

Эпилептическая энцефалопатия, индуцированная лихорадкой, у детей школьного возраста (FIRES): обзор литературы и собственные наблюдения

С.Л. Куликова¹, С.А. Лихачев¹, С.А. Белая¹, Т.В. Свинковская¹, А.Р. Кашина²

¹Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии;

Республика Беларусь, 220114 Минск, ул. Ф. Скорины, 24;

²УЗ «4-я городская детская клиническая поликлиника»; Республика Беларусь, 220055 Минск, ул. Налибокская, 15

Контакты: Светлана Леонидовна Куликова sviatlana.kulikova@gmail.com

Эпилептическая энцефалопатия, индуцированная лихорадкой (febrile infection-related epilepsy syndrome — FIRES), — злокачественная форма эпилептической энцефалопатии неустановленной этиологии, возникающая на фоне полного здоровья у детей школьного возраста, характеризующаяся острым началом, лихорадкой, с последующим развитием эпилептического статуса, когнитивных нарушений и фармакорезистентной эпилепсии. В статье приведен обзор литературы по этиологии, диагностике, клиническим проявлениям и лечению данного заболевания. Описан собственный опыт наблюдения за 4 пациентами с дебютом болезни в возрасте от 4 до 14 лет с продолжительностью эпилептического статуса от 3 до 27 сут. Все пациенты нуждались в интенсивной терапии с использованием барбитурового наркоза и респираторной поддержки. В острый период болезни анализ спинномозговой жидкости и магнитно-резонансная томография (МРТ) не выявили существенных отклонений ни в одном случае. В 1 наблюдении был обнаружен вирус простого герпеса 6-го типа в лейкоцитах периферической крови посредством полимеразной цепной реакции. Все пациенты получали антиэпилептические, противовирусные, антибактериальные препараты, стероиды и внутривенные иммуноглобулины. После купирования эпилептического статуса во всех случаях отмечено развитие фармакорезистентной эпилепсии. Когнитивные нарушения выявлены у всех пациентов: в 2 случаях — от легких до умеренных, в 2 других — тяжелые. Легкие двигательные нарушения развились в 2 случаях, в 1 случае — тяжелый спастический тетрапарез. Интериктальная электроэнцефалограмма в хроническую фазу у 3 из 4 пациентов выявляла диффузное замедление коркового ритма: в 2 случаях — эпилептиформную активность в виде комплексов спайк—волна, острая—медленная волна в лобно-височных отведениях, в 1 случае — продолженное неритмичное замедление в лобно-височной области справа. Исследование с помощью МРТ выполнено у 3 из 4 пациентов в хроническую фазу болезни. Только в 1 случае наблюдался атрофический процесс в лобно-височных отведениях.

FIRES приводит к развитию фармакорезистентной эпилепсии и когнитивным нарушениям во всех случаях.

Ключевые слова: эпилептическая энцефалопатия, индуцированная лихорадкой (FIRES), клинические особенности, лечение

DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-4-45-53

FEBRILE INFECTION-RELATED EPILEPSY SYNDROME (FIRES) IN SCHOOLCHILDREN: LITERATURE REVIEW AND OWN OBSERVATIONS

S.L. Kulikova¹, S.A. Likhachev¹, S.A. Belaya¹, T.V. Svinkovskaya¹, A.R. Kashyna²

¹Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery; 24 F. Skoriny st., Minsk 220114, Republic of Belarus;

²4th City Children's Clinical Polyclinic; 15 Nalibokskaya St., Minsk 220055, Republic of Belarus

FIRES (febrile infection-related epilepsy syndrome) — an epileptic syndrome that presents with multifocal refractory status epilepticus in previously normal children following a nonspecific febrile illness and evolves into a chronic, refractory, focal epilepsy with associated cognitive and behavioral difficulties. The article provides an overview of the literature on the etiology, diagnosis, clinical manifestations and treatment of this disease. We describe our own experience of observing the 4 patients with FIRES with the onset at the age from 4 to 14 years, with status epilepticus of duration from 3 to 27 days. All patients required intensive care treatment using burst-suppression coma and ventilatory support. Analysis of the cerebrospinal fluid, magnetic resonance imaging were no significant during the acute period in all patients. In one case, herpes simplex virus 6 type was detected by polymerase chain reaction in the serum and leucocytes. All patients were treated with antiepileptical, antiviral and antimicrobial drugs, steroids and IVIG. After status epilepticus drug-resistant epilepsy developed in all children. Two patients had mild cognitive impairment, the other 2 — severe. Light motor disturbances occurred in 2 children, 1 child had severe spastic tetraparesis. Interictal electroencephalography in chronic phase in 3 of 4 patients identified diffuse slowing of cortical rhythm, in 2 cases — epileptiform activity in the form of a spike-and-wave, sharp—slow wave in the fronto-temporal areas, in 1 case — the continuation irregular slow in the fronto-temporal region. Follow-up magnetic resonance imaging was performed in 3 cases: 2 were normal and 1 had mild diffuse cortical atrophy. FIRES resulted in the development of drug-resistant epilepsy and cognitive impairment in all cases.

Key words: epileptic encephalopathy, FIRES, clinical features, treatment

Эпилептическая энцефалопатия, индуцированная лихорадкой (febrile infection-related epilepsy syndrome — FIRES), — злокачественная форма эпилептической энцефалопатии неустановленной этиологии, возникающая на фоне полного здоровья у детей школьного возраста, характеризующаяся острым началом, лихорадкой, с последующим развитием эпилептического статуса, когнитивных нарушений и фармако-резистентной эпилепсии. Впервые заболевание с подобной клинической картиной было описано в 1961 г. как острая энцефалопатия неясного происхождения [10], позже, в 1986 г. — как болезнь, протекающая с острым началом, развитием энцефалита у ранее здоровых и интеллектуально сохранных детей [10]. Имеются единичные публикации с описанием дебюта заболевания у взрослых [2].

В литературе заболевание имеет различные названия, каждое из которых указывает на возможный этиопатогенез и особенности клинической картины, среди них:

- «острый энцефалит с устойчиво повторяющимися парциальными приступами» (acute encephalitis with refractory repetitive partial seizures — AERRPS) [24];
- «эпилептический статус с упорной лихорадкой ввиду предполагаемого энцефалита» (severe refractory status epilepticus due to presumed encephalitis) [18];
- «идиопатическая злокачественная эпилептическая энцефалопатия» (idiopathic catastrophic epileptic encephalopathy) [17];
- «первичный рефрактерный эпилептический статус» (new-onset refractory status epilepticus — NORSE) [2];
- «разрушительная эпилептическая энцефалопатия у детей школьного возраста» (devastating epileptic encephalopathy in school-aged children — DESC) [17];
- «синдром эпилепсии, индуцированный фебрильной инфекцией» (febrile infection-related epilepsy syndrome — FIRES) [11];
- «эпилептическая энцефалопатия, индуцированная лихорадкой, у детей школьного возраста» (fever-induced refractory epileptic encephalopathy of school-age children) [21].

На территории Европы чаще используется термин FIRES, а врачи Японии предпочитают AERRPS [6].

Этиопатогенез FIRES до сих пор остается невыясненным. Выдвигались различные гипотезы возникновения данного заболевания: иммунологическая, генетическая, инфекционная. Первоначально в связи с небольшим промежутком времени между лихорадкой и эпилептическим статусом доминировала инфекционная теория. Ряд авторов предполагали, что в основе заболевания лежит развитие инфекционного

энцефалита, вызванного неизвестным возбудителем [6, 7, 18]. Однако, несмотря на имеющийся плеоцитоз в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) некоторых пациентов [10, 24], поиск возбудителей FIRES существующими методами не дал результатов [6, 7, 18]. В качестве возбудителей предполагались вирус простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, энтеровирус, вирусы герпеса 6–8-го типов, цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна–Барр, вирусы Коксаки, ЕСНО, гриппа А и В, парагриппа 1–3-го типов, гепатита А и В, парвовирус В19, возбудитель эпидемического паротита, аденовирус, арбовирусы, вирус кори, ретровирус, вирус клещевого энцефалита. Серологическое исследование проводилось для *Toxoplasma*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, *Bartonella* и *Rickettsia*. При этом все анализы были отрицательными [11].

В связи с отсутствием явного инфекционного агента сформировалась иммуноопосредованная (воспалительная) теория. У части пациентов в ЦСЖ определяли повышение неоптерина, которое наблюдается при цитотоксическом иммунном ответе (острые вирусные инфекции, аутоиммунные заболевания и др.) [21]. Также в некоторых случаях отмечалось повышение таких антител, как анти-GluR2 (антитело к субъединице NMDA-рецептора) и анти-GAD [8, 24]. Однако при биопсии мозга и патологоанатомических исследованиях пациентов с FIRES не отмечалось признаков воспаления [11, 17]. Применение иммуномодуляторов, кортикостероидов, иммуноглобулина и плазмафереза при лечении FIRES в острую или хроническую стадию редко приводило к улучшению состояния пациентов [8, 10, 24]. Такой же эффект отмечался и в подгруппе детей, у которых были обнаружены антитела анти-GluR2 [24]. Таким образом, иммуноопосредованная (воспалительная) теория также является сомнительной, а непостоянные «маркеры» воспаления, обнаруживаемые в острой фазе FIRES, могут свидетельствовать о нейрональном повреждении.

Учитывая некоторое улучшение состояния при применении кетогенной диеты в острой фазе заболевания, выдвигались предположения, что FIRES может быть связан с дефицитом переносчика глюкозы (GluT-1) [11].

В последнее время наиболее широко обсуждается генетическая теория. Предполагают, что острая фаза FIRES представляет собой острейшее начало эпилепсии, обусловленной генетической предрасположенностью и наличием триггера в виде лихорадки или неустановленного инфекционного агента. Однако мутации в генах, связанных с эпилепсией, чувствительной к лихорадке, таких как *SCN1A* (синдром Драве) и *PCDH19*, или в генах, связанных с инфекцией, запускающих энцефалопатию и эпилептический статус, таких как *POLG1* (синдром Альперса), как правило, отсутствуют [12].

Таким образом, в соответствии с рекомендациями Международной лиги по борьбе с эпилепсией (International League Against Epilepsy — ILAE) [4] FIRES следует считать редким неокортикальным эпилептическим синдромом неизвестной этиологии с перисильвиарными и перироландическими приступами.

Большинство имеющихся публикаций, посвященных FIRES, описывают единичные клинические наблюдения. В 2010 г. Н. Sakuma и соавт. провели мультицентровое исследование в Японии, обобщив клиничко-лабораторные данные о 29 пациентах с FIRES [18]. Годом позже U. Kramer и соавт. ретроспективно обобщили все описанные в литературе случаи за период с ноября 2001 г. по июль 2010 г., включив в исследование 77 пациентов [6].

Согласно данным литературы, FIRES проявляется преимущественно у детей раннего школьного возраста, пик заболеваемости приходится на возраст 4–9 лет. Однако имеются случаи с дебютом как в более раннем возрасте — 1 год [24], так и в более позднем — 17 лет [6].

Главной особенностью клинической картины FIRES является то, что у ранее здоровых детей с неотягощенным семейным анамнезом на фоне легкой инфекции верхних дыхательных путей (реже — гастроэнтерита) остро развивается неспецифическая лихорадка с последующим присоединением тяжелых судорог, переходящих в эпилептический статус. Время от начала лихорадки варьирует от 1 до 21 сут и в среднем составляет 4 сут [5, 6, 18].

Приступы, как правило, сложные парциальные или вторично-генерализованные тонико-клонические (ВГТКП). Кроме того, могут отмечаться неврологические, психические и двигательные нарушения. Среди пациентов, описанных Н. Sakuma, сложные парциальные приступы наблюдались в 25 из 29 случаев, ВГТКП — в 24 из 29. У 4 пациентов наблюдались миоклонические приступы, у 1 пациента — простые парциальные. Среди парциальных приступов 69 % проявлялись девиацией глазных яблок, 62 % — гемифациальными подергиваниями с последующим развитием ипсилатеральных клонических судорог. Также у 41 % пациентов выявлены двигательные нарушения, у 31 % — психические расстройства [18]. Согласно данным U. Kramer, парциальные приступы наблюдались у 58 из 77 пациентов. У 9 пациентов отмечались периоральные или лицевые миоклонии, что может указывать на вовлечение в патологический процесс оперкулярной зоны [6].

Приступы быстро нарастают по частоте и переходят в эпилептический статус, который длится от 4 до 90 сут (в среднем 30 сут) [11, 17, 24]. Для купирования эпилептического статуса требуется применение медикаментозного сна в связи с неэффективностью антиэпилептических препаратов (АЭП). После

завершения острейшего периода наступает стадия восстановления психомоторного развития. Однако следует отметить, что до исходного уровня когнитивные навыки не восстанавливаются [6, 24]. Несмотря на то, что не замечено корреляции между длительностью медикаментозного сна и исходом заболевания, существует связь между степенью умственной отсталости и продолжительностью острейшего периода [7]. После выхода из статуса у всех пациентов развивается фармакорезистентная эпилепсия. В некоторых наблюдениях описан так называемый светлый промежуток между эпилептическим статусом и началом эпилепсии продолжительностью от нескольких недель до 3 мес.

Особенностью диагностики FIRES является отсутствие специфических изменений в лабораторных показателях. Н. Sakuma и соавт., анализируя результаты обследования 29 пациентов с данным синдромом, отмечают, что изменений в общем и биохимическом анализах крови выявлено не было. Уровни глюкозы, аммиака, лактата, как правило, не отличались от нормы. Однако наблюдалось повышение ферритина в крови у 4 из 4 обследованных (221–2370 мг/дл), а также положительные антитела анти-GluR2 у 6 из 9 обследованных. В ЦСЖ у 19 из 29 пациентов наблюдался плеоцитоз более 5 клеток в 1 мм³ (6–25/мм³), у 5 из 29 — повышение уровня белка более 45 мг/дл (46–85 мг/дл), у 4 из 4 обследованных — повышение неоптерина (245–1154 нмоль/мл), у 2 из 6 пациентов — повышение уровня нейронспецифической энолазы (33–34 мг/дл) и у 5 из 9 — положительные антитела анти-GluR2. Проведенное вирусологическое исследование на ЦМВ, ВПГ 6-го типа, вирус Эпштейна–Барр, а также мазки из носоглотки были отрицательными [18].

Аналогичные данные приводит и U. Kramer, анализируя течение заболевания у 77 пациентов с FIRES. При биохимическом анализе крови на аммиак, pH, молочную кислоту, аминокислоты, карнитин, ацилкарнитин, а также на длинноцепочечные жирные кислоты, витамин B₁₂, биотин, тяжелые металлы, медь, церулоплазмин, гомоцистеин, мочевую кислоту и трансферрин отклонений не выявлено. При проведении исследования мочи на наличие оротовой кислоты, органических кислот, соотношение пуриновых и пиримидиновых оснований, а также биогенных аминов в ликворе исследователи получали отрицательные результаты. Всем 77 пациентам проводилась люмбальная пункция, при этом у 44 (57 %) из них наблюдался плеоцитоз. Уровень лейкоцитов составлял 2–100/мм³, но в 65 % этих случаев число лейкоцитов было менее 10/мм³. Также был проведен ряд вирусологических исследований, все из них были отрицательными [6].

Кроме того, выполнялись исследования на наличие системных заболеваний: изучение уровня иммуноглобулинов, антинуклеарных антител, комплекса, анти-Sm-антител, антинейтрофильных

цитоплазматических и антикардиолипидных антител, бета-2-гликопротеина, волчаночного антикоагулянта, антирибосомальных антител, ревматоидного фактора, антител к миелину основного белка, анти-тиреоидных антител, антител к ганглиозидам и к эндомиозину. Результаты всех исследований также были отрицательными [6].

Для исключения аутоиммунных неврологических заболеваний у 6 из 77 пациентов были выполнены исследования, направленные на определение антител к потенциалзависимым калиевым каналам (VKKL-Ab), у 5 пациентов — анти-GAD-антител, у 4 — на определение анти-GluR3-антител, у 12 пациентов исследовали олигоклональные антитела в ЦСЖ. В результате обследования олигоклональные антитела в ЦСЖ были обнаружены у 4 из 12 пациентов, анти-GAD-антитела — у 2 из 5, анти-GluR3-антитела — у 1 из 4 обследованных [6].

Результаты электроэнцефалографии (ЭЭГ) также неспецифичны. В период эпилептического статуса ЭЭГ характеризуется появлением диффузной высокоамплитудной дельта-активности. Периодически возникает преобладание медленной активности справа или слева (со сменой сторон) или в лобных отведениях. Продолженная запись видео-ЭЭГ во время эпилептического статуса, по данным Y. Mikaeloff, проводилась 11 пациентам. У 7 из них отмечался эпилептический статус височной локализации, у 4 — электроклинические черты перисильвиевого синдрома с последующим развитием вторично-генерализованных судорожных приступов [1, 11].

В хроническую фазу FIRES, согласно U. Kramer и соавт., фокальная эпилептиформная активность наблюдалась у 59 из 77 пациентов. ЭЭГ характеризовалась замедлением основной активности фоновой записи различной степени выраженности. Типично продолженное региональное замедление, обычно в 1 из височных или лобно-височных отведений, а также битемпорально [1, 6, 7].

Нейровизуализация проводилась по крайней мере 1 раз у всех пациентов. По данным H. Sakuma, у 2 из 14 обследованных, у которых была проведена МРТ в течение первых 14 сут после начала заболевания, отмечался отек головного мозга, у остальных изменений не зафиксировано. В последующем у 6 пациентов во FLAIR-режиме отмечалась гиперинтенсивность гиппокампа и миндалин тела без формирования эпилептического очага в данной зоне. У 4 пациентов в T2-режиме определялась гиперинтенсивность сигнала в перивентрикулярных отделах, у 2 — в области ограды [18].

Согласно U. Kramer, МРТ в острой фазе FIRES была проведена у 63 пациентов из 77, при этом у 35 из них патологии не выявлено. Нарушения, выявленные у остальных 28 обследованных, включали

билатеральную гиперинтенсивность в гиппокампе (7 пациентов), в периикулярной области (3 пациента), одновременную гиперинтенсивность сигнала в гиппокампе и периикулярной области (2 пациента), лептоменингеальные или эндимальные изменения (4 пациента), диффузную атрофию (2 пациента). МРТ в хроническую фазу FIRES была выполнена 58 пациентам, при этом диффузная атрофия наблюдалась в 28 случаях, локальный гиперинтенсивный сигнал — в 17 (в 11 из них имелось повышение сигнала билатерально в области гиппокампа) [6].

Таким образом, на основании проведенного мультицентрового исследования H. Sakuma и соавт. разработали диагностические критерии, характерные для FIRES, которые подразделяются на основные и дополнительные [18].

Основные критерии:

- острое начало судорог или нарушение сознания у ранее здоровых детей;
- частые и рефрактерные парциальные приступы, переходящие в эпилептический статус: как правило, наблюдаются приступы с версией глазных яблок и подергиванием мимической мускулатуры с интервалами между приступами 30 мин и менее, требующие применения медикаментозного сна (2 нед и более) с внутривенным введением барбитуратов или бензодиазепинов для подавления эпилептической активности на ЭЭГ;
- развитие фармакорезистентной эпилепсии без латентного периода после эпилептического статуса.

Дополнительные критерии:

- дебюту заболевания предшествует лихорадка продолжительностью от 2 до 10 сут;
- стойкая лихорадка сопровождает острую фазу болезни;
- ЦСЖ: умеренный плеоцитоз и/или небольшое увеличение белка (маркеров воспаления, таких как интерлейкин-6 или неоптерин);
- ЭЭГ: замедление активности фоновой записи во время острого периода и мультифокальные спайки во время хронического периода (иктальная ЭЭГ выявляет переменные фокусы эпилептиформной активности и вторичную генерализацию);
- МРТ: отсутствуют специфические изменения, за исключением случаев гиперинтенсивного сигнала от мезиальных отделов височной доли в T2/FLAIR-режимах;
- неврологические осложнения в виде когнитивных нарушений, психических расстройств, снижения памяти, возможны двигательные нарушения.

Исход FIRES неблагоприятный. Уровень смертности достигает 30 % [6, 7, 11], у выживших пациентов

развивается фармакорезистентная эпилепсия [6, 24]. В 66–100 % случаев отмечается умственная отсталость. Описаны единичные случаи перенесенного заболевания без каких-либо неврологических нарушений [6, 7].

Дифференциальный диагноз FIRES необходимо проводить с такими заболеваниями, как вирусный энцефалит и вирус-ассоциированные энцефалопатии (энцефалит, вызванный ВПГ, острая некротическая энцефалопатия, японский энцефалит, острая инфантильная энцефалопатия с преимущественным поражением лобных долей, острый лимбический энцефалит (паранеопластический, непаранеопластический: ассоциированный с анти-VGKC-антителами, с анти-NMDA-антителами), метаболические энцефалопатии (органическая ацидурия, нарушения цикла мочевины, нарушение оксигенации жирных кислот, митохондриальные заболевания), другие эпилепсии (энцефалит Расмуссена, мигрирующие парциальные приступы младенчества)) [24].

Методы лечения FIRES включают применение АЭП, внутривенного иммуноглобулина, стероидов, медикаментозного сна, кетогенной диеты, а также в редких случаях других неспецифических препаратов. Однако стоит отметить, что ни один из перечисленных методов лечения не приносит должного терапевтического ответа в виде полного прекращения приступов.

Использование медикаментозного сна с применением тиопентала натрия является стандартом помощи при тяжелом рефрактерном эпилептическом статусе, хотя эффективность этого метода сомнительна, и у большинства пациентов судорожная активность возобновляется после прекращения введения препарата [15, 16]. Ряд авторов указывают, что длительное применение тиопентала натрия связано и с более тяжелым когнитивным регрессом в последующем ($p = 0,005$). Однако эту связь нужно рассматривать скептически, так как длительность его применения зависит от продолжительности эпилептического статуса, т. е. тяжелые когнитивные нарушения могут быть обусловлены более тяжелым течением заболевания [8].

T. Uchida и соавт. описали опыт применения очень высоких доз фенобарбитала (40–75 мг/кг/сут) в сочетании с пульсовым введением малых доз барбитуратов короткого действия (2 мг/кг тиопентала натрия 4 раза в сутки) при одновременном непрерывном титровании мидазолама (0,3 мг/кг/ч) у пациента в возрасте 9 лет. Побочные эффекты высоких доз фенобарбитала были незначительными по сравнению с теми, которые связаны с непрерывным внутривенным введением тиопентала натрия [9].

Об эффективности применения в острый период очень высоких доз фенобарбитала (80 мг/кг/сут) после отсутствия эффекта от введения тиопентала натрия в дозе 9 мг/кг/ч сообщают также S. Watanabe и соавт. [23].

Некоторыми авторами отмечена положительная динамика после применения лидокаина, топирамата и фенобарбитала. У 3 из 9 пациентов в острой стадии приступы прекратились после инфузии лидокаина (6–8 мг/кг/ч), у 3 других — после введения высоких доз фенобарбитала (до уровня 60–80 мкг/мл) в сочетании с топираматом (15–20 мг/кг/сут) [9].

Получены данные об эффективности леветирацетама: его применение в острую фазу FIRES в сочетании с фенобарбиталом и бромидом калия привело к снижению внутривенной дозы барбитуратов. В хронической фазе FIRES прием леветирацетама в дозе 750–1500 мг/сут способствовал уменьшению частоты приступов более чем на 75 % в течение 5–18 мес наблюдения [20].

Применение иммуноглобулинов и стероидов не оказывает ожидаемого эффекта, отмечаются лишь единичные случаи положительного терапевтического ответа. Среди пациентов, описанных H. Sakuma и соавт., эффект при введении метилпреднизолона наблюдался в 2 из 12 случаев. Иммуноглобулин использовали в 13 случаев, в каждом из которых терапия была неэффективна. В 1 случае проводили плазмаферез, который также не повлиял на течение заболевания [18].

Положительный эффект кетогенной диеты в хронической фазе FIRES Y. Mikaeloff и соавт. описывают для 1 пациента из 4, продолжительность эпилептического статуса у которого составила более 55 сут, а количество приступов за сутки было более 100. После применения кетогенной диеты судороги прекратились в течение 2 сут [11]. Основываясь на данном наблюдении, R. Nabbout и соавт. использовали классическую кетогенную диету в лечении 9 пациентов с FIRES. Положительный эффект отмечался у 7 из них на 2–4-е сутки лечения [12]. R. H. Caraballo и соавт. описали положительный эффект применения кетогенной диеты в острой фазе FIRES у 2 пациентов: у одного из них частота приступов снизилась на 50–75 %, у второго — менее чем на 50 % [5]. Также в литературе встречается описание применения кетогенной диеты наряду с АЭП у 2 пациентов с FIRES как в остром периоде, так и в хроническую фазу сроком от нескольких месяцев до 1 года. Авторы отмечают, что на фоне проводимой терапии парциальные приступы были редкими, а когнитивные нарушения — легкой степени выраженности [14].

Под нашим наблюдением находились 4 пациента с FIRES: 2 — мужского пола и 2 — женского пола (см. таблицу). Срок наблюдения составил от 1 до 5 лет. Средний возраст дебюта болезни составил 8,75 года (4–14 лет). Все пациенты до начала FIRES были неврологически здоровы, с неотягощенным наследственным анамнезом по эпилепсии. В дебюте заболевания на фоне пиретической лихорадки (выше 39 °C)

Характеристика пациентов с эпилептической энцефалопатией, индуцированной лихорадкой

Characteristics of the patients with fever-induced refractory epileptic encephalopathy

Показатель Parameter	Пациент 1 Patient 1	Пациент 2 Patient 2	Пациент 3 Patient 3	Пациент 4 Patient 4
Возраст дебюта заболевания Age of disease onset	6 лет 6 y. o.	11 лет 11 y. o.	14 лет 14 y. o.	4 года 4 y. o.
Пол Gender	Женский Female	Мужской Male	Женский Female	Мужской Male
Психомоторное развитие до начала заболевания Psychomotor development before onset of the disease	Норма Normal	Норма Normal	Норма Normal	Норма Normal
Длительность лихорадки до начала ЭС Duration of fever prior to SE start	6 сут 6 days	6 сут 6 days	10 сут 10 days	5 сут 5 days
Другие признаки инфекции до начала ЭС Other signs of infection prior to SE start	Вялость, сонливость, головная боль, тошнота Tiredness, drowsiness, headache, nausea	Вялость, головная боль, однократная тошнота Tiredness, headache, one episode of nausea	Слабость, герпетические высыпания на губах Weakness, herpetic eruption on lips	Вялость, сонливость Tiredness, drowsiness
Продолжительность ЭС и барбитурового наркоза Duration of SE and barbituric narcosis	3 сут 3 days	27 сут 27 days	14 сут 14 days	5 сут 5 days
Общелабораторные анализы General laboratory tests results	Норма Within the norm	Норма Within the norm	Норма Within the norm	Норма Within the norm
Спинномозговая жидкость Cerebrospinal fluid investigation results	Норма Within the norm	Норма Within the norm	Норма Within the norm	Норма Within the norm
Вирусологическое исследование Virological investigation results	Норма Within the norm	Норма Within the norm	Вирус простого герпеса 6-го типа Herpes simplex virus type 6	Норма Within the norm
МРТ в острый период MRI findings in the acute phase	Норма Within the norm	Единичные гиперинтенсивные очаги в T2-режиме перивентрикулярно Solitary periventricular T2 hyperintense lesions	Норма Within the norm	Единичные гиперинтенсивные очаги в T2-режиме перивентрикулярно Solitary periventricular T2 hyperintense lesions
Когнитивные нарушения в хронической фазе Cognitive disorders in chronic phase	Легкие Minor	Выраженные (моторная и сенсорная афазия) Major (motor and sensory aphasia)	Легкие Minor	Выраженные (аутистическое поведение) Major (autistic-like behavior)
Двигательные нарушения в хронической фазе Motor disorders in chronic phase	Легкая инкоординация Minor coordination dysfunction	Спастический тетрапарез, гиперкинезы, бульбарные нарушения Spastic tetraparesis, hyperkinesis, bulbar disorders	Норма Within the norm	Легкие нарушения координации Minor coordination dysfunction

Окончание таблицы

End of table

Показатель Parameter	Пациент 1 Patient 1	Пациент 2 Patient 2	Пациент 3 Patient 3	Пациент 4 Patient 4
Эпилептические приступы в хронической фазе Epileptic seizures in chronic phase	СФП с версией головы и глаз, СФП с психомоторным возбуждением, ВГТКП CFS (head and eye version), CFS with psychomotor agitation, SGTCS	СФП с версивным компонентом, ВГТКП CFS with versive component, SGTCS	Простые фокальные приступы с клоническим подергиванием правых конечностей, ВГТКП Simple focal seizures with clonic jerking of the right limbs, SGTCS	СФП с версией головы и глаз, тонические, ВГТКП, оперкулярные CFS with eye and head version, tonic seizures, SGTCS, opercular seizures
Частота приступов в хронической фазе Frequency of seizures in chronic phase	4–10 раз в месяц 4–10 times per month	Достигнута медикаментозная ремиссия Pharmacological remission has been achieved	Циклолептическое течение Cycloleptic course of the disease	4–5 раз в месяц 4–5 times per month
Интериктальная электроэнцефалограмма в хронической фазе Interictal electroencephalogram findings in chronic phase	Диффузное замедление, комплексы спайк–волна в лобно-височных отведениях бифронтально Diffuse slowing, spike-and-wave complexes in frontotemporal leads (bifrontal)	Диффузное замедление, острая–медленная волна в левой височной области Diffuse slowing, sharp-and-slow-wave in the left temporal region	Продолженное неритмичное замедление в лобно-височной области справа Continued nonrhythmic slowing in the right frontotemporal region	Диффузное замедление Diffuse slowing
MPT в хронической фазе MRI findings in chronic phase	Норма Within the norm	Не выполнено Not performed	Норма Within the norm	Перивентрикулярный глиоз, умеренные атрофические изменения в лобно-височных отделах Periventricular gliosis, moderate atrophic changes in frontotemporal regions
Фармакотерапия Pharmacotherapy	Вальпроат, топирамат, карбамазепин, бензонал, леветирацетам Valproate, topiramate, carbamazepine, benzonal, levetiracetam	Вальпроат, карбамазепин, бензонал, топирамат, ламотриджин Valproate, carbamazepine, benzonal, topiramate, lamotrigine	Вальпроат, топирамат, леветирацетам Valproate, topiramate, levetiracetam	Карбамазепин, фенитоин, топирамат, ламотриджин, клоназепам, леветирацетам, вальпроат Carbamazepine, phenytoin, topiramate, lamotrigine, clonazepam, levetiracetam, valproate
Наибольшая эффективность Drugs showing the highest efficiency	Бензонал + леветирацетам Benzonal + levetiracetam	Бензонал + ламотриджин + топирамат Benzonal + lamotrigine + topiramate	Вальпроат + топирамат + леветирацетам Valproate + topiramate + levetiracetam	Вальпроат + леветирацетам Valproate + levetiracetam

Примечание. ЭС — эпилептический статус; СФП — сложные фокальные приступы; ВГТКП — вторично-генерализованные тонико-клонические приступы; МРТ — магнитно-резонансная томография.

Note. SE — status epilepticus; CFS — complex focal seizures; SGTCS — secondary generalized tonic clonic seizures; MRI — magnetic resonance imaging.

во всех случаях наблюдались вялость, сонливость, головная боль, в 1 случае — герпетические высыпания на губе. Длительность лихорадки до начала приступов составила 6,75 (5–10) сут. Продолжительность эпилептического статуса, потребовавшего применения

барбитурового наркоза, составила 12,25 (3–27) сут. При манифестации заболевания во всех случаях отмечалась версия головы и глаз в сторону, в 1 случае — гемиклонии и гемифациальные моторные приступы. Общелабораторные анализы, ЦСЖ, соматический

статус у всех пациентов были без отклонений. МРТ показала у 2 из 4 пациентов мелкие гиперинтенсивные в Т2-режиме очаги в перивентрикулярных отделах. ЭЭГ в остром периоде не была выполнена ни в одном случае. При вирусологическом исследовании у 1 пациента в лейкоцитах периферической крови посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР) был обнаружен ВПГ 6-го типа, однако IgM отсутствовали (иммуноферментный анализ). Кроме того, не было отмечено нарастания титра при контрольном ПЦР-исследовании. Во всех случаях в остром периоде больные получали противовирусную (ацикловир (3 пациента) и ганцикловир (1 пациент)), антибактериальную терапию, иммуноглобулин (2 г/кг в течение 3–5 сут) и глюкокортикостероиды (метилпреднизолон 20–30 мг/кг в течение 5 сут).

После купирования статуса у всех пациентов развивалась эпилепсия со следующим типом приступов: фокальные с версией головы и глаз (в 4 случаях), простые фокальные в виде клоний в правых конечностях (в 1 случае), приступы в виде психомоторного возбуждения (в 1 случае), вторично-генерализованные судорожные приступы (у всех пациентов). Когнитивные нарушения отмечены у всех больных: в 2 случаях от легких до умеренных, в 2 других — тяжелые. Легкие двигательные нарушения в виде нарушения координации развились у 2 пациентов, в 1 случае — тяжелый спастический тетрапарез.

Интериктальная ЭЭГ в хроническую фазу FIRES у 3 из 4 пациентов выявляла диффузное замедление коркового ритма: в 2 случаях — эпилептиформную активность спайк–волна, острая–медленная волна в лобно-височных отведениях, в 1 случае — продолженное неритмичное замедление в лобно-височной области справа.

МРТ выполнена у 3 из 4 пациентов в хроническую фазу FIRES. Только в 1 случае наблюдался атрофический процесс в лобно-височных отведениях.

У всех пациентов отмечено фармакорезистентное течение эпилепсии. Число применяемых АЭП варьировало от 3 до 7. В 1 случае удалось достичь медикаментозной компенсации на фоне одновременного приема 3 АЭП. Интересен тот факт, что терапевтический эффект был достигнут у пациента с наиболее тяжелой острой фазой FIRES и выраженными неврологическими нарушениями в последующем. Наибольшая эффективность в отношении купирования приступов отмечена у леветирацетама (у 3 из 4 пациентов), бензонала (у 2 из 4), топирамата (у 2 из 4) и препаратов вальпроевой кислоты (у 2 из 4). Наименьшей эффективностью обладал карбамазепин.

Несмотря на то, что первое упоминание о FIRES датируется 1961 г. [10], наиболее подробное описание клинических, нейрофизиологических, радиологических особенностей заболевания было представлено в течение последних 5–7 лет [6, 18]. Интерес к FIRES возрастает у врачей всего мира в связи с неблагоприятным течением, прогнозом и отсутствием положительного эффекта от лечения данного заболевания. Особенно драматичным является то, что FIRES развивается у прежде здоровых детей, в короткие сроки приводя к серьезной инвалидизации. До настоящего времени остаются неясными этиология и патогенез FIRES. Отсутствие явного инфекционного агента, негативный ответ на иммуномодулирующую терапию, развитие заболевания только у пациентов детского возраста, схожий сценарий развития симптомов для каждого случая в виде дебюта болезни со статуса версивных приступов наводят на мысль о возможной генетической природе заболевания. Также требуются дальнейшие наблюдения, касающиеся эффективности различных групп АЭП, способов купирования эпилептического статуса, оценка эффективности кетогенной диеты и стимуляции блуждающего нерва.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис Лтд, 2011. 680 с. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kholin A.A. Epileptic encephalopathies and similar syndromes in children. Moscow: ArtService Ltd, 2011. 680 p. (In Russ.)].
2. Awaya Y., Fukuyama Y. Epilepsy sequelae of acute encephalitis or encephalopathy (3rd report). Jpn J Psychiatr Neurol 1986;40:385–7.
3. Baxter P., Clarke A., Cross H. et al. Idiopathic catastrophic epileptic encephalopathy presenting with acute onset intractable status. Seizure 2003;12(6):379–87.

- DOI: 10.1016/S1059-1311(02)00340-0. PMID: 12915084.
4. Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J. et al. Revised terminology and concepts for organisation of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. Epilepsia 2010;51(4).
5. Caraballo R.H., Reyes G., Avaria M.F. et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome: a study of 12 patients. Seizure 2013;22(7):553–9. DOI: 10.1016/j.seizure.2013.04.005. PMID: 23643626.
6. Kramer U., Chi C.S., Lin K.L. et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome: a mul-

- ticenter study on 77 children. Epilepsia 2011;52(11):1956–65. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03250.x. PMID: 21883180.
7. Kramer U., Shorer Z., Ben-Zeev B. et al. Severe refractory status epilepticus owing to presumed encephalitis. J Child Neurol 2005; 20(3):184–7. DOI: 10.1177/08830738050200030301. PMID: 15832606.
8. Lin J.J., Lin K.L., Wang H.S. et al. Analysis of status epilepticus related presumed encephalitis in children. Eur J Paediatr Neurol 2008;12(1): 32–7. DOI: 10.1016/j.ejpn.2007.05.007. PMID: 17584506.

9. Lin J.J., Lin K.L., Wang H.S. et al. Effect of topiramate, in combination with lidocaine, and phenobarbital, in acute encephalitis with refractory repetitive partial seizures. *Brain Dev* 2009;31(8):605–11. DOI: 10.1016/j.braindev.2008.09.010. PMID: 18993000.
10. Lyon G., Dodge P.R., Adams R.D. The acute encephalopathies of obscure origin in infants and children. *Brain* 1961;84(4):680–708. DOI: 10.1093/brain/84.4.680. PMID: 14467623.
11. Mikaeloff Y., Jambaquie I., Hertz-Pannier L. et al. Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC): a pseudo encephalitis. *Epilepsy Res* 2006;69(1):67–79. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2006.01.002. PMID: 16469483.
12. Nabbout R., Mazzuca M., Hubert P. et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia* 2010;51(10):2033–7. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02703.x. PMID: 20813015.
13. Nabbout R., Vezzani A., Dulac O., Chiron C. Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus. *Lanc Neurol* 2011;10(1):99–108. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70214-3. PMID: 21163447.
14. Rani K. Singh et al. Cognitive outcomes in febrile infection-related epilepsy syndrome treated with the ketogenic diet. *Pediatrics* 2014;134(5):1431–5. DOI: 10.1542/peds.2013-3106. PMID: 25332495.
15. Rantala H., Saukkonen A.L., Remes M., Uhari M. Efficacy of five days barbiturate anesthesia in the treatment of intractable epilepsies in children. *Epilepsia* 1999;40(12):1775–9. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb01597.x. PMID: 10612343.
16. Rossetti A.O., Logroscino G., Bromfield E.B. Refractory status epilepticus: effects of treatment aggressiveness on prognosis. *Arch Neurol* 2005;62(11):1698–702. DOI: 10.1001/archneur.62.11.1698. PMID: 16286542.
17. Sahin M., Menache C.C., Holmes G.L., Riviello J.J. Outcome of severe refractory status epilepticus in children. *Epilepsia* 2001;42(11):1461–7. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2001.21301.x. PMID: 11879350.
18. Sakuma H., Awaya Y., Shiomi M. et al. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS): a peculiar form of childhood encephalitis. *Acta Neurol Scand* 2010;121(4):251–6. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2009.01198.x. PMID: 20028339.
19. Specchio N., Fusco L., Claps D., Vigeveno F. Epileptic encephalopathy in children possibly related to immune-mediated pathogenesis. *Brain Dev* 2010;32(1):51–6. DOI: 10.1016/j.braindev.2009.09.017. PMID: 19850427.
20. Ueda R., Saito Y., Ohno K. et al. Effect of levetiracetam in acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures during acute and chronic phase. *Brain Dev* 2015;37(5):471–7. DOI: 10.1016/j.braindev.2014.08.003. PMID: 25174548.
21. Van Baalen A., Häusler M., Boor R. et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a non-encephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia* 2010;51(7):1323–8. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02535.x. PMID: 20345937.
22. Walker M.C., White H.S., Sander J.W. Disease modification in partial epilepsy. *Brain* 2002;125(9):1937–50. DOI: 10.1093/brain/awf203. PMID: 12183340.
23. Watanabe S., Okumura Y., Aiba H. A case of acute encephalitis with refractory repetitive partial seizures successfully controlled by very-high-dose phenobarbital therapy found in a boy. *No To Hattatsu* 2014;46(6):443–6. PMID: 25558588.
24. Wilder-Smith E.P., Lim E.C., Teoh H.L. et al. The NORSE (new-onset refractory status epilepticus) syndrome: defining a disease entity. *Ann Acad Med Singapore* 2005;34(7):417–20. PMID: 16123813.