



© О. И. Глебовская, В. Н. Березин,  
А. Е. Понятишин

Детская городская больница Святой  
Ольги, Санкт-Петербург,

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО СТАТУСА ПРИ FIRES-СИНДРОМЕ

**Резюме.** В статье представлен клинический случай и краткий литературный обзор посвященный недавно описанной новой форме эпилепсии – FIRES-синдрому. Заболевание развивается преимущественно у детей школьного возраста. Данная форма характеризуется острым началом и развитием стойкого фармакорезистентного эпилептического статуса на фоне выраженной гипертермии неясной этиологии, с последующим формированием фармакорезистентных фокальных эпилепсий, выраженными когнитивными и поведенческими нарушениями. Представленное проспективное клиническое наблюдение является одним из первых в отечественной литературе.

**Ключевые слова:** эпилептический статус; фармакорезистентная эпилепсия; FIRES-синдром; дети школьного возраста; фокальная эпилепсия; когнитивные нарушения.

### ВВЕДЕНИЕ

Фебрильно-индуцированная рефрактерная эпилептическая энцефалопатия у детей школьного возраста (FIRES-синдром, febrile infection responsive encephalopathy of school-age children) — недавно описанная резистентная фокальная эпилепсия с тяжелыми когнитивными нарушениями, возникающая у детей школьного возраста после длительного эпилептического статуса на фоне гипертермии неясного генеза [1, 2, 3, 4]. Этиология в настоящее время не ясна [1, 3, 7]. Рассматриваются две основные гипотезы: двустороннее поражение гиппокампа, возникающее в результате эпилептического статуса на фоне лихорадки, а также развитие острого полиэнцефалита с преимущественным поражением перисильвиарных отделов коры головного мозга [1, 2, 4]. Однако несмотря на активные исследования, в настоящее время данных за наличие аутоиммунных механизмов развития FIRES-синдрома не выявлено [4].

FIRES-синдром относится к группе редких заболеваний. В настоящее время в англоязычной литературе описано порядка 70–80 случаев [7]. В отечественной литературе представлены единичные описания [1].

Заболевание дебютирует у детей раннего школьного возраста, от 3 до 15 лет, в среднем в 7,5 лет. Семейный анамнез не отягощен по эпилепсии, фебрильным судорогам. Дети имеют нормальное психомоторное развитие до начала эпилептического статуса (ЭС) [1, 4].

Заболевание начинается внезапно с эпилептического статуса на фоне лихорадки. Частота приступов колеблется от десятков до сотни в день. Характерна большая продолжительность эпилептического статуса от 4 до 90 дней. Приступы абсолютно резистентны к АЭП и купируются только барбитуратовым наркозом. Смертность при ЭС при данном синдроме достигает 10–50%, часть больных после окончания ЭС остается в вегетативном состоянии [1, 3, 5, 6], в редких случаях констатируется спастический тетрапарез [1, 2, 3].

В следующий период заболевания у 2/3 выживших пациентов возникают повторные, не провоцируемые парциальные эпилептические приступы с вторичной генерализацией, т.е. развивается эпилепсия [1, 5, 6, 7].

После прекращения ЭС часто развивается глубокая деменция с нарушением функций гнозиса, праксиса и речи [1, 2, 3]. В более легких случаях возникают когнитивные и поведенческие нарушения, которые могут частично компенсироваться с течением времени. У многих детей формируются двигательные нарушения: моторная неловкость, проявления атаксии и расстройство речи. Лишь в единичных случаях

УДК: 616.853-053.2

когнитивные нарушения отсутствуют и дети посещают общеобразовательную школу [1, 7].

При исследовании спинномозговой жидкости у 1/3 больных выявляется умеренное повышение уровня белка и незначительный лимфоцитарный цитоз в остром периоде ЭС [5]. Результаты анализов крови и ликвора неспецифичны и имеют значение лишь для дифференциальной диагностики с нейроинфекциями [1, 2, 6, 7].

Данные ЭЭГ неспецифичны. В период эпилептического статуса на ЭЭГ регистрируется диффузная высокоамплитудная дельта-активность, периодически регистрируется медленно-волновая активность в височных или лобных отведениях. После выхода из ЭС на ЭЭГ отмечается замедление основной активности, типично продолженное региональное замедление обычно в височных или лобно-височных отведениях [1, 7].

На МРТ в острый период в половине случаев изменений не выявляют. В дальнейшем характерно появление диффузной церебральной атрофии разной степени выраженности и селективной атрофии гиппокампальной области, в единичных случаях атрофические изменения преобладают в полушариях мозжечка. Методы ПЭТ и СПЕКТ выявляют нарушения метаболизма в височных и лобных долях [2].

Применение барбитуратового наркоза — единственный метод купирования ЭС у больных с FIRES-синдромом. Симптоматическая фокальная эпилепсия, развивающаяся вслед за ЭС, также является фармрезистентной к АЭП. Препаратами выбора считается группа карбамазепина в высоких дозах. В монотерапии и комбинациях применяются топирамат, вальпроаты, леветирацетам [1, 2, 6].

Таким образом, по предложению Mikaeloff Y. и соавторов [5], принято рассматривать следующие диагностические критерии заболевания:

- Возраст-зависимый дебют заболевания в 4–11 лет у неврологически здоровых детей.
- Развитие заболевания с гипертермии, но без признаков интракраниальной инфекции.
- Начало с длительного тяжелого ЭС с последующим переходом в резистентную эпилепсию, практически без латентного периода.
- Электrokлинические признаки фокальных эпилептических приступов, как в остром периоде, так и при развитии резистентной эпилепсии, указывающие на вовлечение перисильвиарной области.
- На МРТ наличие атрофии гиппокампов у 70% больных.
- При нейропсихологическом тестировании признаки нарушения медиобазальных отделов височных долей с обеих сторон: тяжелые расстройства памяти, речи, поведения.

- При нейропсихологическом тестировании и анализе иктальной записи ЭЭГ в 50% случаев выявляется поражение лобной доли.

Дифференциальный диагноз в остром периоде необходимо проводить в первую очередь с острыми нейроинфекциями: менингитами, менингоэнцефалитами и энцефалитами. В первую очередь, необходимо исключение герпетического энцефалита. Данные вирусологического исследования спинномозговой жидкости не подтверждают герпетической природы, а также проводимые МРТ в динамике не выявляют характерных массивных очагов некроза с последующим формированием кист. Для FIRES-синдрома характерно, как правило, отсутствие менингеальных синдромов, редко развиваются парезы и параличи, в тоже время доминируют резистентные эпилептические приступы и интеллектуально-мнестические нарушения [1].

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Представляем клиническое наблюдение, рассматриваемое нами, как один из возможных случаев FIRES-синдрома.

Девочка Н., 9 лет, заболела остро, с впервые развившимся парциальным эпилептическим приступом, миоклониями, на фоне вирусной инфекции (на 4-е сутки). Через 7 часов отмечался повторный приступ, длительностью до 10 минут, затем отмечалась вялость, сонливость в течение дня, сменявшаяся кратковременным улучшением с последующей серией приступов парциального характера и вторичной генерализацией с формированием эпилептического статуса на фоне лихорадки.

Из анамнеза известно, девочка от VII беременности, (1-й старший сын, 19 лет, здоров), преждевременных родов на сроке 33 недели. Масса при рождении 2400, рост 42 см, находилась на ИВЛ, отделении патологии новорожденных с ДЗ: ГИЭ ЦНС. Мышечная гипотония. Вегето-висцеральный пароксизм. В дальнейшем невропатологом не наблюдалась, росла и развивалась по возрасту. Травмы головного мозга, воспалительные заболевания ЦНС, операции отрицает. Аллергоанамнез спокойный. Наследственность по эпилепсии, фебрильным судорогам не отягощена. Девочка училась на момент заболевания в гимназии на «хорошо» и «отлично».

На отделении реанимации ЭС характеризовался полиморфными припадками в виде генерализованных тонико-клонических судорог, мигрирующими миоклониями лица и конечностей, правосторонними гемиконвульсиями, фармрезистентностью к бензодиазепаму, депакину. Купировать ЭС удалось только ГОМК. Развившаяся фебрильная лихорадка не сопровождалась какими-либо катаральными

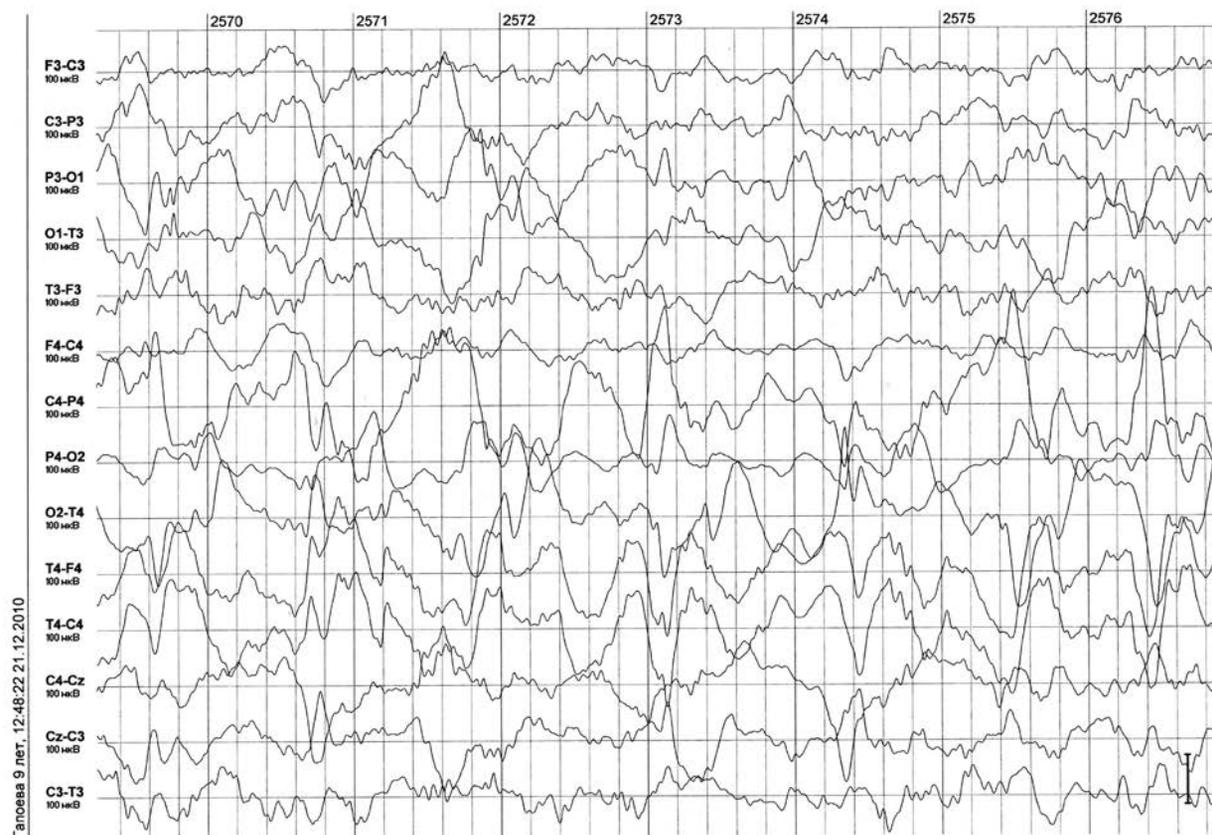


Рис. 1. Кома, ИВЛ, 3-е сутки заболевания. Регистрируется диффузная медленноволновая активность. Стойкое, продолженное замедление ритма с включением «острых волн» высокой амплитуды в правых центральной и височной областях

проявлениями, не купировалась жаропонижающими препаратами, без эффекта на антибактериальную терапию, активно использовались методы физического охлаждения. Гипертермия не имела четкой корреляции с припадками. В период ЭС менингеальные симптомы не отмечались.

В клиническом анализе крови при поступлении на отделение: умеренно выраженный лейкоцитоз, при развитии ЭС без воспалительных изменений. Люмбальная пункция: без воспалительных изменений. ПЦР ликвора: отрицательные на вирусы герпеса 1–6-го типов.

На ЭЭГ в первые 3 суток отмечалось диффузное замедление ритма, с преобладанием медленных и разрядов «острых» волн в правой гемисфере (рис. 1).

На МРТ в острый период ЭС перивентрикулярные изменения белого вещества (рис. 2).

Проведены: Rg грудного отдела, ЭКГ, ЭХО-КГ, УЗИ органов брюшной полости: патологических и воспалительных изменений не выявлено. Осмотрена окулистом: без патологии. В динамике на ЭЭГ: электрографический эпилептический статус. Независимая эпилептиформная активность в центральных отделах правой гемисферы (рис. 3).

Купирование ЭС было достигнуто комбинированной терапией с использованием конвулекса в/в, клоназепама, фенобарбитала в сочетании с гормональной терапией. После стабилизации состояния, выявлена полная утрата моторных навыков, нарушение когнитивного развития с утратой речи, что позволяло думать о формировании эпилептической энцефалопатии. В дальнейшем постепенного урежения приступов, характеризующихся полиморфностью, стойкой фармрезистентностью, удалось добиться применением политерапии АЭП (депакин, кеппра, клоназепам) в сочетании с курсом синактендепо. Отмечался регресс моторного и психо-речевого дефицита, девочка начала сидеть, ходить, сформировались навыки самообслуживания, чтения, письма, счета. В то же время отмечались элементы изменения психо-эмоциональной сферы: раздражительность, негативизм, эмоциональная лабильность.

При динамическом наблюдении в течение года сформировалась фокальная эпилепсия с клоническими приступами в правых конечностях с потерей пострурального тонуса, единичными клониями правой половины лица. Частота приступов от 1–4 в день до 1 в 4–7 дней, в летний период ремиссия до 1 месяца. Возможно провоцирование приступов

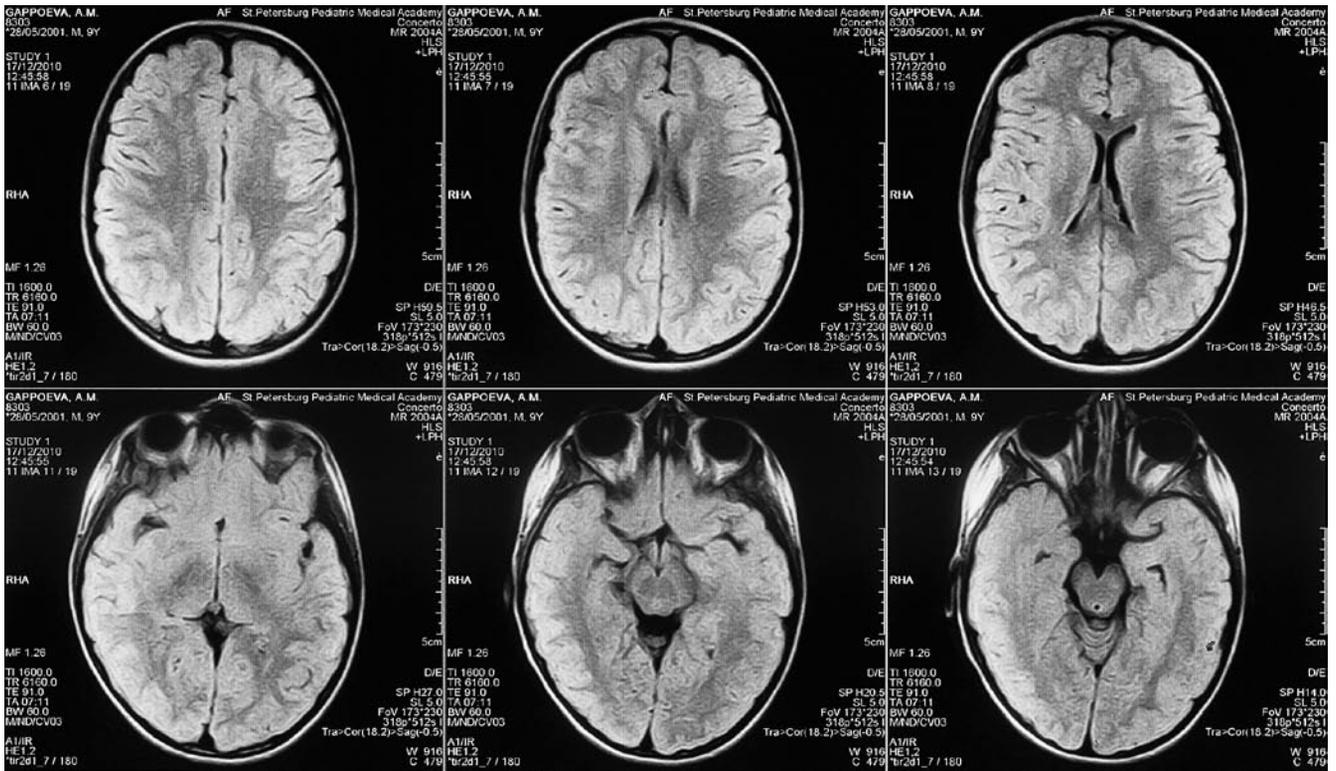


Рис. 2. Перивентрикулярные изменения белого вещества на МРТ в острый период



Рис. 3. 5-й день заболевания. Иктальная активность (ритмичные тета и «острые» волны) в правых центральной и височной областях



Рис. 4. ЭЭГ через 1 год. Диффузное замедление активности с амплитудным преобладанием медленных волн в правой теменно-височной области

вирусными факторами. В настоящее время девочка также получает политерапию АЭП: депакин, кепра, трилептал.

На ЭЭГ: Альфа-ритм не представлен. Регистрируется доминирующая медленно-волновая активность высокой амплитуды, продолженное стойкое замедление преимущественно по центральным и височным отделам обоих полушарий. Типичная эпилептиформная активность не регистрируется (рис. 4).

МРТ: Фокальная корковая атрофия в средней лобной извилине (рис. 5).

В настоящее время девочка учится по программе общеобразовательной школы на домашнем обучении, отмечается снижение успеваемости, снижение скорости чтения, трудности усвоения школьного материала, снижение волевой сферы, сонливость, раздражительность и негативизм.

Учитывая большой процент неблагоприятного исхода при FIRES-синдроме в виде летального исхода и формирования вегетативного состояния, мы рассматриваем данный клинический случай как вариант относительно благополучного течения.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Мухин К. Ю., Петрухин А. С., Холин А. А. Разрушительная эпилептическая энцефалопатия у детей

школьного возраста // Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. — Москва, 2011. — С. 243–251.

2. Dulac O. Острые энцефалопатии с воспалительно-опосредованным эпилептическим статусом // Эпилепсия. — 2010. — № 3. — P. 9–10.
3. Nabbout R., Vezzani A., Dulac O., Chiron C. Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus // Lancet Neurol. — 2011. — Vol. 10, N 1. — P. 99–108.
4. Specchio N., Fusco L., Vigevano F. Epileptic encephalopathy in children possibly related to immune-mediated pathogenesis // Brain and Development. — 2010. — Vol. 32, N 1. — P. 51–56.
5. Mikaeloff Y., Jambaque I., Hertz-Pannir L. et al. Devas-tating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESK): a pseudo encephalitis // Epilepsy. — 2006. — Vol. 69, N 1. — P. 67–69.
6. Lin J. J., Lin K. L., Wang H. S. et al. Analysis of status epilepticus related presumed encephalitis in children // Paediatr. Neurol. — 2008. — Vol. 12, N 1. — P. 32–37.
7. Kramer U., Chi C. S., Lin K. L. et al. Febrile infection-related epilepsy (FIRES): Pathogenesis, threatment, and outcome. A multicenter study on 77 children // Epilepsia. — 2011. — Vol. 52, N 11. — P. 1956–1965.

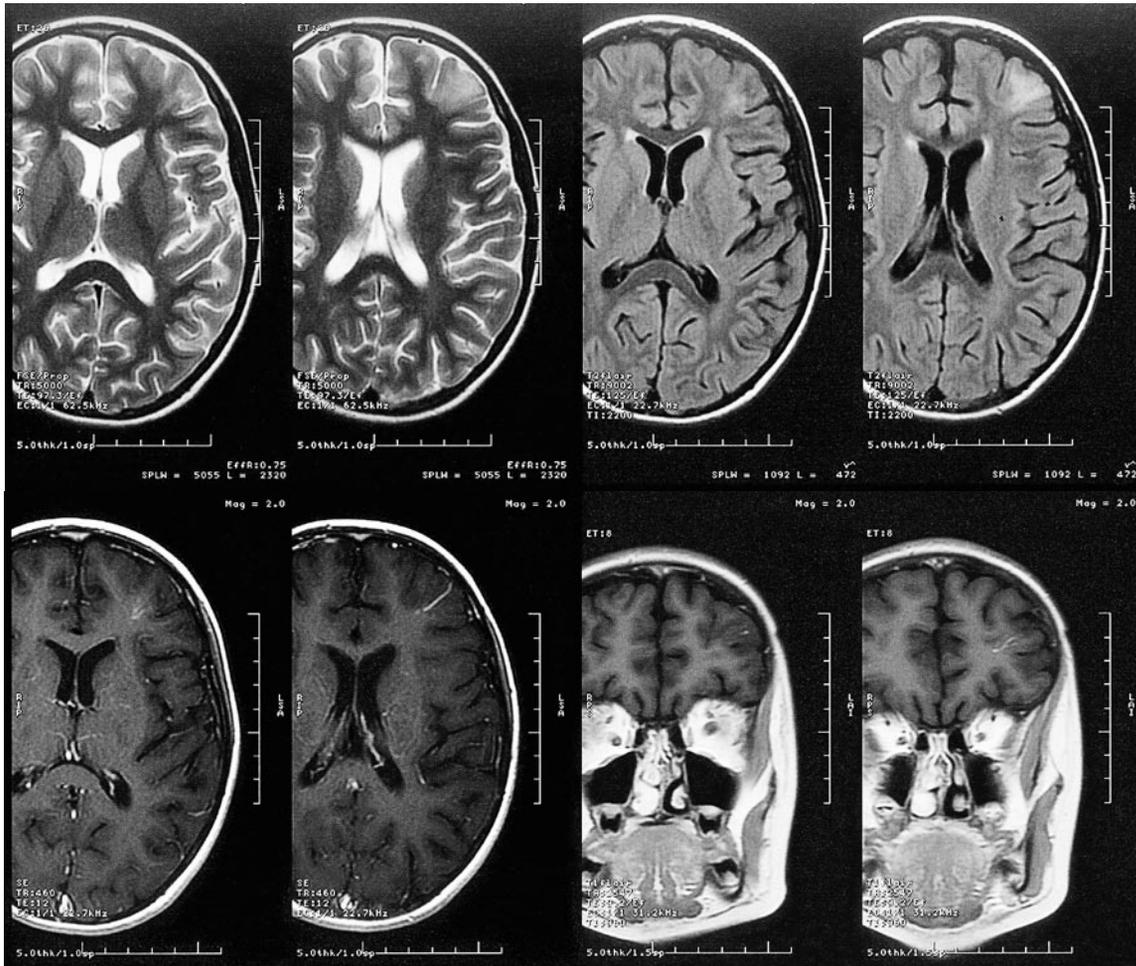


Рис. 5. Фокальная корковая атрофия в средней лобной извилине

**FEATURES OF STATUS EPILEPTICUS IN FIRES-SYNDROME. CLINICAL OBSERVATION**

*Glebovskaya O. I., Ponyatishin A. E., Berezin V. N.*

◆ **Resume.** The article presents a clinical case and a short literature review of a recently described new form of epilepsy – FIRES-syndrome. The disease develops mostly at a school age. It is characterized by a severe beginning, with the development

◆ **Информация об авторах**

*Глебовская Ольга Иосифовна* – заведующая II неврологическим отделением. ДГБ Св. Ольги. Санкт-Петербург, Земледельческая 4. E-mail: Glebovskaya.olga@yandex.ru.

*Понятишин Андрей Евстахиевич* – к. м. н., доцент кафедры психоневрологии ФУВ и ПП СПбГПМА, врач функциональной диагностики ДГБ Св. Ольги, Санкт-Петербург, Земледельческая 4. E-mail: aponyat@mail.ru.

*Березин Валерий Николаевич* – к. м. н., нейрохирург, консультант. ДГБ Св. Ольги. Санкт-Петербург, Земледельческая 4. E-mail: Glebovskaya.olga@yandex.ru.

of a persistent pharmacoresistant epilepsy status with acute hyperthermia of unclear etiology followed by forming pharmacoresistant focal epilepsies, evident cognitive and behavioral deterioration. The prospective clinical observation is one of the first in this country literature on the subject.

◆ **Key words:** status epilepticus; pharmacoresistant epilepsy; FIRES-syndrom; epileptic encephalopathy; school-age children; focal epilepsy; cognitive deterioration.

*Glebovskaya Olga Iosifovna* – head of neurological department II. Children’s City Hospital of St. Olga. St. Petersburg, street Zemledelcheskaya, 4. E-mail: Glebovskaya.olga@yandex.ru.

*Ponyatishin Andrey Evstahievich* – PhD, assistant professor of psychoneurology department of Faculty of Continuous Education Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy, neurologist in the department of functional diagnostics Children’s City Hospital of St. Olga, St. Petersburg, street Zemledelcheskaya, 4. E-mail: aponyat.@mail.ru.

*Berezin Valeriy Nikolaevich* – PhD, neurosurgeon, consultant. Children’s City Hospital of St. Olga. St. Petersburg, street Zemledelcheskaya, 4. E-mail: Glebovskaya.olga@yandex.ru.