

## Серия пациентов с фебрильным эпилептическим статусом: клинические проявления и долгосрочный катамнез

В.Е. Китаева<sup>1</sup>, А.С. Котов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;

<sup>2</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2

**Контакты:** Варвара Евгеньевна Китаева varvara-kitaeva@mail.ru

**Введение.** Понятие «фебрильный эпилептический статус» включает множество синдромов с приступами, имеющими различную этиологию (лихорадка, инфекция, аутоиммунные процессы и др.). Чаще всего развившиеся приступы имеют тяжелое течение и трудно поддаются лечению.

**Цель исследования** — классифицировать пациентов с эпилептическим статусом на фоне лихорадки и изучить их отдаленный прогноз.

**Материалы и методы.** В исследование включено 10 пациентов детского и подросткового возраста, госпитализированных в реанимационное отделение, у которых эпилептический статус ассоциировался с лихорадочным процессом.

**Результаты.** При анализе данных включенных в исследование пациентов можно выделить 4 подгруппы: 1) кратковременный период судорог на фоне декомпенсации метаболизма, вызванной основным заболеванием (с условно благоприятным прогнозом в отношении приступов); 2) приступы как манифестация органического поражения головного мозга или инфекционного заболевания с серьезным прогнозом в отношении как неврологического развития, так и приступов; 3) дебют приступов на фоне лихорадки (отсутствие каких-либо других причин для приступов); прогноз в отношении избавления от приступов вариателен, необходимо длительное катамнестическое наблюдение, вероятно, в течение многих лет; 4) истинный эпилептический синдром, связанный с фебрильной инфекцией (в нашем исследовании его классическая форма отмечена у 1 пациента, еще у 1 пациента — менее типичная форма (дебют в 18 лет, а не в школьном возрасте)).

**Выводы.** Полученные результаты иллюстрируют тяжесть течения фебрильного эпилептического статуса у детей: по данным катамнестического наблюдения из 10 пациентов приступы сохранялись как минимум у 3 (из них 2 пациента с эпилептическим синдромом, связанным с фебрильной инфекцией), как минимум у 3 была выявлена серьезная инфекционная или органическая патология головного мозга.

**Ключевые слова:** эпилептический статус, эпилептические приступы, лихорадка

**Для цитирования:** Китаева В.Е., Котов А.С. Серия пациентов с фебрильным эпилептическим статусом: клинические проявления и долгосрочный катамнез. Русский журнал детской неврологии 2020;15(1):28–39.

DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-1-28-39



### SERIES OF PATIENTS WITH FEBRILE STATUS EPILEPTICUS: CLINICAL MANIFESTATIONS AND LONG-TERM FOLLOW-UP

V.E. Kitaeva<sup>1</sup>, A.S. Kotov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; 20/1 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

<sup>2</sup>M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

**Background.** The conception of febrile status epilepticus includes many syndromes with seizures of different etiologies (fever, infection, autoimmune processes, etc.). Generally developing seizures have a severe course and are difficult to treat.

**Objective:** to classify patients with febrile status epilepticus and study their long-term prognosis.

**Materials and methods.** The study included 10 patients (children and adolescents), hospitalized in the intensive care unit, whose epileptic status was associated with a fever.

**Results.** In the analysis of the patients, who were included in the study, 4 subgroups can be distinguished: 1) a short-term period of convulsion against the background of metabolic decompensation caused by a main disease (with a conditionally favorable prognosis for seizures); 2) seizures as a manifestation of organic brain damage or infectious diseases with a serious prognosis of neurological development and seizures; 3) the onset of seizures against the background of fever (absence of any other causes of seizures); the prognosis of getting rid of seizures is variable, long follow-up monitoring is necessary, probably for many years; 4) true febrile infection-related epilepsy syndrome (in our study 1 patient had its classical form, and 1 patient had its less typical form (the onset of the disease at 18 years old — not at school age)).

**Conclusions.** Obtained data illustrate the whole severity of febrile status epilepticus in children, according to follow-up observation, seizures persisted in at least 3 out of 10 patients (2 of them with febrile infection-related epilepsy syndrome), at least three patients had a serious infectious or organic brain pathology.

**Key words:** status epilepticus, seizures, fever

**For citation:** Kitaeva V.E., Kotov A.S. Series of patients with febrile status epilepticus: clinical manifestations and long-term follow-up. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = *Russian Journal of Child Neurology* 2020;15(1):28–39. (In Russ.).

## Введение

Фебрильный эпилептический статус — это обобщающее понятие, включающее как статус фебрильных приступов (в узком смысле), так и любой эпилептический статус, ассоциированный с повышением температуры (которая может повышаться вследствие инфекции или по другим причинам). Тем не менее иногда именно повышенная температура, а не инфекция становится эпилептогенным фактором — например, при эпилептическом синдроме, связанном с фебрильной инфекцией (febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES). FIRES — тяжелое заболевание, чаще всего поражающее детей школьного возраста, при котором в течение 2 нед после лихорадки развиваются резистентные к лечению эпилептические приступы с частотой до сотен в день, переходящие в эпилептический статус.

С другой стороны, причиной эпилептического статуса на фоне лихорадки могут быть любые эпилептогенные структурные заболевания головного мозга (в том числе и отрицательные по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ)), инфекционные и аутоиммунные заболевания.

**Целью** нашего исследования было классифицировать пациентов с эпилептическим статусом на фоне лихорадки и изучить их отдаленный прогноз.

## Материалы и методы

В исследование вошло 10 пациентов детского и подросткового возраста, госпитализированных в реанимационное отделение, у которых эпилептический статус ассоциировался с лихорадочным процессом. У всех пациентов был собран анамнез, проведен клинический и неврологический осмотр. При проведении электроэнцефалографии (ЭЭГ) применяли модульную систему для комплексной функциональной диагностики Ates Diagnostic с принадлежностями (Ates Medica Device S.R.L., Италия). Результаты ЭЭГ систематизировали согласно международной классификации нарушений по данным ЭЭГ по Luders и Noachtar (2000) [7].

Для выявления структурных поражений головного мозга применялись методы нейровизуализации:

- рентгеновская компьютерная томография с использованием спирального рентгеновского компьютерного томографа Somatom Emotion 16 (Siemens AG, Medical Solutions, Германия);

- МРТ с использованием томографа со сверхпроводящим магнитом Achieva с напряженностью магнитного поля 3 Т и шагом сканирования 3–5 мм (Philips Medical System Nederland B.V., Нидерланды);
- нейросонография с применением ультразвукового диагностического аппарата с принадлежностями, вариант исполнения DC-N6 (Mindray, Германия).

Лабораторные анализы проводились в сертифицированной лаборатории ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского».

Были изучены факторы, которые могли привести к развитию эпилептического статуса у пациентов (лихорадка на фоне инфекции, после прививки или без видимых причин).

Для статистической обработки данных использовали программу Microsoft Excel 2016.

## Результаты

В исследование было включено 10 пациентов в возрасте от 1 мес до 18 лет. Длительность эпилептического статуса составляла от 1 до 9 дней.

В нашем исследовании лихорадка предшествовала эпилептическому статусу или протекала параллельно с ним (рис. 1).

Как видно из рисунка, всех пациентов условно можно разделить на 3 группы:

- 1) кратковременный период судорог после длительной лихорадки, более характерный для детей в возрасте до 1 года (верхняя часть рисунка). Можно предположить, что в данном случае судороги были в основном манифестацией декомпенсации метаболизма;
- 2) приступы, протекающие одновременно с лихорадкой (что могло быть отражением инфекции, аутоиммунного процесса или др.);
- 3) приступы, развившиеся после длительного периода лихорадки (вероятно, истинный FIRES).

Краткий анамнез пациентов и их состояние при поступлении приведены в табл. 1.

Как видно из таблицы, все пациенты, за исключением 1-го (был направлен в стационар с хирургической патологией), классифицировались врачами по наличию или отсутствию повышенной температуры тела. В 1-м случае установлен диагноз менингоэнцефалита, во 2-м констатировался факт наличия судорог («эпилепсия»).

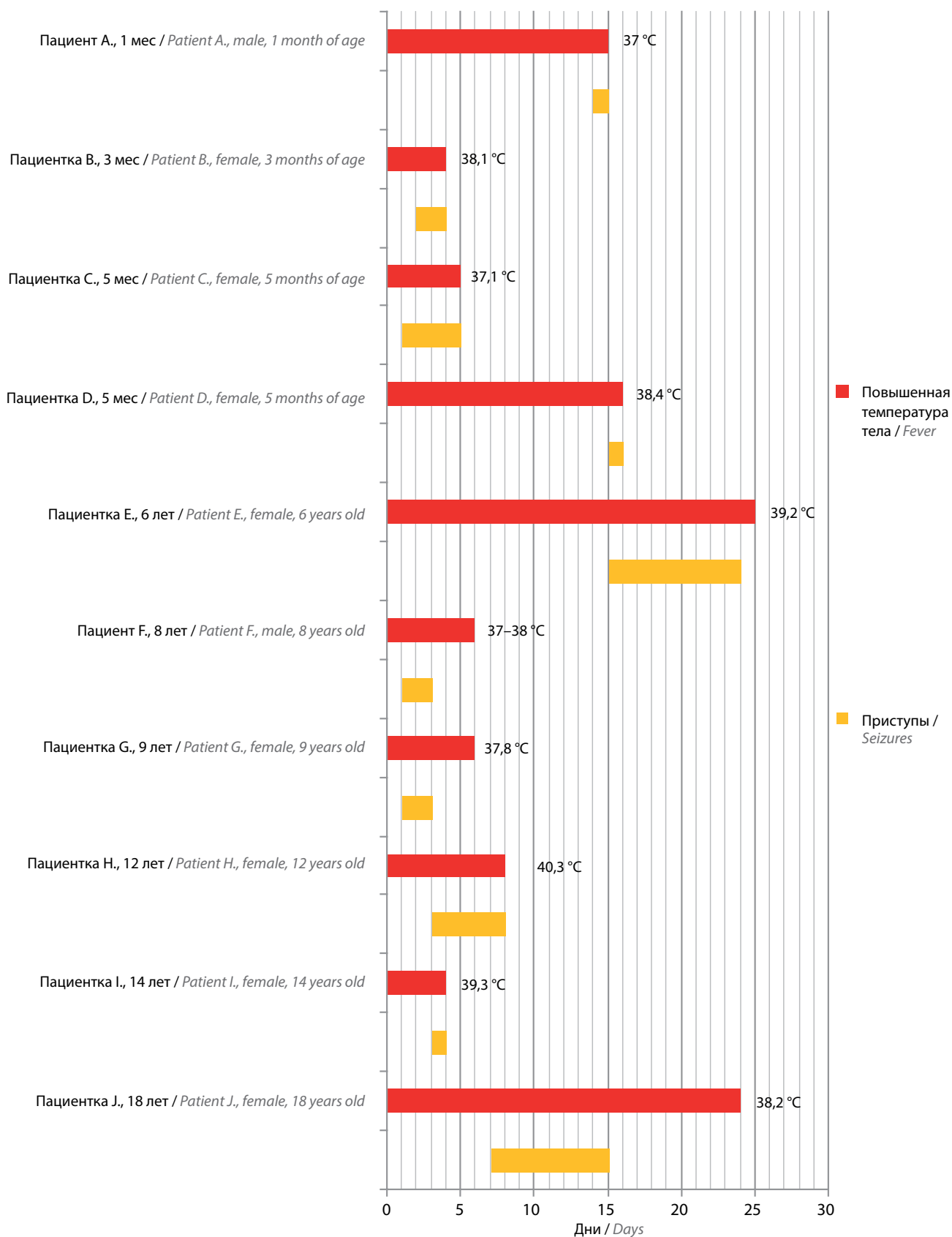


Рис. 1. Длительность лихорадки и судорожных приступов у пациентов. Приведены значения максимальной температуры тела  
 Fig. 1. The duration of fever and seizures in patients. The figure shows the maximum body temperature

Таблица 1. Состояние пациентов при поступлении  
Table 1. The condition of patients at admission

Паци- ент Patient	Краткий анамнез Anamnesis	Диагноз при поступлении Admission diagnosis	Температура тела до развития приступов Temperature (fever) before development of seizures	Приступы при поступлении at admission
A.	Задержка внутриутробного развития. Кишечная непроходимость с рождения Intrauterine growth retardation. Intestinal obstruction since birth	Кишечная непроходимость Intestinal obstruction	Субфебрильная Subfebrile	Нет (развились в реанимации через 2 нед) No (developed in intensive care after 2 weeks)
B.	Структурное поражение головного мозга (последствия внутриутробной инфекции?) Structural brain damage (effects of intrauterine infection?)	Острая асфиксия (инородное тело?), постгипоксический отек головного мозга Acute asphyxia (foreign body?), posthypoxic cerebral edema	38,1 °C	Нет (развились в реанимации через 2 нед) No (developed in intensive care after 2 weeks)
C.	Острая респираторная вирусная инфекция, на 2-й день – приступы Acute respiratory viral infection, on the 2 <sup>nd</sup> day – seizures	Вирусный (бактериальный?) менингоэнцефалит. Инфекционно-токсический шок. Отек головного мозга. Судорожный синдром Viral (bacterial?) meningoencephalitis. Toxic shock syndrom. Cerebral edema. Convulsive syndrome	37,1 °C	Да Yes
D.	Острая респираторная вирусная инфекция. Через 2 нед – приступы Acute respiratory viral infection. After 2 weeks – seizures	Эпилепсия. Острая респираторная вирусная инфекция Epilepsy. Acute respiratory viral infection	Субфебрильная (?), точные значения неизвестны Subfebrile (?), exact figures unknown	Да Yes
E.	Острая респираторная вирусная инфекция (кашель), через 2 нед – приступы Acute respiratory viral infection (cough), after 2 weeks – seizures	Пневмония. Менинго-энцефалит. Острый симптоматический судорожный приступ Pneumonia. Meningoencephalitis. Acute symptomatic seizure	Субфебрильная Subfebrile	Да Yes
F.	Не отягощен Without features	Эпилепсия Epilepsy	Субфебрильная (?), точные значения неизвестны Subfebrile (?), exact figures unknown	Да Yes

Окончание табл. 1  
End of table 1

Паци- ент Patient	Краткий анамнез Anamnesis	Диагноз при поступлении Admission diagnosis	Температура тела до развития приступов Temperature (fever) before development of seizures	Приступы при поступлении Seizures at admission
Г.	Последствия перинатального поражения центральной нервной системы. Кистозно-глиозные изменения правой гемисферы, двусторонняя атрофия лобных долей. Детский церебральный паралич: спастическая диплегия. За полгода до дебюта – эпизоды онемения щеки и гипертензии. Затем появилось заведение глаз вверх. Установлен диагноз эпилепсии, назначен окскарбазепин. Через 8 дней на фоне приема данного препарата – развитие эпилептического статуса Consequences of perinatal central nervous system damage. Cystic lesions and gliosis of the right hemisphere, bilateral atrophy of the frontal lobes. Cerebral palsy: spastic diplegia. Six months before – episodes of numbness of the cheeks and hypertension were. Then the episodes of the eyes upwards deviation. Epilepsy was diagnosed, oxcarbazepine was prescribed. After 8 days, against the background of treatment, status epilepticus developed	Эпилепсия Epilepsy	Субфебрильная (?), точные значения неизвестны Subfebrile (?), exact figures unknown	Да Yes
Н.	Прививка от гриппа. Через 2 дня – лихорадка, рвота. Еще через 4 дня – судорожные приступы Influenza vaccines. After 2 days – fever, vomiting. After 4 days – seizures	Менингоэнцефалит Meningoencephalitis	40,3 °C	Да Yes
И.	Кишечная инфекция, неуточненной этиологии. Через 3 дня – судорожные приступы Intestinal infection, etiology is not defined. After 3 days – seizures	Менингоэнцефалит. Судорожный синдром. Отек головного мозга с задним вклиниванием. Генерализованная вирусно-бактериальная инфекция Meningoencephalitis. Convulsive syndrome. Cerebral edema with posterior insertion. Generalized viral-bacterial infection	39,3 °C	Да Yes
Л.	4 дня фебрильной температуры, 3 дня субфебрильной температуры, затем судорожные приступы 4 days febrile temperature, 3 days subfebrile temperature, then seizures	Идиопатическая генерализованная эпилепсия с тонико-клоническими приступами и абсансами Idiopathic generalized epilepsy with tonic-clonic seizures and absences	39 °C	Да Yes

За исключением пациентки G. с ранее установленной перинатальной патологией центральной нервной системы, у других пациентов ранее приступы эпилепсии отсутствовали. Неврологический анамнез у большинства пациентов не был отягощен. Два пациента были госпитализированы по причинам, не связанным с судорожными приступами, но способным привести к их возникновению (токсическое поражение центральной нервной системы вследствие длительной кишечной непроходимости, отек головного мозга).

Результаты обследования пациентов в условиях реанимационного отделения приведены в табл. 2.

В нашем исследовании у 7 из 10 пациентов наблюдалась гематурия. При макрогематурии проводились анализы на порфирию, которые были отрицательными. Причинами гематурии могли быть лихорадка, инфекционные поражения мочевыводящей системы (например, у пациентов G. и I. отмечалась бактериурия), нарушения свертываемости крови (например, у пациентов C., I. и J. отмечалась тромбоцитопения и/или низкий уровень фибриногена), а также данные изменения могли быть осложнением катетеризации мочевого пузыря.

Во время госпитализации у пациентки H. по данным МРТ было обнаружено поражение гиппокампов, что является характерной находкой для FIRES (рис. 2).

У вышеописанной пациентки был заподозрен лимбический энцефалит и проведен анализ крови на антитела к NMDA-рецептору (суммарные IgM, IgG, IgA), антинейрональные антитела (HU, YO-1, CV2, PNMA2, Ri, AMPH). Результаты были отрицательными. Тем не менее нельзя полностью исключать аутоиммунную этиологию, поскольку не были исследованы другие антитела (например, к GABA<sub>A</sub>R). Наиболее вероятным исходом заболевания в данном случае является эволюция в резистентную медиальную височную эпилепсию, что и произошло в дальнейшем.

Ниже представлены данные ЭЭГ пациентки J. во время госпитализации, демонстрирующие сохранение эпилептиформной активности, несмотря на введение пропофола (рис. 3, 4).

Этот факт показывает фармакорезистентность приступов у пациентки J.

Результаты лечения пациентов в условиях реанимационного отделения приведены в табл. 3.

Как видно из таблицы, на момент перевода из реанимационного отделения (в педиатрическое отделение ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» или в стационар по месту жительства) у 2 пациентов из 10 сохранялась лихорадка, а у 4 — судорожные приступы, что отражает трудности ведения пациентов

**Таблица 2.** Результаты обследования пациентов в реанимационном отделении

**Table 2.** Results of examination of patients in the intensive care unit

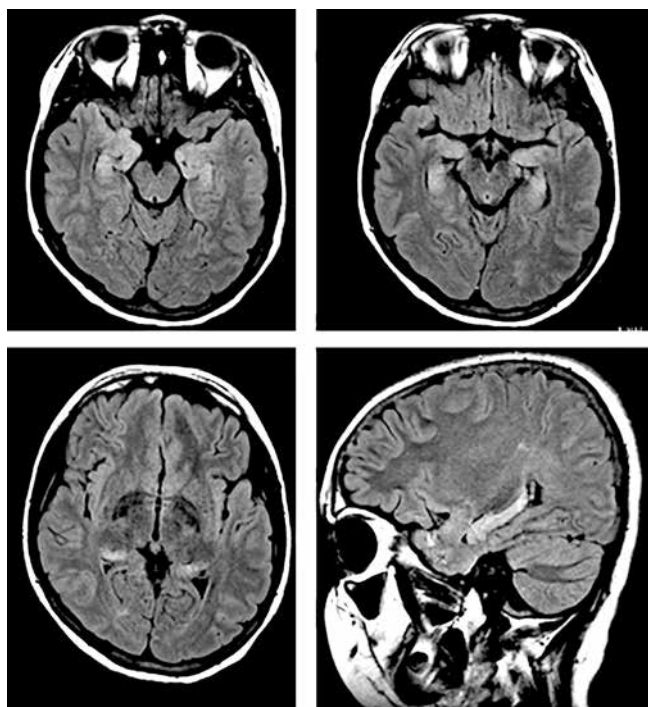
Пациент Patient	Электроэнцефалография Electroencephalography	Нейровизуализация Neuroimaging	Ликворограмма Liquor analysis	Другие анализы Other analyzes
A.	Не проводилась Not conducted	Нейросонография: признаки церебральной ишемии Neurosomography: signs of cerebral ischemia	Не проводилась Not conducted	—
B.	Генерализованная эпилептиформная активность Generalized epileptiform activity	Рентгеновская компьютерная томография: признаки субарахноидального кровоизлияния, тотального отека головного мозга Computed tomography: signs of subarachnoid hemorrhage, total cerebral edema	Кровь в ликворе Blood in the liquor	—
C.	Неспецифические изменения, периодическое диффузное замедление Non-specific changes, intermittent diffuse slowing	Рентгеновская компьютерная томография: без патологии Computed tomography: no pathology	Норма Normal	Макрогематурия Gross hematuria
D.	Эпилептиформной активности не выявлено Epileptiform activity is not detected	Рентгеновская компьютерная томография: ишемическо-гипоксическое поражение головного мозга Computed tomography: ischemic-hypoxic brain damage	Норма Normal	Гематурия Hematuria



Окончание табл. 2

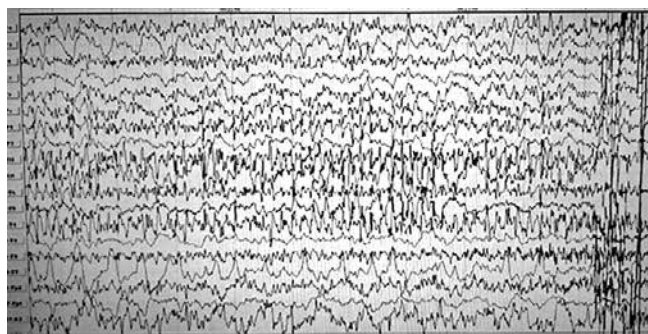
End of table 2

Пациент Patient	Энцефалография Electroencephalography	Нейровизуализация Neuroimaging	Ликворограмма Liquor analysis	Другие анализы Other analyzes
E.	Генерализованная эпилептиформная активность с акцентом в лобных и центральных областях Generalized epileptiform activity with emphasis in the frontal and central areas	Рентгеновская компьютерная томография: без патологии Computed tomography: no pathology	Норма Normal	Обнаружены ДНК вируса Эпштейна–Барр и цитомегаловируса в крови, антитела к вирусу иммунодефицита человека Detected Epstein–Barr virus and cytomegalovirus DNA in the blood, antibodies to human immunodeficiency virus
F.	Высокоамплитудный дельта-ритм High amplitude delta-rhythm	Рентгеновская компьютерная томография: инородное тело в левой лобной области Computed tomography: foreign body in the left frontal area	Норма Normal	Макрогематурия Gross hematuria
G.	Эпилептиформная активность в виде комплексов острая — медленная волна в лобно-височных областях Epileptiform activity as the complexes acute — slow wave in the fronto-temporal areas	Магнитно-резонансная томография: фокусы глиоза правой лобной доли, кортикальная атрофия правой гемисферы, вторичная умеренная асимметричная гидроцефалия Magnetic resonance imaging: foci of gliosis of the right frontal lobe, cortical atrophy of the right hemisphere, secondary moderate asymmetric hydrocephalus	Умеренное повышение уровня белка в ликворе Moderate increase in protein level in liquor	Макрогематурия Gross hematuria
H.	Замедление основной активности в левых областях, преимущественно в левой теменной и височной области Slowing of the main activity in the left areas, mainly in the left parietal and temporal areas	Магнитно-резонансная томография: структурные изменения обоих гиппокампов Magnetic resonance imaging: structural changes in both hippocampi	Норма Normal	Макрогематурия Gross hematuria
I.	Эпилептиформной активности не выявлено Epileptiform activity is not detected	Магнитно-резонансная томография: картина воспалительного процесса головного мозга — менингоэнцефалита, на фоне которого изменения вещества головного мозга необходимо дифференцировать с геморрагическим пропитыванием и, что менее вероятно, ламинарным некрозом Magnetic resonance imaging: the inflammatory process of the brain — meningoencephalitis; against the background of which changes in the brain substance must be differentiated from hemorrhagic impregnation or, less likely, laminar necrosis	Норма, далее — лимфоцитарный цитоз 25/3 с нарастанием до 309/3 Normal, then — lymphocytic cytosis 25/3 with an increase to 309/3	Гематурия Hematuria
J.	Диффузная медленно-волновая активность с акцентом в правой теменно-затылочной и височной областях Diffuse slow-wave activity with an emphasis in the right parietal-occipital and temporal region	Магнитно-резонансная томография: без патологии Magnetic resonance imaging: no pathology	Цитоз 20/3 (12 нейтрофилов, 8 лимфоцитов) Cytosis 20/3 (12 neutrophils, 8 lymphocytes)	Гематурия Hematuria



**Рис. 2.** Пациентка Н. Магнитно-резонансная томография головного мозга: гиперинтенсивность сигнала от гиппокампов. Обращают на себя внимание усиление сигнала от гиппокампов в режиме FLAIR и некоторое увеличение гиппокампов в объеме

**Fig. 2.** Patient H. Magnetic resonance imaging of the brain: hyperintensity of the signal from the hippocampus. Attention is drawn to the signal amplification from the hippocampuses in FLAIR mode, a slight increase in the hippocampal volume



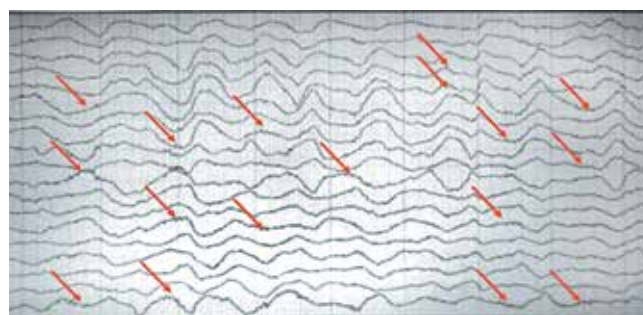
**Рис. 3.** Пациентка J. Электроэнцефалография на 2-й день госпитализации: регистрируется паттерн судорожного эпилептического приступа, исходящего из задних отделов правой гемисферы, — «зубы акулы»

**Fig. 3.** Patient J. Electroencephalography on the 2<sup>nd</sup> day of hospitalization: pattern of a convulsive epileptic seizure emanating from the posterior right hemisphere — “shark teeth”

с фебрильным эпилептическим статусом. Факторами неблагоприятного прогноза были грубые структурные аномалии головного мозга и длительное течение приступов.

Результаты катamnестического наблюдения включенных в исследование пациентов приведены в табл. 4.

Как видно из таблицы, из 8 пациентов с отслеженным катamnезом у 3, несмотря на проводимую терапию, сохранялись эпилептические приступы.



**Рис. 4.** Пациентка J. Электроэнцефалография на 4-й день госпитализации, во время болюсного внутривенного введения пропорола: на фоне диффузного уплощения основной активности записи все равно регистрируется эпилептиформная активность в виде низкоамплитудных разрядов полиспайков (указана стрелками)

**Fig. 4.** Patient J. Electroencephalography on the 4<sup>th</sup> day of hospitalization, during bolus intravenous administration of propofol: in spite of diffuse flattening of the background activity of the record, epileptiform activity is still recorded as a low-amplitude discharges of polyspikes (arrows)

У пациентки I. приступы появились на фоне органического поражения головного мозга, однако затем прекратились без лечения. Ей был поставлен предварительный диагноз острого геморрагического лейкоэнцефалита Херста (рис. 5).

Ниже представлены результаты ЭЭГ пациентки Н. через 2 мес после выписки (рис. 6).

Морфологическим субстратом развившейся резистентной височной эпилепсии у пациентки Н. стал двусторонний склероз гиппокампов (рис. 7).

### Обсуждение

Таким образом, при анализе данных включенных в исследование пациентов можно выделить 4 подгруппы:

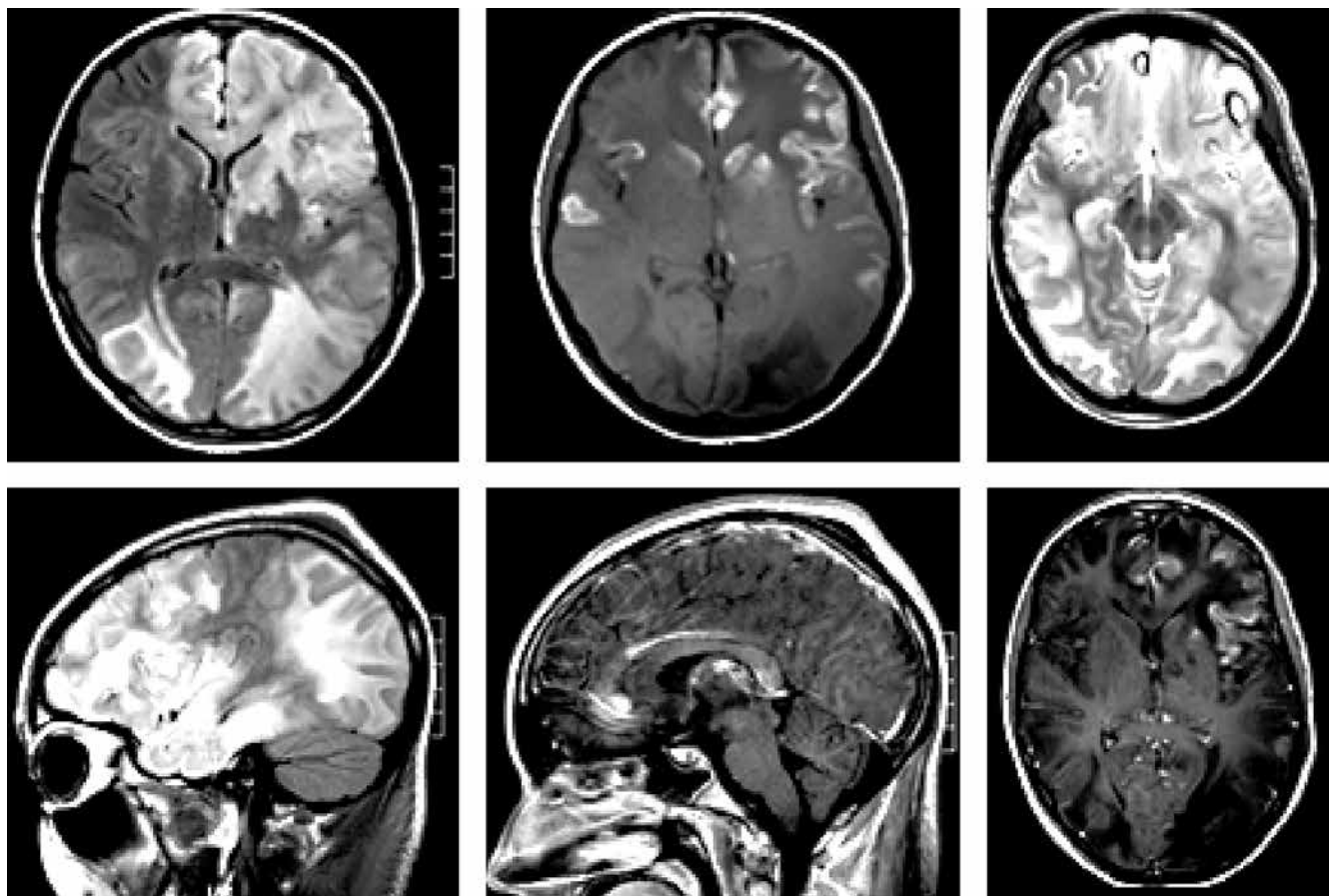
- 1) кратковременный период судорог на фоне декомпенсации метаболизма, вызванной основным заболеванием (с условно благоприятным прогнозом в отношении приступов);
- 2) приступы как манифестация органического поражения головного мозга или инфекционного заболевания с серьезным прогнозом в отношении как неврологического развития, так и приступов;
- 3) дебют приступов на фоне лихорадки (отсутствие каких-либо других причин для приступов). Прогноз в отношении избавления от приступов вариабелен, необходимо длительное катamnестическое наблюдение, вероятно, в течение многих лет;
- 4) истинный FIRES.

Первое описание разрушительной энцефалопатии с многократными резистентными приступами у детей школьного возраста было представлено G. Lyon и соавт. в 1961 г. [8]. Далее последовал целый ряд описаний схожих клинических случаев, при этом разные авторы давали им различные названия. Наиболее широко известные из них: разрушительная эпилептическая энцефалопатия у детей школьного возраста (devastating epileptic encephalopathy in school-aged children, DESC) [9],



**Таблица 3.** Результаты лечения пациентов в условиях реанимационного отделения  
**Table 3.** The results of the treatment of patients in the intensive care unit

Пациент Patient	Терапия антиэпилептическими препаратами Antiepileptic drug therapy	Диагноз при выписке/перевод в другое отделение Diagnosis at discharge/transfer to another department	Наличие лихорадки при выписке/перевод в другое отделение The presence of fever at discharge/transfer to another department	Наличие судорог при выписке/перевод в другое отделение The presence of seizures at discharge/transfer to another department
A.	Вальпроат Valproate	Судороги новорожденного. Перинатальное поражение центральной нервной системы гипоксически-ишемического генеза. P90 Neonatal seizures. Perinatal central nervous system damage of hypoxic-ischemic genesis. P90	Нет No	Нет No
B.	Вальпроат Valproate	Нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние. Смешанная гидроцефалия. Состояние после эпилептического статуса. G96.8 Nontraumatic subarachnoid hemorrhage. Hydrocephalus. Condition after status epilepticus. G96.8	Нет No	Нет No
C.	Вальпроат (развилась крапивница), леветирацетам Valproate (urticaria developed), levetiracetam	Криптогенная фокальная эпилепсия. Состояние после эпилептического статуса и отека головного мозга. G40.2 Cryptogenic focal epilepsy. Condition after status epilepticus and cerebral edema. G40.2	Нет No	Нет No
D.	Вальпроат, леветирацетам Valproate, levetiracetam	Генерализованная идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы. G40.3 Generalized idiopathic epilepsy and epileptic syndromes. G40.3	Нет No	Да Yes
E.	Вальпроат, леветирацетам Valproate, levetiracetam	Текущий эпилептический статус генерализованных судорожных приступов с эволюцией в угасающий эпилептический статус. G41.8 The current status epilepticus with generalized seizures with the evolution to subtle status epilepticus. G41.8	Да Yes	Нет No
F.	Вальпроат, леветирацетам, топирамат Valproate, levetiracetam, topiramate	Криптогенная фокальная эпилепсия, статусное течение Cryptogenic focal epilepsy current as status epilepticus	Да Yes	Да Yes
G.	Вальпроат, леветирацетам Valproate, levetiracetam	Состояние после эпилептического статуса фокальных моторных приступов с нарушением сознания. G40.2 Condition after the status of focal motor seizures with impaired consciousness. G40.2	Нет No	Да Yes
H.	Вальпроат, леветирацетам, карбамазепин Valproate, levetiracetam, carbamazepine	Лимбический аутоиммунный энцефалит. Статус фокальных эпилептических приступов. G04.8 Limbic autoimmune encephalitis. Focal status epilepticus. G04.8	Нет No	Нет No
I.	Вальпроат, леветирацетам Valproate, levetiracetam	Острый геморрагический лейкоэнцефалит Херста Acute hemorrhagic leukoencephalitis (Hurst disease)	Нет No	Нет No
J.	Вальпроат, леветирацетам, лакосамид Valproate, levetiracetam, lacosamide	Структурная фокальная эпилепсия на фоне аутоиммунного энцефалита. G41.8 Structural focal epilepsy on the background of autoimmune encephalitis. G41.8	Нет No	Да Yes



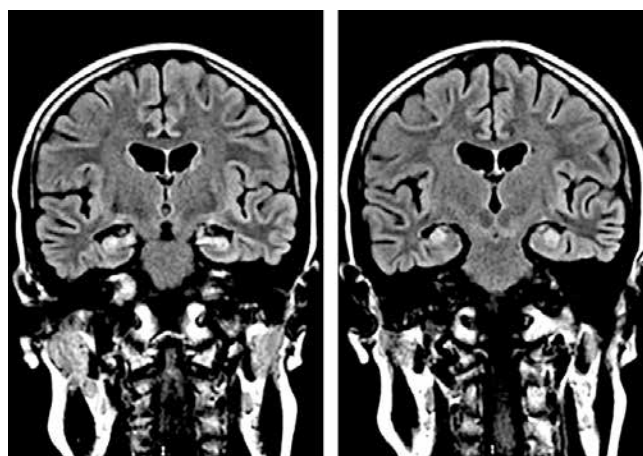
**Рис. 5.** Пациентка I. с острым геморрагическим лейкоэнцефалитом Херста. Магнитно-резонансная томография головного мозга в разных режимах: картина панэнцефалита с очагами кровоизлияния в веществе головного мозга

**Fig. 5.** Patient I. with acute hemorrhagic leukoencephalitis (Hurst disease). Magnetic resonance imaging of the brain (different modes): panencephalitis with foci of hemorrhage in the brain substance



**Рис. 6.** Пациентка Н. Электроэнцефалография через 2 мес после выписки: регистрируется эпилептиформная активность в виде острых волн, комплексов острая—медленная волна в левой и правой лобно-височных областях независимо

**Fig. 6.** Patient H. Electroencephalography, 2 months after discharge: epileptiform activity is recorded in the form of sharp waves, acute—slow wave complexes in the left and right fronto-temporal areas independently



**Рис. 7.** Пациентка Н. Магнитно-резонансная томография головного мозга через 2 мес после выписки: изменение структуры гиппокампов с повышением интенсивности сигнала от них в режиме FLAIR — признак двустороннего склероза гиппокампов

**Fig. 7.** Patient H. Magnetic resonance imaging of the brain, 2 months after discharge: changes in the structure of the hippocampus with an increase in the intensity of the signal from them in the FLAIR mode — a sign of bilateral hippocampal sclerosis

острый энцефалит с рефрактерными повторными парциальными приступами (acute encephalitis with refractory repetitive partial seizures, AERRPS) [11], новый рефрактерный эпилептический статус (new onset refractory status epilepticus, NORSE) [14], идиопатическая катастрофическая эпилептическая энцефалопатия (idiopathic catastrophic epileptic encephalopathy) [3], вызванная лихорадкой рефрактерная эпилептическая энцефалопатия у детей школьного возраста (fever-induced refractory epileptic encephalopathy in school-age children, FIREE) [10], тяжелый рефрактерный эпилептический статус вследствие предполагаемого энцефалита (severe refractory status epilepticus owing to presumed encephalitis, SRSEPE) [6]. Однако наиболее универсальным термином является «эпилептический синдром, связанный с фебрильной инфекцией» (febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES) [5].

На сегодняшний день в мире описано лишь около 100 случаев данного заболевания [12]. Его этиология остается неизвестной.

В подавляющем большинстве случаев у пациентов не выявляется (хотя и подразумевается) инфекционная или аутоиммунная причина развития синдрома, а исходом, как правило, служат выраженное снижение когнитивных функций и резистентная эпилепсия.

Существует несколько теорий развития FIRES. Согласно одной из них возможной причиной являются воспалительные процессы в головном мозге (первичные или вторичные), способствующие эпилептогенезу. Например, воспалительная молекула IL-1-бета обладает проконвульсивной активностью за счет ингибирования обратного захвата глутамата астроцитами и некоторых других свойств [13].

Механизмы, лежащие в основе воспалительного ответа в центральной нервной системе, развившегося после воспаления другой локализации, пока точно не известны, но определенная роль отводится структур-

ным областям головного мозга, лишенным гемато-энцефалического барьера, через которые воспаление вторично возникает в головном мозге [12].

Согласно другим теориям в основе данного заболевания могут лежать аутоиммунные процессы (в исследовании D. Caputo и соавт. (2017) у пациента с FIRES были обнаружены антитела к GABA<sub>A</sub>R [4]), метаболические изменения [12] или другие причины.

В нашем исследовании «классический» FIRES (с характерным поражением гиппокампов [2] и переходом заболевания в резистентную медиальную височную эпилепсию [1]) можно диагностировать у пациентки Н., у пациентки J. клиническая картина и исход заболевания также соответствуют данному синдрому, но его дебют пришелся не на школьный возраст, а на 18 лет, что является менее типичным.

### Выводы

Полученные результаты иллюстрируют тяжесть течения фебрильного эпилептического статуса у детей: по данным катamnестического наблюдения из 10 пациентов приступы сохранялись как минимум у 3 (еще у 2 детей не удалось собрать катamnез), 5 пациентов принимали антиэпилептические препараты, как минимум у 3 детей была выявлена серьезная инфекционная или органическая патология головного мозга (вирус иммунодефицита человека, детский церебральный паралич, энцефалит Херста). FIRES был диагностирован у 2 пациентов, прогноз у которых остается очень серьезным.

Для повышения эффективности диагностики и лечения фебрильного эпилептического статуса у детей, помимо организационных моментов (улучшение маршрутизации пациентов, повышение доступности диагностического оборудования и лекарств, лабораторных анализов), необходимо и более глубокое понимание патогенеза расстройств, лежащих в основе этого тяжелого клинического синдрома.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Китаева В.Е., Котов А.С. Эффективность лечения пациентов с длительным течением медиальной височной эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2018;10(3):31–7. [Kitaeva V.E., Kotov A.S. Efficacy of treatment of patients with prolonged course of medial temporal lobe epilepsy. Epilepsia i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2018;10(3):31–7. (In Russ.)].
2. Шаталин А.В., Котов А.С., Борисова М.Н. и др. Фебрильный эпилептический статус у ребенка: FIRES-синдром. Описание клинического случая. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2016;10(1):53–6. [Shatalin A.V., Kotov A.S., Borisova M.N. et al. Febrile status epilepticus in a child: FIRES. Case report. Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology 2016;10(1):53–6. (In Russ.)].
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.
4. Caputo D., Iorio R., Vigeveno F., Fusco L. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) with super-refractory status epilepticus revealing autoimmune encephalitis due to GABA(A)R antibodies. Eur J Paediatr Neurol 2018;22(1):182–5. DOI: 10.1016/j.ejpn.2017.11.005.
5. Ismail F.Y., Kossoff E.H. AERRPS, DESC, NORSE, FIRES: multi-labeling or distinct epileptic entities? Epilepsia

- 2011;52(11):e185–9.  
DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03293.x.
6. 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.
7. Luders H., Noachtar S. Atlas and Classification of Electroencephalography. Philadelphia: WB Saunders, 2000. 208 p.
8. Lyon G., Dodge P.R., Adams R.D. The acute encephalopathies of obscure origin in infants and children. *Brain* 1961;84:680–708.
9. Mikaeloff Y., Jambaqué I., Hertz-Pannier L. et al. Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC): a pseudo encephalitis. *Epilepsy Res* 2006;69(1):67–79.
10. 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.
11. Sakuma H., Fukumizu M., Kohyama J. Efficacy of anticonvulsants on acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS). *No to Hattatsu* 2001;33(5):385–90.
12. Van Baalen A., Vezzani A., Häusler M., Kluger G. Febrile infection-related epilepsy syndrome: clinical review and hypotheses of epileptogenesis. *Neuropediatrics* 2017;48(1):5–18. DOI: 10.1055/s-0036-1597271.
13. Vezzani A. Epilepsy and inflammation in the brain: overview and pathophysiology. *Epilepsy Curr* 2014;14(1 Suppl):3–7. DOI: 10.5698/1535-7511-14.s2.3.
14. 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.

# ORCID авторов / ORCID of authors

В.Е. Китаева / V.E. Kitaeva: <https://orcid.org/0000-0002-9334-8246>

А.С. Котов / A.S. Kotov: <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Информированное согласие.** Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

**Informed consent.** There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.