

УДК: 616.853.9:616-022.3

Т.О. Мусабекова (доц., к.м.н.), А.И. Хамзина

Кыргызско-Российский Славянский Университет им. Б.Н.Ельцина, г. Бишкек, Кыргызстан

ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, СВЯЗАННЫЙ С ФЕБРИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ. СЛОЖНОСТИ СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

В статье акцентируется внимание на диагностику и лечение труднокурабельных форм эпилепсий, связанных с гипертермией, перечислены синонимы эпилептического синдрома, связанного с фебрильной инфекцией, а также особенности клиники и прогноза заболевания. Представлен собственный клинический случай синдрома FIRES с его обсуждением. Отмечена эффективность пульстерапии метилпреднизолоном в купировании эпилептического статуса длительностью до 57 дней, что определило прогноз заболевания в виде регресса неврологической симптоматики и восстановления корковых функций.

Ключевые слова: гипертермия, фебрильные судороги, эпилептический синдром, связанный с фебрильной инфекцией

Гипертермия у детей должна рассматриваться не только как фактор риска возникновения фебрильных судорог, но и как причина развития фебрильно-провоцируемых форм энцефалопатий, возможно вызванных воспалением, с быстрым развитием фармакорезистентной эпилепсии в сочетании с нарушениями когнитивных и моторных функций [1, 2, 5, 6]. Существующая концепция развивающегося мозга объясняет развитие разрушительных форм эпилепсии у детей наличием рассогласования механизмов созревания головного мозга в сочетании с транзиторными воспалительными факторами на фоне наличия спайк-волновой активности, гипертермии, стресса, преморбидной предрасположенности [3, 6, 7].

В современной нейропедиатрической эпилептологии выделяется отдельный раздел: острая эпилепсия с эпилептическим статусом при участии гипертермии и механизмов воспаления AE-TIMSE (Acute encephalopathy with temperature and inflammation predicted status encephalicus). В рамках данного раздела изучаются следующие синдромы: FIRES, IHNS, NORSET. Синдром FIRES впервые был описан в журнале *Epilepsy Res.* в 2006 г. Y. Mikaeloff, Jambague и L. Hertz-Pannier под названием «DESC: a pseudoencephalitis» (devastating epileptic encephalopathy in school-age children – разрушительная эпилептическая энцефалопатия у детей школьного возраста). Спустя 5 лет название DESC трансформировалось в обновленное название – FIRES-синдром (Febrile infection-related epilepsy syndrome – эпилептический синдром, связанный с фебрильной инфекцией) [2, 4, 6, 7]. Согласно литературным данным FIRES-синдром имеет следующие синонимы: злокачественная перисильвиарная эпилепсия, острый энцефалит серого вещества у детей, псевдоэнцефалит. В соответствии с пересмотренной классификацией Международной Противозепилептической Лиги от 2010 года, FIRES-синдром будет относиться к редким неокортикальным эпилептическим синдромам с

неизвестной этиологией с судорогами исходящими из перисильвиевой и перироландической зоны.

FIRES-синдром характеризуется появлением эпилептических припадков у здоровых детей во время или спустя несколько дней после неспецифичного фебрильного заболевания, хотя в половине случаев лихорадка исчезает с появлением судорог. Позднее отмечается быстрое развитие сопорозного состояния с присоединением эпилептических приступов с частым переходом в эпилептический статус. Для синдрома FIRES характерна большая продолжительность эпилептического статуса, составляющая в различных наблюдениях от 4 до 90 (!) дней, в среднем – 30 дней [2]. Семиология судорожных приступов указывает на фокальный характер: поворот головы в сторону, жевательные движения, прочие вегетативные симптомы, свидетельствующие о вовлечении мезо-темпоральной области, клонические судороги мышц рта, распространяющиеся на конечности, указывают на вовлечение оперкулярной зоны. Иногда наблюдаются множественные приступы, начинающиеся в обоих полушариях. Во время статусного течения заболевания у детей наблюдается острый дефицит корковых функций с развитием парезов, летальность составляет 10-50%. Следующая стадия заболевания характеризуется прекращением приступов и постепенным улучшением двигательных и частично – психических функций. Однако в большинстве случаев полного восстановления когнитивных функций до исходного уровня не происходит. После окончания эпилептического статуса часто выявлялся билатеральный гиппокампальный склероз в сочетании с диффузной кортикально-субкортикальной атрофией [2, 6].

Нами наблюдался ребенок У.С. 2012 года рождения, который в возрасте 1 года 9 месяцев на фоне ОРВИ и повышения температуры тела до 39 С° на 4-й день болезни был госпитализирован в Национальный Центр охраны материнства



и детства (НЦОМид) города Бишкек в связи с развитием фебрильных судорог, на следующий день отмечалось улучшение и купирование фебрильных приступов до 3 дней с последующим их возобновлением и переходом в статусное течение, которое наблюдалось в течение 1,5 мес. Лихорадка наблюдалась в течение 13 дней. Ребенку был выставлен диагноз: Острый менингоэнцефалит неуточненной этиологии. Симптоматическая фармакорезистентная эпилепсия. Грубая задержка психомоторного развития. Правосторонний гемипарез. В ОАК в течение первой недели заболевания отмечался лейкоцитоз до 19,0, лимфоцитоз до 65. Ликвор на 8-й день от начала фебрильных судорог прозрачный, цитоз 68/3, белок 0,04 г/л, реакции Нонне-Аппельта, Панди отрицательные, нейтрофилы 2%, лимфоциты 98%, микроскопия на БК отрицательная. Печеночные и почечные тесты, микроэлементы в пределах нормы. МРТ головного мозга на 5-й день заболевания: отмечается расширение субарахноидального пространства в апикальных отделах лобных долей до 2 мм, в передне-базальном отделе Сильвиевой борозды слева до 18\6\17мм. На МРТ головного мозга на 25-й день заболевания отмечается умеренно выраженная смешанная гидроцефалия с признаками кортикальной атрофией полушарий головного мозга (рис. 1). На 8-й день от начала заболевания при записи ЭЭГ в течение 20 минут во время сна постоянно отмечалась диффузная пик-полипик-медленноволновая активность с включением острых волн частотой 1-1,5 Гц. (Рис. 2). Назначены цефтриаксон по 500 мг 2 раза в день, цефтазидим 400 мг 2 раза в день, цефалим 300 мг 3 раза в день, левомецитин 250 мг 4 раза в день, депакин 600 мг/сут, фенobarбитал 40 мг/сут, ривотрил 0,12 мг/сут, кеппру 400 мг/сут, периодически для купирования статусного течения заболевания вводили диазепам, ГОМК, аминазин, тиопентал натрия.

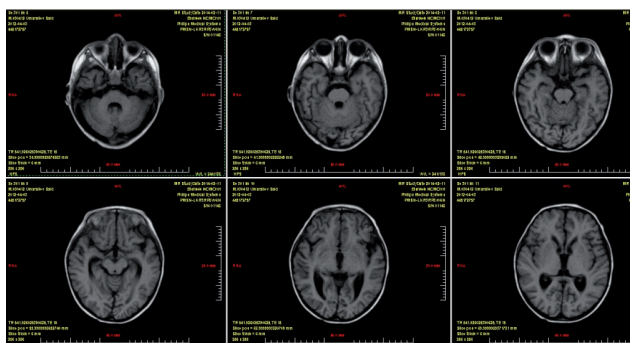


Рисунок 1 – МРТ головного мозга 28 день от начала заболевания. Смешанная гидроцефалия, признаки кортикальной атрофии.

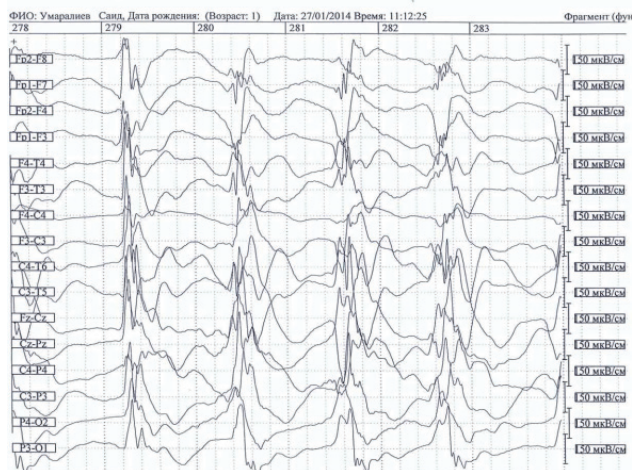


Рисунок 2 – ЭЭГ сна на 2-й день после начала статусного течения приступов, биполярный монтаж. Диффузная эпилептиформная активность в виде разрядов острая-медленная волна, пик/полипик-медленная волна частотой 1-1,5 Гц. (ESES).

Согласно педиатрическому анамнезу ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне раннего токсикоза и анемии, роды в сроке 40 недель на фоне слабой родовой деятельности и длительного безводного периода, по шкале Апгар 7\8 баллов. В послеродовом периоде отмечалась неонатальная желтуха неясной этиологии до 40 дней. Развивался соответственно возрасту, в возрасте 1 год 9 месяцев до начала заболевания был здоров.

Впервые ребенок был осмотрен нами в клинике МЕДИ ЛТД Бишкек на 39 день заболевания, спустя 1 неделю после выписки из НЦОМид. При осмотре ребенок не реагировал на стимулы, был в сопорозном состоянии, не следил, не двигал руками и ногами, не сидел и не держал голову, постоянно наблюдались миоклонические приступы в области лица чаще справа, клонико-тонические приступы то в левой, то в правой половине тела, либо в ногах одновременно. На тот момент ребенок получал депакин 47 мг\кг\сут, фенobarбитал 20 мг\сут и ривотрил 0,25 мг/сут. В связи с тяжелым состоянием ребенок был госпитализирован в отделение реанимации городской детской клинической больницы (ГДКБ), где проводилась постепенная замена депакина на топомакс до 10 мг\кг\сут, а фенobarбитала с ривотрилом на кеппру до 1000мг\сут. в течение 2 недель, тиопентал натрия и ГОМК периодически вводили в/в. При проведении 3-х часовой видео-ЭЭГ мониторинга на 43 день от начала статусного течения заболевания зарегистрирован 21 приступ без потери сознания со средней продолжительностью от 10 сек. до 2 мин. с регионарным началом либо по левой центрально-теменной, передне-височной области, либо по правой центральной области (рис. 3).

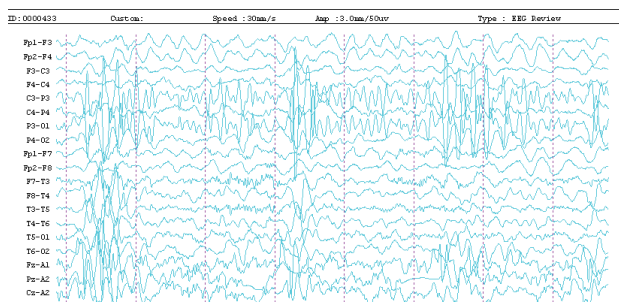


Рисунок 3 – Фоновая ЭЭГ, биполярный монтаж. Приступ без потери сознания с регионарным началом по левой центрально-теменной области.

На фоне введения новых противосудорожных препаратов отмечалось купирование статусного течения фокальных судорог до 15 приступов в день. На 57 день заболевания была проведена пульстерапия метилпреднизолоном 250 мг №3, на фоне которой приступы купировались на 2-й день введения гормонов и более не возобновлялись. После купирования статусного течения приступов у ребенка отмечался грубый центральный тетрапарез с наличием клонусов стоп и патологических кистевых и стопных рефлексов, ребенок не говорил, иногда улыбался маме, стал прослеживать предметы, голову не держал, не переворачивался, появились небольшие движения в правой руке. При проведении Видео-ЭЭГ мониторинга отмечалось замедление фонового ритма, регионарная эпилептиформная активность по левым лобно-передне-височным отведениям (рис. 4).

В течение последующих 3 недель после купирования судорог у ребенка часто отмечалась субфебрильная температура, а при осмотре в неврологическом статусе постоянно менялась выраженность центрального тетрапареза то на правой, то на левой стороне, приступы не повторялись. На 78 день заболевания учитывая частый подъем температуры тела до 37,8 °C и нестабильность неврологического статуса ребенку был назначен Октогам 1г\кг\сут в\в капельно, но на введение препарата отмечалась гипертермия до 39 °C. На протяжении последующих 9 месяцев приступы не повторялись. При осмотре в возрасте 2,5 лет ребенок сидит, переворачивается, отмечается астазия, абазия, самостоятельно кушает, говорит предложениями, рассказывает стихотворения.

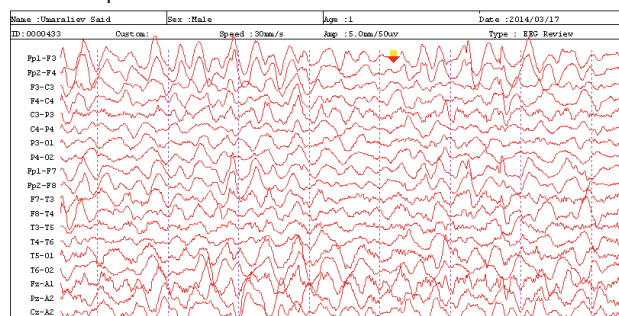


Рисунок 4 – Фоновая ЭЭГ, биполярный монтаж.

Замедление фонового ритма, регионарная эпилептиформная активность спустя 8 дней после купирования приступов.

Отмечается снижение мышечного тонуса, легкий центральный парез левой руки и ноги. При проведении Видео-ЭЭГ мониторинга регистрируется альфа ритм 7Гц (рис. 5). Таким образом, после окончания эпилептического статуса и восстановления сознания ребенок практически заново учился держать голову, сидеть, переворачиваться, говорить.

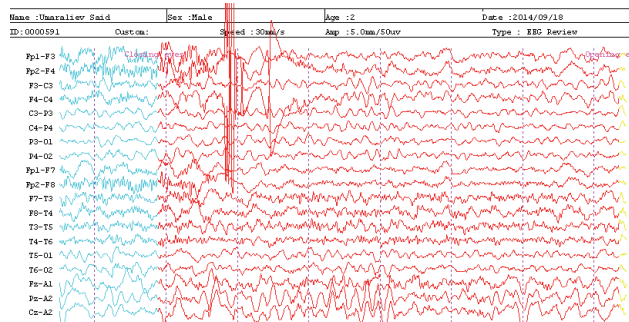


Рисунок 5 – Фоновое ЭЭГ, биполярный монтаж, альфа ритм 7Гц.

Обсуждения и выводы

В представленном нами клиническом случае дебют заболевания отмечался в возрасте 1 год 9 месяцев, когда средний возраст дебюта заболевания составляет от 4 до 8 лет, хотя описано наблюдение начала синдрома FIRES в возрасте 6 месяцев [2]. Синдром FIRES относится к редким заболеваниям детского возраста. Согласно европейской литературе описано всего около 77 случаев данной патологии, которые были зарегистрированы во Франции, Японии, США, Канаде, Соединенном Королевстве, Венгрии [2, 4, 7]. Тем не менее, информированность врачей о данном синдроме недостаточна, поэтому не исключаются более высокие цифры заболеваемости. У ребенка отмечалась характерная динамика развития клинических симптомов на 7-й день ОРВИ в виде внезапного развития длительного эпилептического статуса фокальных приступов в сочетании с сопором на фоне гипертермии. При проведении спино-мозговой пункции был выявлен небольшой лимфоцитарный плеоцитоз при отсутствии регистрации инфекционного агента, что описано в мировой литературе и объясняется реакцией на частые приступы [6, 7]. Для синдрома FIRES характерно наличие резистентности эпилептического статуса к антиэпилептическим препаратам, что также наблюдалось у нашего пациента. В редких случаях согласно литературным данным отмечен положительный эффект на проведение пульс-терапии кортикостероидами, а также в ответ на парентеральное введение высоких доз человеческого иммуноглобулина, однако в большинстве наблюдений купирование эпилептического статуса при синдроме FIRES удавалось достичь только при проведении барбитурового наркоза [2, 4, 7]. В описанном нами клиническом случае купирование статусного течения заболевания удалось достичь при



проведении пульс-терапии метилпреднизолоном, что не исключает иммунно-опосредованную, воспалительную основу заболевания. Таким образом, статусное течение у ребенка наблюдалось в течение 57 дней, что соответствует литературным данным. При проведении МРТ головного мозга у нашего пациента отмечалась диффузная корковая атрофия, особенно выраженная в передне-базальном отделе Сильвиевой борозды слева,

по результатам видео-ЭЭГ мониторинга были зарегистрированы фокальные приступы без потери сознания с регионарным началом либо по левой центрально-теменной, передне-височной области, либо по правой центральной области, что соответствует критериям неокортикального эпилептического синдрома неизвестной этиологии с судорогами исходящими из перисильвиевой и перироландической зоны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей.– М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2010. – 720 с.
2. Мухин К.Ю. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей / К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, А.А. Холин// Эпилептические энцефалопатии детского возраста-М.: АртСервис Лтд, 2011.-680 с.
3. Ярыгин К.Н., Ярыгин В.Н. Нейрогенез в ЦНС и перспективы регенеративной неврологии // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. - № 1. – С. 4-12.
4. Awaya Y1 et al. Acute non-herpetic encephalitis with severe refractory status epilepticus – its overwhelming ictogenicity, epileptogenicity, long-term prognosis and review of the literature / Awaya Y1, Fukuyama Y, Hayashi K, Osawa M.// No To Hatatsu. – 2007.– Mar.39(2).-P.138-44.
5. Berquin P. et al. Treatment of childhood refractory epilepsy // Arch. Pediatr. – 2012. – V. 19(1). – P. 3-8.
6. Katherine B. et al. Long-term follow-up of febrile infection-related epilepsy syndrome // Katherine B. Howell, Kamornwan Katanyuwong, Mark T. Mackay et al./ Epilepsia.– 2012.-V.53(1).-P.101-110
7. Kramer U1 et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIREs): pathogenesis, treatment, and outcome: a multicenter study on 77 children Kramer / U1Chi CS, Lin KL, Specchio N, Sahin N, Olson H, Nabbout R, Kluger G, Lin JJ, van Baalen A.// Epilepsia.– 2011.– Nov;52(11).-P.1956-65.
8. Nablout R. et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initialing fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIREs) // Epilepsy.– 2010.-V 10.-P. 1528.

ТҮЙІНДЕМЕ

Т.О. Мусабекова (доц., м.ф.к.), А.И. Хамзина

Б.Н. Ельцин атындағы Қырғыз-Ресей славян университеті, Бішкек қ., Қырғызстан

ФЕБРИЛЬДІ ИНФЕКЦИЯМЕН БАЙЛАНЫСТЫ ЭПИЛЕПСИЯЛЫҚ СИНДРОМ. УАҚЫТЫЛЫ ДИАГНОСТИКА МЕН ЕМДЕУДІҢ КҮРДЕЛІЛІГІ

Мақалада гипертермиямен байланысты эпилепсияның емделуі қиын формаларын диагностикалау мен емдеуге назар аударылған, фебрильді инфекциямен байланысты эпилепсиялық синдром синонимдары, сонымен қатар ауру клиникасы мен болжалының ерекшеліктері аталып өтілген. Жеке тәжірбиеде болған FIREs синдромының клиникалық жағдайы оның талқылануымен

ұсынылған. Эпилепсиялық статустың 57 күнге дейінгі ауру ұстамасын басуда метилпреднизолонмен пульстерапия жүргізудің тиімділігі байқалды, бұл неврологиялық симптоматиканың регресі мен қабыршық атқарымдарын қалпына келтіру түрінде ауру болжамын анықтады.

Негізгі сөздер: гипертермия, фебрильді құрысулар, фебрильді инфекциямен байланысты эпилепсиялық синдром.



SUMMARY

T.O. Musabekova (Assoc.Prof., Ph.D.), A.I. Khamzina

Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyzstan

EPILEPTIC SYNDROME ASSOCIATED WITH FEBRILE INFECTION. TIMELY DIAGNOSTICS AND TREATMENT CHALLENGES

The article focuses on early diagnosis and treatment difficult-to-treat form of epilepsy associated with hyperthermia. Synonyms of epileptic syndromes associated with febrile infections, clinic features and prognosis of the disease are described in the article. Own case of FIRES – syndrome with its discussion is presented.

The efficacy of pulse therapy using methylprednisolone in relieving status epilepticus lasting 57 days was revealed. This treatment identified the prognosis of the disease in the form of regression of neurological symptoms and recovery of cognitive functions.

Key words: hyperthermia, febrile seizures, febrile infection-related epilepsy syndrome.