journal of Physiology*. 2000;529(3):533–539. DOI: 1111/j.1469-7793.2000.00533.x

19. Berkovic SF, Harkin L, McMahon JM, Pelekanos JT, Zuberi SM, Wirrell EC, Gill DS, Iona X, Mulley JC, Scheffer IE. De-novo mutations of the sodium channel gene SCNA1 in alleged vaccine encephalopathy: a retrospective study. *The Lancet Neurology*. 2006;5(6):488–492.

20. Bender RA, Dubé C, Baram TZ. Febrile seizures and mechanisms of epileptogenesis: insights from an animal model. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2004;(548):213–225.

21. Serdaroglu G, Alpman A, Tosun A, Pehlivan S, Özkinay F, Tekgül H, Gökben S. Febrile seizures: interleukin 1beta and interleukin-1 receptor antagonist polymorphisms. *Pediatric Neurology*. 2009;40(2):113–116.

22. Heida JG, Moshe SL, Pittman QJ. The role of interleukin-1beta in febrile seizures. *Brain and Development*. 2009;31(5):388–393

23. Yu HM, Liu WH, He XH, Peng BW. IL-1β: an important cytokine associated with febrile seizures? *Neuroscience Bulletin*. 2012;28(3):301–308.

24. Vezzani, A. Anti-inflammatory drugs in epilepsy: does it impact epileptogenesis? *Expert Opinion on Drug Safety*. 2015;14(4):583-592.

25. Baum L, Haerian BS, Ho-Keung Ng, Virginia CN, WongPing W. Ng, Colin H. T. Lui, Ngai Chuen Sin, Zhang C, Tomlinson B, Gary Wing-Kin Wong, Hui Jan Tan, Raymond AA, Mohamed Z, Kwan P. Case-control association study of polymorphisms in the voltage-gated sodium channel genes *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN3A*, *SCN1B*, and *SCN2B* and epilepsy. *Human Genetics*. 2014;133(5):651–659.

Сведения об авторах

Строганова Мария Александровна, ассистент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д.1; тел.: +7(391)2243295, e-mail: sanina16@mail.ru

Мартынова Галина Петровна, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д.1; тел.: +7(391)2243295, e-mail: doc-martynova@yandex.ru

Шнайдер Наталья Алексеевна, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева; адрес: Российская Федерация, 192019, г. Санкт-Петербурге, ул. Бехтерева, д. 3.; тел.: +7(812) 6700220, e-mail: NASHnayder@yandex.ru

Author information

Mariya A. Stroganova, assistant, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2243295, e-mail: sanina16@mail.ru

Galina P. Martynova, Dr.Med.Sci., Professor, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2243295, e-mail: doc-martynova@yandex.ru

Natalya A. Shnayder, Dr.Med.Sci., Professor, St.Petersburg V. M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute; Address: 3, Bekhterev Str., 192019, Saint Petersburg, Russian Federation, 1920193; Phone: +7(812)6700220, e-mail: NASHnayder@yandex.ru

Поступила 10.09.2017 г.

Принята к печати 06.12.2018 г.

Received 10 September 2017

Accepted for publication 06 December 2018