

Шалькевич Л.В.<sup>1</sup>, Львова О.А.<sup>2</sup>, Кудлач А.И.<sup>1</sup>, Комир В.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Беларусь; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия; <sup>3</sup>УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» Минск, Беларусь

<sup>1</sup>220013, Республика Беларусь, Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3; <sup>2</sup>620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3; <sup>3</sup>220018, Республика Беларусь, Минск, ул. Якубовского, 53

## Особенности и характер течения у детей синдрома эпилепсии, индуцированного фебрильной инфекцией (FIRES)

Рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, клинической картины, диагностики и лечения у детей синдрома эпилепсии, индуцированного фебрильной инфекцией (*febrile infection-related epilepsy syndrome* — FIRES), а также аспекты выделения данного заболевания в отдельную нозологическую форму. Подробно изложены изучение возможных этиологических факторов FIRES, таких как метаболические, генетические и иммунологические нарушения, асептические воспалительные процессы, а также поиск определенного инфекционного агента при помощи посевов различных биологических сред организма и полимеразной цепной реакции; особенности диагностики FIRES на современном этапе, включая использование электроэнцефалографии, позитронно-эмиссионной томографии и магнитно-резонансной томографии; различные подходы к медикаментозной терапии FIRES на этапах дебюта клинических проявлений, затяжного эпилептического статуса и фармакорезистентной эпилепсии. Рассмотрены и вопросы прогнозируемого исхода данного заболевания, включая выживаемость и возможность последующего развития эпилепсии и сохранения когнитивных функций. Излагаются диагностические критерии синдрома: начало в возрасте от 3 до 15 лет у ранее здоровых детей; острое начало в виде лихорадки с развитием через несколько дней фокальных судорог высокой частоты; отсутствие выявленного при исследовании цереброспинальной жидкости, сыворотки и других сред организма и идентифицированного возбудителя болезни; развитие фармакорезистентной эпилепсии и тяжелого стойкого когнитивного и двигательного дефицита по окончании острого периода в большинстве случаев. Статья проиллюстрирована клиническим примером собственного наблюдения мальчика 11 лет, соответствующего вышеперечисленным критериям синдрома, но с относительно благоприятным течением, без формирования тяжелой резистентной эпилепсии.

**Ключевые слова:** FIRES; эпилептический статус; судороги; эпилепсия; дети.

**Контакты:** Леонид Валентинович Шалькевич; [shalkevich\\_tut@tut.by](mailto:shalkevich_tut@tut.by)

**Для ссылки:** Шалькевич ЛВ, Львова ОА, Кудлач АИ, Комир ВВ. Особенности и характер течения у детей синдрома эпилепсии, индуцированного фебрильной инфекцией (FIRES). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(4):65–71.

### *The specific features and pattern of febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) in children*

*Shalkevich L.V.<sup>1</sup>, Lvova O.A.<sup>2</sup>, Kudlach A.I.<sup>1</sup>, Komir V.V.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Belorussian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus; <sup>2</sup>Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia; <sup>3</sup>City Children's Clinical Hospital for Infectious Diseases, Minsk, Belarus

<sup>1</sup>3, P. Brovka, Build. 3, Minsk 220013, Republic of Belarus; <sup>2</sup>3, Pepin St., Yekaterinburg 620028, Russia; <sup>3</sup>53, Yakubovsky St., Minsk 220018, Republic of Belarus

The paper considers the etiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment in children with febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) and the aspects of identifying this disease as an individual nosological entity. It details a study of the possible etiological factors of FIRES, such as metabolic, genetic, and immunological disorders, aseptic inflammatory processes, as well as a search for a certain infectious agent by inoculations of different biological environments of the body and by polymerase chain reaction; the diagnostic characteristics of FIRES at the present stage, including the use of electroencephalography, positron emission tomography, and magnetic resonance imaging; different approaches to drug therapy for FIRES at the onset stages of its clinical manifestations, protracted status epilepticus, and drug-resistant epilepsy. The issues of the predictable outcome of this disease, including survival and the probability of further development of epilepsy and maintenance of cognitive functions, are also viewed. Diagnostic criteria for the syndrome, such as age at its onset 3 to 15 years in previously healthy children; acute onset as fever to develop high-frequency focal seizures several days later; the absence of the identified disease pathogen detected by the examinations of cerebrospinal fluid, serum, and other environments of the body; the development of drug-resistant epilepsy and severe permanent cognitive and motor deficits after the completion of an acute period in most cases are presented. The paper is clinically exemplified by the authors' observation of an 11-year-old boy who meets the above criteria for the syndrome, but has a relatively favorable course, without developing severe drug-resistant epilepsy.

**Key words:** febrile infection-related epilepsy syndrome; status epilepticus, seizures; epilepsy; children.

**Contact:** Leonid Valentinovich Shalkevich; [shalkevich\\_tut@tut.by](mailto:shalkevich_tut@tut.by)

**For reference:** Shalkevich LV, Lvova OA, Kudlach AI, Komir VV. The specific features and pattern of febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) in children. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(4):65–71.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-65-71>

FIRES (Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome – синдром эпилепсии, индуцированный фебрильной инфекцией) представляет собой особую форму злокачественной эпилептической энцефалопатии у детей школьного возраста. Этот синдром встречается крайне редко (1 случай на 1 млн детского населения) [1]. Он характеризуется возникновением эпилептических приступов у ранее здоровых детей во время или спустя несколько дней после неспецифического, предположительно инфекционного, заболевания с фебрилитетом в дебюте. Развившийся судороги быстро прогрессируют и переходят в эпилептический статус, после прекращения которого формируется фармакорезистентная эпилепсия с выраженными когнитивными нарушениями.

В мировой литературе при описании случаев данного синдрома большое внимание уделялось предположительной связи формирующейся эпилептической энцефалопатии с инфекционной патологией. Первоначально синдром носил названия: «острый энцефалит с устойчивыми повторяющимися парциальными приступами» (AERRPS – Acute Encephalitis with Refractory Repetitive Partial Seizures) [2], «эпилептический статус с упорной лихорадкой ввиду предполагаемого энцефалита» [3], «идиопатическая злокачественная эпилептическая энцефалопатия» [4], «первичный рефрактерный эпилептический статус» (NORSE – New-Onset Refractory Status Epilepticus) [5], «разрушительная эпилептическая энцефалопатия у детей школьного возраста» (DESC – Devastating Epileptic encephalopathy in School-aged Children) [6, 7] и, наконец, «синдром эпилепсии, индуцированный фебрильной инфекцией» (FIRES) [1, 8].

Общими для всех описаний этого синдрома были безуспешность курсов медикаментозного лечения (в том числе интенсивной терапии) и неблагоприятный исход, что и нашло отражение в большинстве предложенных названий: «злокачественная», «катастрофическая», «разрушительная эпилептическая энцефалопатия».

В настоящее время в англоязычной литературе наиболее употребительным является термин FIRES, хотя японские авторы предпочитают термин AERRPS.

Со времени первых описаний клинических проявлений FIRES рассматривалось несколько теорий его происхождения, однако этиология и патогенез данного синдрома продолжают оставаться до конца не выясненными. Многосторонние исследования, выполненные с целью идентификации метаболических нарушений (включая уровни молочной кислоты в крови и ликворе, аммиака в сыворотке крови, мочевой кислоты и аминокислот в плазме и т. д.), дали отрицательные результаты, дальнейший поиск, направленный на выявление митохондриальных болезней, включая синдром Альперса, также не увенчался успехом. Инфекционная провокация FIRES была и остается доминирующей в связи с непосредственной связью с признаками инфекционного эндотоксикоза и лихорадки накануне и/или в дебюте эпилептической энцефалопатии. Несмотря на многочисленные и активные поиски инфекционного агента, этиология FIRES так и осталась неизвестной, поскольку патогенные организмы довольно редко (примерно в 27% случаев) определяются в сыворотке крови или в аспирате носоглотки, и никогда – в посевах цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), при этом изменения в них не носят воспалительного характера (по данным ряда исследований, число клеток в 1 мкл составляет от 2 до 42, уровень белка и глюкозы в пре-

делах нормы). Попытка выявить вероятных возбудителей путем полимеразной цепной реакции (ПЦР) и серологических исследований вышеупомянутых биологических жидкостей была безуспешной, хотя спектр изучаемых патологических агентов был очень широк: вирусы герпеса, аденовирусы, парвовирус В19, энтеровирусы, риновирусы, вирусы гриппа и парагриппа, кори, эпидемического паротита, краснухи, респираторно-синцитиальный вирус, клещевые вирусы, ретровирусы, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и *Borrelia burgdorferi* [8].

Тесты на наличие метаболических отклонений и иммунологических нарушений (уровни иммуноглобулинов, антиядерных антител, комплемента, антител против ДНК, антинейтрофильных цитоплазматических антител, антикардиолипидных антител,  $\beta$ 2-гликопротеина, волчаночного антикоагулянта, ревматоидного фактора и др.), как правило, демонстрируют отрицательные результаты [9].

Не только этиология, но и патогенез, лежащий в основе развития FIRES, до сих пор остается предметом обсуждения. Ряд авторов высказывают предположение об инфекционном энцефалите как возможном этиопатогенетическом факторе, другие считают, что в основе заболевания лежит аутоиммунный процесс [3, 8, 10–12]. Согласно опубликованным результатам исследований, примерно у 1/3 описанных больных были выполнены тесты для идентификации аутоиммунных заболеваний, протекающих с поражением нервной системы. Они включали антитела: к калиевым каналам (VKKL-Ab), к глутаматдекарбоксилазе (анти-GAD) к рецепторам глутамата (анти-GluR3) и олигоклональные антитела в ЦСЖ. Поиск показал следующие результаты: олигоклональные антитела в ЦСЖ обнаружены у 35%, анти-GAD – у 40% и анти-GluR3 – у 25% пациентов [9]. Тем не менее в опубликованных исследованиях имеются указания на то, что данные аутоантитела периодически обнаруживаются при различных формах эпилепсии, не являясь, таким образом, патогномоничными для FIRES [13].

Недавно была выдвинута теория возникновения FIRES как воспалительно-опосредованного процесса. Эпилептический статус, как полагают исследователи, запускает системный воспалительный ответ с увеличением синтеза глутамина и других цитокинов, простагландинов и лейкотриенов, что способствует изменению функции ионных каналов в нейронах и возникновению стойких эпилептогенных очагов [14].

Интересным также является предположение, что возникновение FIRES может иметь генетически детерминированную основу. Так, есть данные о наличии у пациентов с FIRES мутации гена *PCDH19* в X-хромосоме [15]. А принимая в расчет положительную динамику некоторых пациентов при применении кетогенной диеты, можно предполагать у них наличие генетического дефекта клеточного переносчика глюкозы [16]. Однако эти данные требуют дополнительного подтверждения.

Электроэнцефалографические (ЭЭГ) изменения при FIRES не имеют специфичных паттернов, но, тем не менее, обладают определенными индивидуальными характеристиками. В большинстве случаев это диффузное замедление волновой активности либо наличие мультифокальных эпилептиформных разрядов. Очаги эпилептической активности при записи ЭЭГ в момент приступа обнаруживаются примерно в 75% случаев, при регистрации записи в меж-

приступном периоде их число сокращается до 30%. Локализация этих изменений группируется преимущественно в височных отведениях. Так, расположение очагов эпиактивности именно в них встречается в 26,7% случаев, в лобно-теменных отведениях — также в 26,7%, а в лобных — только в 21,4% случаев. В остальных 25% случаев очаги равномерно распределяются между другими отведениями (центральными, теменными и затылочными). Патологическая активность носит, как правило, асинхронный характер, будучи представленной как с левой, так и с правой стороны. Исключительно односторонняя эпилептиформная активность регистрируется редко, а вот вторичная билатеральная синхронизация с первичным очагом в одном из височных полушарий — достаточно часто. Крайним проявлением эпилептиформных нарушений при FIRES служит формирование эпилептического электрического статуса во время сна, что встречается у 48% больных [17]. Большинство когнитивных нарушений может быть объяснено именно с этих позиций.

Магнитно-резонансная (МРТ) и компьютерная томография (КТ) головного мозга в остром периоде заболевания показывают отсутствие изменений у значительной части детей (40–55%) или негрубые изменения в области гиппокампа либо в перинсульлярном регионе у такого же числа пациентов (40–55%) [8, 9]. МРТ, проведенная в динамике, выявляет формирование двусторонней диффузной кортико-субкортикальной атрофии мозга в височных долях более чем у половины пациентов и/или билатеральный гиппокампаальный склероз у 1/3 в достаточно короткие сроки [9]. Такие изменения на МРТ наиболее характерны именно для злокачественных эпилептических энцефалопатий [17]. В то же время в литературе указаны и случаи обратной трансформации первоначально аномальных данных нейровизуализации до нормы [8]. Позитронно-эмиссионная томография выявляет обширные билатеральные зоны снижения метаболизма в орбитофронтальной и темпоро-париетальной областях, при этом определяется прямая корреляция между степенью дисметаболических нарушений и специфическими когнитивными проблемами, развивающимися у пациентов с FIRES [18].

Синдром эпилепсии, индуцированный фебрильной инфекцией, проявляется преимущественно у детей школьного возраста. Возраст дебюта варьирует от 3 до 15 лет. У здорового до этого момента ребенка развивается лихорадка, причины которой неспецифичны, чаще всего это инфекции верхних дыхательных путей. Помимо лихорадки могут отмечаться симптомы поражения нервной системы: головная боль, спутанность сознания, вялость, миалгии. Продолжительность лихорадки с момента ее начала до присоединения судорог составляет 1–10 дней (в среднем 4 дня). Начало судорог внезапное, на фоне повышения температуры тела неожиданно развиваются следующие виды эпилептических приступов: фокальные моторные (поворот головы в сторону, жевательные движения, клонические судороги мышц рта вследствие вовлечения оперкулярной зоны), распространяющиеся на обе стороны тела, и генерализованные тонико-клонические. Характерна этапность приступов: судороги начинаются преимущественно в верхней половине туловища, чаще с миоклонических сокращений мускулатуры лица, далее переходят в генерализованные либо вторично-генерализованные тонико-клонические приступы. Данному состоянию сопутствуют вегетативные реакции: цианоз

и приступы апноэ, повышенное слюноотделение. Появившиеся приступы носят упорный, резистентный к проводимой терапии характер. Менее чем через 24 ч они либо трансформируются в эпилептический статус, либо приобретают серийный характер (вплоть до десятков и даже сотен судорог в день) с потерей сознания между атаками. После прекращения лихорадки приступы сохраняются. Продолжительность эпилептического статуса может составлять, по разным данным, от 4 до 90 дней, в среднем — 1 мес. Далее заболевание переходит в хроническую стадию, которая характеризуется наличием разнообразных фокальных приступов, уже не носящих статусный характер и тем не менее сохраняющих признаки терапевтической резистентности. У ряда пациентов приступы могут полностью прекратиться. Наблюдается медленное улучшение двигательных и частично психических функций, однако полного восстановления когнитивного статуса до исходного уровня не происходит.

Лечение FIRES условно можно разделить на три этапа: первый — в дебюте заболевания, когда состояние ребенка расценивается как проявление острого энцефалита, осложненного судорожным синдромом, второй — в период затяжного эпилептического статуса и третий — лечение фармакорезистентной эпилепсии, сформировавшейся в результате исхода острого периода.

Стартовая терапия FIRES начинается в соответствии с клиническими протоколами обследования и лечения воспалительных заболеваний ЦНС. Отсутствие обнаруженных возбудителей, так же как и выявление предполагаемого агента, но при этом полная неэффективность по отношению к нему проведенной этиотропной терапии указывают на то, что в основе заболевания лежит неинфекционная патология. Массивная противовирусная терапия и антибиотикотерапия препаратами широкого спектра, противосудорожные препараты короткого действия (диазепам) составляют основу медикаментозного лечения этого периода.

Переход ребенка во вторую фазу течения болезни, характеризующуюся злокачественной гипертермией и длительным резистентным эпилептическим статусом, приводит к изменению терапевтической тактики. Здесь на первый план выходят средства с патогенетической направленностью действия и методы лечения рефрактерного эпилептического статуса. Используются внутривенное введение иммуноглобулина в дозе 1 г/кг в сутки в течение 2 дней, глюкокортикоиды (метилпреднизолон в дозе 15–30 мг/кг в сутки в течение 5 дней), кетогенная диета [6, 16, 19]. Существуют данные об относительном эффекте ритуксимаба [13]. Для купирования эпилептического статуса ребенка вводят в длительный барбитуровый наркоз (тиопенталом натрия), эффективность которого контролируется ЭЭГ. Появление паттерна «вспышка–угнетение» с примерной частотой одна вспышка каждые 10 с позволяет предпринять попытку отмены тиопентала натрия [19, 20].

Третья стадия болезни ведется по канонам терапии фармакорезистентной эпилепсии с использованием широкого спектра противоэпилептических препаратов, как правило, нескольких одновременно. Могут использоваться фенобарбитал, бензодиазепины, карбамазепин, габапентин, ламотриджин, левитирацетам, фенитоин, окскарбазепин, вальпроат натрия и топирамат.

Выживаемость после перенесенного FIRES составляет 85–90%. Более чем у 90% выживших пациентов отмечает-

ся развитие фармакорезистентной эпилепсии в последующей жизни. Полное выздоровление диагностируется не более чем у 10% пациентов. Нормальные когнитивные функции определяются менее чем у 20% выживших, при этом степень их снижения коррелирует с продолжительностью эпилептического статуса и обратно пропорциональна возрасту пациентов.

Когнитивные функции у пациентов после перенесения FIRES распределяются следующим образом: нормальные показатели (с наличием синдрома дефицита внимания и обучаемости или без него) выявляют у 18% больных, пограничные когнитивные показатели — у 16%, легкую умственную отсталость — у 14%, умеренную — у 24%, тяжелую — у 12%, и 16% пациентов находятся в вегетативном состоянии. В дополнение к когнитивным нарушениям у некоторых пациентов может развиваться двигательная дисфункция из-за тяжелой вторичной периферической невропатии и атаксии. Не влияют на смертность и выраженность когнитивных расстройств в исходе заболевания количество очагов эпилептиформной активности на ЭЭГ во время острого периода, наличие аномалий на МРТ головного мозга, продолжительность искусственной вентиляции легких [9].

В силу того что постановка диагноза определяется в большей степени неэффективностью обследования, лечения и уже затем — особенностями течения, многими исследователями неоднократно предпринимались попытки сгруппировать диагностические критерии в единый блок [6, 8, 9, 13, 19].

В настоящее время **критерии постановки диагноза синдрома** следующие:

- 1) развитие заболевания у ранее здоровых детей в возрасте от 3 до 15 лет;
- 2) острое начало в виде лихорадки и симптомов инфекционного эндотоксикоза;
- 3) развитие через несколько дней после гипертермии фокальных судорог высокой частоты;
- 4) отсутствие инфекционного возбудителя при исследовании ЦСЖ, сыворотки или других жидкостей и тканей организма;
- 5) развитие фармакорезистентной эпилепсии;
- 6) развитие тяжелого стойкого когнитивного дефицита после окончания острого периода.

Следует отметить, что данный синдром рассматривается как самостоятельное заболевание, поэтому идентификация вирусного энцефалита, острого рассеянного энцефаломиелита, энцефалита Расмуссена, структурных аномалий головного мозга и метаболических расстройств становится критерием исключения при постановке диагноза.

В качестве примера приводим собственное наблюдение случая синдрома эпилепсии, индуцированного фебрильной инфекцией (FIRES).

**Большой П., 11 лет, поступил в отделение интенсивной терапии и реанимации в связи с нарушением сознания после генерализованного судорожного приступа на фоне повышения температуры тела до фебрильных значений. Уровень нарушения сознания по шкале комы Глазго был оценен в 8 баллов.**

*Из анамнеза известно, что за 5 дней до появления приступов у ребенка повысилась температура тела до 38,5 °С, отмечались вялость, головная боль, боль в животе, был эпизод однократной рвоты. Лихорадка носила волнообразный характер, состояние ребенка расценивалось как средней тяжести, сознание*

*было сохранено, однако на шестой день болезни развились судороги тонико-клонического характера, которые приняли затяжное течение и сопровождалось длительным нарушением сознания.*

*При поступлении в отделение интенсивной терапии и реанимации отмечались рецидивирующие судороги тонико-клонического характера, в промежутке между которыми сознание не восстанавливалось. В связи с отсутствием эффекта от неоднократных попыток использования диазепама было принято решение о введении пациента в состояние барбитуровой комы с помощью внутривенной инъекции тиопентала натрия в дозе 5 мг/кг болюсно с последующим титрованием в дозе 4,6 мг/кг в час. Под действием тиопентала натрия в течение суток видимые судороги отсутствовали, однако при попытке снизить дозу до 3 мг/кг в час они возобновились. Одновременно с титрованием тиопентала натрия назначен вальпроат натрия внутрь по зонду. Состояние несколько улучшилось, что позволило через 4 сут отменить барбитурат. В этот период у пациента отмечались кратковременные эпизоды прояснения сознания, однако имели место галлюцинации, нарушение сна в виде гипервозбудимости (бессонница). Судороги носили фокальный и вторично-генерализованный характер, захватывая мышцы лица, конечностей, туловища без четкой синхронности и последовательности. Периодически наступала вторичная генерализация припадков. Введение внутривенного человеческого иммуноглобулина в дозе 0,6 г/кг на 7-е сутки и в дозе 2,4 г/кг на 9-е сутки от поступления эффекта не дало. Попытки использовать дексаметазон в дозе 1 мг/кг и пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 30 мг/кг в сутки также были неэффективными. В связи с нарастанием частоты судорог через три дня после отмены тиопентала ребенок был повторно введен в медикаментозную барбитуровую кому в прежней дозировке, вывести из которой его удалось спустя 6 сут. После прекращения искусственной комы у пациента отсутствовала адекватная реакция на окружающее, имелись бульбарные нарушения, гипертонус конечностей по спастическому типу. Сухожильно-надкостничные рефлексы повышены, брюшные рефлексы снижены, без разницы сторон. Вызывался рефлекс Бабинского с двух сторон. Умеренная ригидность шейных мышц, другие менингеальные симптомы отрицательные. Судороги продолжали усиливаться по длительности и частоте, и ребенок был третий раз введен в состояние тиопенталовой комы, в которой находился уже 7 сут. Попытки снизить дозу тиопентала натрия до 3 мг/кг в час приводили к возобновлению приступов. Тем не менее на 8-й день после начала приступов состояние пациента стабилизировалось настолько, что стало возможно вывести его из барбитуровой комы. Проведенный анализ концентрации вальпроата в крови при дозе 35 мг/кг в сутки показал ее снижение <50 мкг/мл, что привело к решению о замене его на карбамазепин. Несмотря на это, состояние ребенка (в отношении судорог) ухудшилось, что привело к необходимости четвертой барбитуровой комы, в которой ребенок находился 3 сут. На этом этапе к карбамазепину в дозе 20 мг/кг добавлен топирамат в стартовой дозе 1 мг/кг с перспективой последующего увеличения дозы. Поскольку судороги продолжали носить резистентный характер и с учетом относительной эффективности тиопентала, принято решение заменить карбамазепин на бензонал. Это привело к относительной стабилизации состояния больного, и хотя судороги сохранились, были ежедневными, продолжали носить фокальный и вторично-генерализованный характер, однако необходимости назначения тиопентала уже не возникло.*

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

С момента поступления в стационар одновременно с противозипелитической была назначена противовирусная терапия ацикловиром в дозе 15 мг/кг внутривенно каждые 8 ч в течение 10 дней. Также проводилась антибактериальная терапия с учетом спектра чувствительности возможных возбудителей нейроинфекций в этом возрасте (цефтриаксон 100 мг/кг в сутки, далее меропенем 120 мг/кг в сутки). В дальнейшем смена антибактериальных препаратов происходила с учетом чувствительности флоры, выделенной при развитии вторичных инфекций. Активно использовались инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами, жаропонижающие препараты.

В настоящее время ребенок принимает бензонал 300 мг/сут (10 мг/кг) и топирамат в дозе 250 мг/сут (8,5 мг/кг в сутки). Приступов нет.

Таким образом, судороги носили упорный, трудно купируемый характер с переходом в резистентный эпилептический статус, который удалось купировать только неоднократным введением ребенка в барбитуровую кому. Клиническая ремиссия была достигнута при дуотерапии, в совокупности после назначения четырех противозипелитических препаратов. Данный вариант течения приступов и чувствительность к тиопенталу являются характерными именно для FIRES.

Для обеспечения адекватного контроля за дыхательными путями и вследствие необходимости в искусственной вентиляции легких ребенку была наложена трахеостома. На момент описания ребенок непродолжительное время следит глазами за окружающими людьми, реакции на обращение к нему нет. Находится на зондовом кормлении. В неврологическом статусе — бульбарный синдром, спастический тетрапарез. Отмечается медленная положительная динамика в психоэмоциональной и двигательной сферах.

Цитологическое и биохимическое исследование ЦСЖ, проведенное трижды, не выявило патологии, вирусологическое исследование ликвора также не выявило антител классов G и M к вирусу клещевого энцефалита, вирусу простого герпеса, вирусу Эпштейна—Барр, энтеровирусам, цитомегаловирусу. Дополнительная диагностика крови и ЦСЖ методом ПЦР на вышеуказанные инфекции не обнаружила их присутствия в организме.

Общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови не носили специфического характера. Показатели крови не соответствовали клиническому течению заболевания, указывая в начале болезни на умеренно выраженный воспалительный процесс, в дальнейшем же — отражали степень интервенционной нагрузки на больного.

Проведены исследования крови для исключения диффузных заболеваний соединительной ткани — результаты исследований отрицательные.

Ребенок консультирован врачом-генетиком: данных, свидетельствующих о хромосомной и моногенной патологии, ассоциированной с течением заболевания, не получено.

Таким образом, возможный возбудитель и этиологический фактор заболевания обнаружены не были, что соответствует критериям постановки диагноза синдрома эпилепсии, индуцированного фебрильной инфекцией (FIRES).

Ребенку неоднократно проводились КТ и МРТ головного мозга.

КТ головного мозга (2-е сутки после начала судорожного синдрома): плотность тканей не изменена, выявлена минимальная асимметрия боковых желудочков ( $D>S$ ).

КТ головного мозга (14-е сутки болезни, непосредственно после выведения из второй барбитуровой комы): картина отека мозговой ткани в виде диффузного снижения плотности вещества мозга с минимальными атрофическими изменениями. Очагов патологической плотности не выявлено.

МРТ головного мозга (3-я неделя болезни, во время третьей барбитуровой комы): патологических объемных образований не выявлено. В задних отделах гемисфер мозжечка отмечаются симметричные участки отека (зоны усиления сигнала с нечеткими границами). Желудочковая система: правый желудочек — 9 мм, левый желудочек — 6 мм, височные рога не расширены, III желудочек — 3 мм, IV желудочек — 12 мм. Смещение срединных структур не определяется. Кортикальные борозды, борозды мозжечка не изменены. Субарахноидальное пространство не расширено. Цистерны мозга не деформированы. Гипофиз, хиазма, воронка не изменены.

МРТ головного мозга (90-й день болезни, после купирования эпилептического статуса в период относительного благополучия): патологических объемных образований не выявлено. В задних отделах гемисфер мозжечка, больше справа, отмечаются зоны усиления сигнала. В базальных ганглиях симметрично определяются зоны неправильной формы гиперинтенсивного МР-сигнала в T2 и FLAIR. Желудочки: правый — 9 мм, левый — 8 мм, височные рога до 2 мм, III желудочек — 9 мм, IV желудочек — 18 мм. Межполушарная щель — до 2 мм, жидкость по конвексу — до 2 мм. Кортикальные борозды, борозды мозжечка не изменены. Гипофиз, хиазма, воронка не изменены. Краниоспинальный переход не изменен.

Таким образом, многократная нейровизуализация не показала возможных причин тяжелой клинической картины у ребенка, что тоже является характерным для FIRES.

ЭЭГ (6-е сутки болезни, рис. 1): диффузные изменения с преобладанием дельта-активности по всем отведениям. На протяжении записи регистрируются множественные билатерально-синхронные вспышки высокоамплитудной дельта-активности частотой 1–2 Гц, продолжительностью от 1 до 10 с, что соответствует клинической картине отека головного мозга.

ЭЭГ (20-й день болезни): появление острых волн в центрально-височных отведениях слева с билатеральным распространением на лобно-височные отведения в виде комплексов острая волна — медленная волна вследствие вторичной генерализации.

ЭЭГ (2-й месяц болезни): регистрируются комплексы острая волна — медленная волна в левой центрально-височной области с периодическим распространением на контралатеральную (правую) гемисферу.

ЭЭГ (3 мес от начала приступов, период относительной ремиссии, рис. 2): регистрируется очаг эпилептиформной активности в виде комплексов острая волна — медленная волна в левой центрально-височной области без тенденции к распространению на противоположное полушарие.

В целом ЭЭГ отражала процесс формирования эпилептического фокуса в височных отделах головного мозга: от неспецифических диффузных изменений в начале болезни до четкой латерализованной эпилептической активности к моменту купирования эпилептического статуса. Подобная динамика является специфичной для FIRES.

Как видно из приведенной истории болезни, заболевание началось остро, с повышения температуры тела и развития стойкого фармакорезистентного судорожного

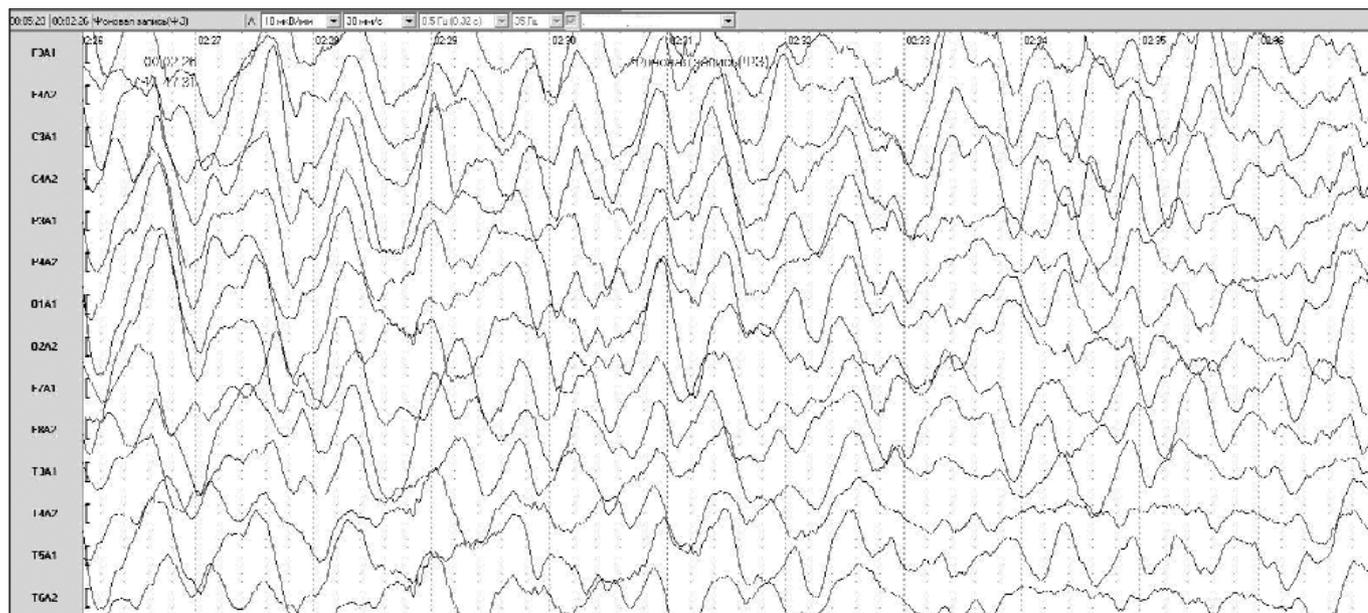


Рис. 1. Диффузные изменения ЭЭГ с преобладанием дельта-активности (6-е сутки болезни)

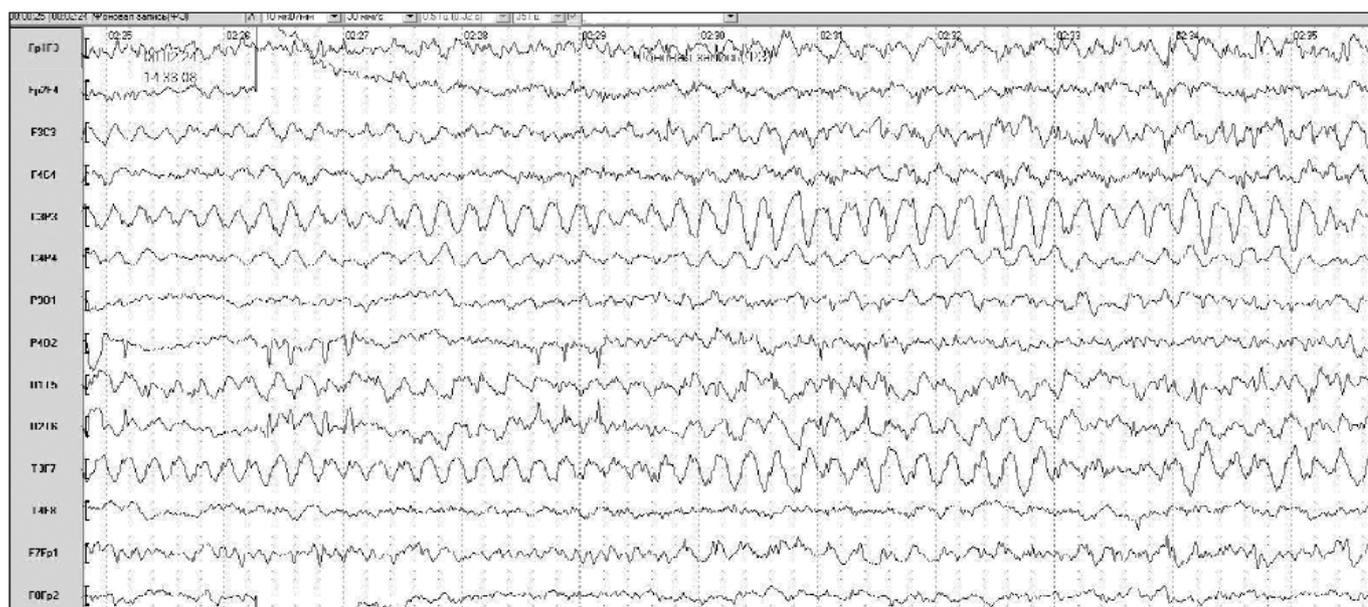


Рис. 2. Стойкая эпилептиформная активность в виде комплексов «острая-медленная» волна в левой центрально-височной области (90-й день болезни)

синдрома в виде фокальных и вторично-генерализованных приступов, быстро перешедших в длительный эпилептический статус. Неэффективность проводимой противоэпилептической терапии трижды потребовала введения ребенка в тиопенталовый наркоз, выход из которого сопровождался потерей части когнитивных и двигательных навыков.

Диагноз был поставлен на основании соответствия течения болезни следующим вышеперечисленным критериям синдрома эпилепсии, индуцированного фебрильной инфекцией (FIRES): первые симптомы болезни в 11 лет; начало с гипертермии на фоне инфекционного процесса; появление судорог с переходом в длительный эпилептический статус; не был выявлен достоверный возбудитель процесса;

развитие стойкого когнитивного дефицита после окончания острого периода.

Особенность данного случая – относительно «мягкий» выход из болезни, без формирования терапевтически резистентной эпилепсии, хотя и при определенных когнитивных и двигательных нарушениях, что указывает на определенную клиническую гетерогенность данного синдрома. В литературе отмечается редкая возможность такого исхода [9, 13]. Несмотря на невысокую частоту этой патологии, необходимо учитывать ее возможность при отсутствии эффекта от проводимой противоэпилептической терапии в рамках предполагаемого инфекционного заболевания. FIRES находится на «стыке» нескольких специальностей, что требует умения распознать его от врачей неврологов, инфекционистов и реаниматологов.

1. Van Baalen A, Häusler M, Plecko-Startinig B, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome without detectable autoantibodies and response to immunotherapy: a case series and discussion of epileptogenesis in FIRES. *Neuropediatrics*. 2012;43(4):209–16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1323848>.
2. 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.
3. Sahin M, Menache C, Holmes G, Riviello J. Outcome of severe refractory status epilepticus in children. *Epilepsia*. 2001;42:1461–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.21301.x>.
4. Baxter P, Clarke A, Cross H, et al. Idiopathic catastrophic epileptic encephalopathy presenting with acute onset intractable status. *Seizure*. 2003;12:379–87. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1059-1311\(02\)00340-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1059-1311(02)00340-0).
5. Wilder-Smith E, Lim E, Teoh H, et al. The NORSE (New-onset Refractory Status Epilepticus) Syndrome: Defining a Disease Entity. *Ann Acad Med Singapore*. 2005;34:417–20.
6. Mikaeloff Y, Jambaque I, Hertz-Pannier L, et al. Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC): a pseudo encephalitis. *Epilepsy Res*. 2006;69:67–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2006.01.002>.
7. Мухин КЮ, Петрухин АС, Холин АА. Разрушительная эпилептическая энцефалопатия у детей школьного возраста. В кн.: Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. Москва: АртСервис Лтд; 2011. С. 243–51. [Mukhin KYu, Petrukhin AS, Kholin AA. Destructive epileptic encephalopathy at children of school age. In: *Epilepticheskie entsefalopatii i skhozhie sindromy u detei* [Epileptic encephalopathies and similar syndromes at children]. Moscow: ArtServis Ltd; 2011. P. 243–51.
8. Van Baalen A, Häusler M, Boor R, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a nonencephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia*. 2010;51(7):1323–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02535.x>.
9. Kramer U, Chi C, Lin K, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome. *Epilepsia*. 2011;52(11):1956–65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03250.x>.
10. Kramer U, Shorer Z, Ben-Zeev B, et al. Severe refractory status epilepticus owing to presumed encephalitis. *J Child Neurol*. 2005;20:184–7.
11. Lin J, Lin K, Wang H, et al. Analysis of status epilepticus related presumed encephalitis in children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008;12:32–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2007.05.007>.
12. Specchio N, Fusco L, Claps D, Vigeveno F. Epileptic encephalopathy in children possibly related to immune-mediated pathogenesis. *Brain Dev*. 2010;32:51–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2009.09.017>.
13. Caraballo RH, Reyes G, Lopez Avaria MF, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome: a study of 12 patients. *Seizure*. 2013;22(7):553–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2013.04.005>.
14. Nabbout R, Vezzani A, Dulac O, Chiron F. Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus. *Lancet Neurology*. 2011;10(1):99–108. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70214-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70214-3).
15. Specchio N, Fusco L, Vigeveno F. Acute-onset epilepsy triggered by fever mimicking FIRES (febrile infection-related epilepsy syndrome): the role of protocadherin 19 (PCDH19) gene mutation. *Epilepsia*. 2011;52:172–217. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03193.x>.
16. Kramer U, Chi CS, Lin KL, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): does duration of anesthesia affect outcome? *Epilepsia*. 2011;52:28–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03230.x>.
17. Евтушенко СК. Разрушительные и труднокурабельные формы эпилепсии и эпилептические энцефалопатии у детей. Международный неврологический журнал. 2012;6(52):15–26. [Evtushenko SK. Destructive and difficult-to-treat epileptic forms and epileptic encephalopathies in children. *Mezhdunarodnyi neurologicheskii zhurnal*. 2012;6(52):15–26. (In Russ.)]
18. Харитонов ВИ. Новое в эпилептологии. Нейро News: психоневрология и нейропсихиатрия. 2013;7(52):10–1. [Kharitonov VI. New in an epileptology. *Neuro News: psikhonevrologiya i neiropsikhiatriya*. 2013;7(52):10–1. (In Russ.)]
19. 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;51:2033–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02703.x>.
20. Кулагин АЕ, Шалькевич ЛВ. Неотложная терапия эпилептического статуса у детей. Новости хирургии. 2009;17(2):136–44. [Kulagin AE, Shal'kevich LV. Urgent therapy of the epileptic status at children. *Novosti khirurgii*. 2009;17(2):136–44. (In Russ.)]

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.