

Фебрильный эпилептический статус у ребенка: FIRES-синдром

Описание клинического случая

А.В. Шаталин, А.С. Котов, М.Н. Борисова, М.В. Пантелеева, Ю.В. Матюк,
М.В. Романова, И.Ю. Курышева, И.В. Ражева

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»;
ГБУЗ МО Люберецкая районная больница № 3, соматическое отделение № 2 «Детской больницы»

FIRES (DESC) синдром – форма эпилептической энцефалопатии у детей школьного возраста, обусловленная гипертермией. Авторы описывают ребенка 9 лет с резистентным эпилептическим статусом на фоне гипертермии. Соматическое обследование пациента не выявило патологии, однако эпилептический статус и гипертермия не реагировали на антиэпилептические и жаропонижающие препараты, а также антибиотики, глюкокортикоидные гормоны и иммуномодуляторы. Несмотря на спонтанное прекращение статуса, прогноз по развитию резистентной эпилепсии у пациента остается серьезным.

Ключевые слова: эпилепсия, энцефалопатия, статус, гипертермия, FIRES-синдром.

Тяжелые эпилептические синдромы детского возраста – актуальная проблема для детских неврологов и нейрореаниматологов. Это связано с трудностями диагностики и лечения подобных пароксизмальных состояний, их значительным патологическим влиянием на головной мозг ребенка с практически всегда необратимыми последствиями. Наряду с FIRES-синдромом к группе эпилептических энцефалопатий детского возраста также относят ИНЕ-синдром (гемиконвульсивные приступы, провоцируемые гипертермией, гемиплегия, эпилепсия), синдромы Дузе, Леннокса-Гастро и ряд других [10]. Следует заметить, что в настоящее время описанию FIRES и ИНЕ синдромов отводится отдельный раздел эпилептологии – «острая эпилепсия с эпилептическим статусом при участии гипертермии и механизмов воспаления: АЕТИМСЕ (Acute encephalopathy with temperature and inflammation mediated status encephalicus)» [5].

FIRES-синдром представляет собой форму тяжелой фармакорезистентной эпилепсии с выраженным когнитивным дефицитом, возникающую у детей школьного возраста (от 5 до 14 лет) после гипертермии и нередко длительного эпилептического статуса. Продолжительность досудорожной гипертермии при этом синдроме, по данным различных авторов, варьирует от 1 до 11 дней, составляя в среднем 4–5 дней [6–8]. Клиническая картина FIRES-синдрома была впервые описана Y. Mikaeloff и соавт. в журнале «Epilepsy Res.» в 2006 г. [8]. С момента описания первого клинического случая данная патология носила название DESC-синдром (Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children), и только спустя 5 лет, с накоплением новых сведений, этот синдром получил название FIRES [9]. Мнения авторов о частоте встречаемости этого синдрома расходятся. Согласно мнению С.К. Евтушенко, FIRES-синдром не является столь уж редким заболеванием, и по мере знакомства врачей с данной патологией количество вновь диагностированных случаев будет возрастать. А Е.В. Левитина относит этот синдром к редким эпилептическим состояниям, ссылаясь на данные иностранных публикаций (в мировой литературе описано около 70–

80 случаев синдрома) [2, 4]. До настоящего времени продолжается формирование концепции этиопатогенеза FIRES-синдрома. По-прежнему рассматриваются две основные версии заболевания: развитие острого вирусного полиоэнцефалита и поражение перисильвиарных отделов коры головного мозга; двустороннее поражение гиппокампа, возникающее в результате тяжелого и продолжительного эпилептического статуса на фоне лихорадки. Пока не находят подтверждения, но продолжает существовать «аутоиммунная гипотеза» болезни [11, 12]. Все авторы, приводящие описание FIRES-синдрома, сходятся во мнении, что синдром имеет выраженную, отчетливо прослеживаемую динамику развития.

Характерно внезапное начало с судорожного эпилептического статуса, протекающего на фоне гипертермии. Нередко приступы могут возникать спустя несколько дней после лихорадки на фоне неспецифической инфекции. В дебюте заболевания чаще отмечаются фокальные моторные приступы с быстрой эволюцией в статус генерализованных судорожных приступов. Характерно драматически быстрое нарастание частоты приступов от нескольких десятков до нескольких сотен в сутки, наступление вначале сопорозного, а затем коматозного расстройства сознания. Сами авторы синдрома DESC отмечали, что летальность в остром периоде может достигать 50% [9].

Далее отмечается относительная стабилизация состояния – продолжение приступов без статусного течения или полное их прекращение [1]. Наблюдается возвращение двигательных функций и улучшение когнитивного статуса, который никогда не восстанавливается до исходного уровня.

Исходами синдрома, таким образом, могут быть полное прекращение приступов с резидуальным когнитивным дефектом или вегетативное состояние после окончания эпилептического статуса [4]. После восстановления сознания пациентам приходится заново восстанавливать навыки ходьбы, речи, мышления, памяти. Этот процесс может занимать до нескольких месяцев. С.К. Евтушенко и соавт.

в качестве наиболее объективного маркера процесса обозначают билатеральный гиппокампальный склероз в сочетании с диффузной кортикально-субкортикальной атрофией по данным нейровизуализации [3].

В нашем клиническом случае пациент Ш.А., 9 лет, поступил в отделение детской реанимации 31 марта 2015 г. Из анамнеза известно, что до наступления заболевания мальчик рос и развивался по возрасту, ребенок от первой беременности, первых срочных самопроизвольных родов, во время которых отмечалась вторичная слабость родовой деятельности, масса при рождении составляла 3800 гр., оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Согласно данным анамнеза, с 28 марта у ребенка повысилась температура тела на фоне общей слабости, головных болей и тошноты. С утра 29 марта к вышеуказанным симптомам присоединилась многократная рвота, однократный жидкий стул. Ребенка лечили в домашних условиях, к участковому педиатру не обращались, а 30 марта на фоне все такой же высокой температуры тела (38,5–39° С) потерял сознание, возник судорожный эпизод, который был купирован раствором диазепама и введением литической смеси бригадой СМП. Был госпитализирован в стационар по месту жительства. При поступлении состояние определено как тяжелое, уровень сознания: кома I по шкале комы Глазго, выявляется симптом Кернига с двух сторон. Зрачки равновеликие, сухожильные рефлексы симметричны. Судорог не отмечалось. Сохранены спонтанные движения в руках и ногах. На 31.03.15 в отделении сохранялась гипертермия до 39°, устойчивая к жаропонижающим препаратам, на утро сохранялся сопор-кома I (9–10 баллов по Глазго), не контактен. Периодически плачет, моторно беспокоен. Открывает глаза, фиксирует взгляд, но контакт затруднен. Получал антибактериальную, симптоматическую, жаропонижающую и инфузионную терапию. Параклинические методы обследования, проводимые в стационаре по месту жительства, не выявили существенных изменений, за исключением цитоза 7–10 кл в 1 мм³, белка – до 0,3 г/л в анализе ликвора и лейкоцитоза в клиническом анализе крови.

Пациент был переведен специализированной реанимационной бригадой для дальнейшего лечения и обследования в ДРО МОНИКИ по тяжести состояния. При поступлении в отделение детской реанимации ребенок находился в медикаментозной седации, а к моменту осмотра неврологом – в сознании, но был вял и сонлив. Проявлял негативизм к осмотру. Выявлена ригидность затылочных мышц, симптом Кернига с двух сторон, гиперемия щек. Сохранялась гипертермия – 37,2° в области подмышечных впадин. В общем анализе крови, взятом сразу после поступления ребенка, выявлялась анемия и умеренный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом. В биохимическом анализе крови без особенностей. Общий анализ мочи также не выявил отклонений от референсных значений. Следует заметить, что ребенок был консультирован оториноларингологом и офтальмологом – патологии выявлено не было. Ребенок осмотрен педиатром – предложено продолжить проведение мониторинга витальных функций, выполнение УЗИ-исследования щитовидной железы, анализ крови на гормоны Т3, Т4, ТТГ и определение антител к ТПО. Позднее ребенок был осмотрен детским эндокринологом – выявлен эутиреоидный зоб без нарушения функции щитовидной железы.

За время пребывания ребенка в стационаре дифференциально-диагностический поиск проводился, прежде всего,

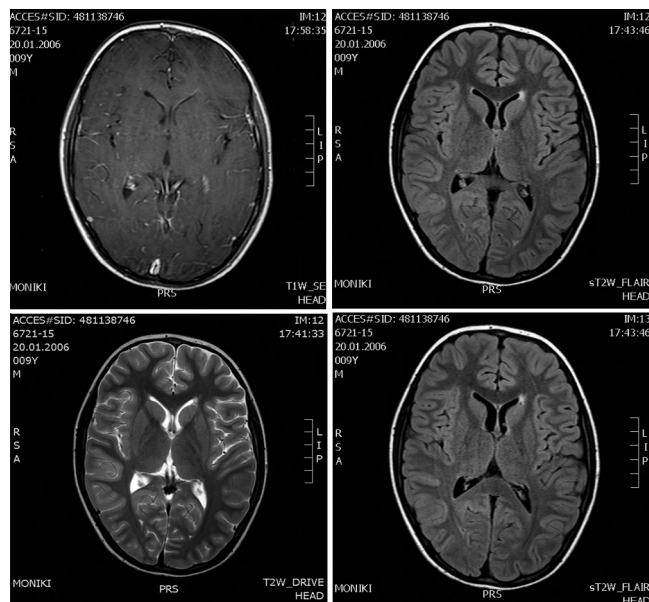


рис. 1: МРТ головного мозга пациента Ш.А., 9 лет.

На уровне переднего рога левого бокового желудочка определяется единичный очаг с четкими контурами, овальной формы, с однородным гиперинтенсивным сигналом в T2ВИ, FLAIR; изоинтенсивным в T1ВИ, без перифокальных изменений. Размеры очага достигают 6×5×4 мм. Окружающая ткань вещества головного мозга не изменена. Артефакты на изображениях обусловлены динамической нестабильностью пациента.

в группе энцефалитов различной этиологии, васкулитов и митохондриальных цитопатий. Выполнена рентгенография органов грудной клетки – без патологии, при люмбальной пункции воспалительных изменений ликвора не выявлено. Результат ПЦР ликвора не внес ясности в диагностический поиск, поскольку оказался отрицателен на герпес, цитомегаловирус, энтеровирусы. При проведении ИФА выявлены IgG к цитомегаловирусу. Антитела к кардиолипину, анализ крови на ВИЧ-инфекцию и клещевой энцефалит оказались отрицательными. ЭКГ-исследование выявило признаки неполной блокады правой ножки пучка Гиса. МРТ-исследование головного мозга, проведенное в дальнейшем, выявило единичный очаг паравентрикулярной локализации в веществе левого полушария головного мозга (рис. 1). Температура тела нормализовалась ко второму дню госпитализации, однако, спустя несколько дней, вновь поднялась до 38,5° С, развился генерализованный судорожный статус, который не купировался раствором диазепама. Было принято решение перевести ребенка на ИВЛ, назначен оксигутират натрия 20% – 10 мл. Судорожный синдром сохранялся и при переводе в медикаментозную седацию, проявляясь гипертонусом мышц конечностей и туловища на фоне высокого фебрилитета. Повторно выполнялась люмбальная пункция, которая также не выявила патологических изменений. Для купирования пароксизмального состояния применялся вальпроат натрия 2000 мг/сут, леветирацетам – 500 мг 2 раза в день с последующей отменной в связи с психомоторным возбуждением. Применялась схема антибактериальной терапии с учетом чувствительности к микроорганизмам: меропенем – 4 г/сут, цефтриаксон – 4 г/сут. С целью противовирусной терапии эмпирически был назначен интерферон альфа-2b. Применялись большие дозы витаминов группы В, инфузионная, нейрометаболическая, жаропонижающая терапия. В схему лечения был также добавлен дексаметазон в начальной дозе

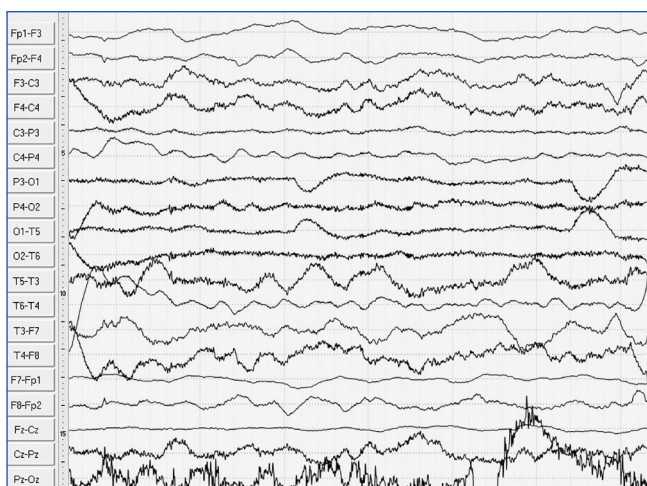


рис. 2: Электроэнцефалографическая картина пациента с FIRES-синдромом: дельта-активность в передних отведениях на уплощенном фоне (дельта-кома).

12 мг/сут с последующим повышением до 17 мг/сут. Судорожный статус продолжался в течение четырех дней, завершился спонтанно – ребенок был выведен из медикаментозной седации, пришел в сознание.

На фоне проводимой терапии состояние оставалось стабильным, регрессировал менингеальный синдром. Примечательной особенностью были изменения в поведении ребенка – негативно относился к медперсоналу, любым медицинским манипуляциям (в т.ч. безболезненным), к осмотрам специалистов и лечащего врача, периодически отмечался повышенный аппетит. Такие особенности в поведении ребенка сохранялись весь период госпитализации. При электроэнцефалографии, выполненной в первую неделю заболевания, отмечалась дельта-активность в передних отведениях на уплощенном фоне (дельта-кома) (рис. 2). На повторной ЭЭГ, выполненной на второй неделе заболевания (пациент находился в сознании), также доминировала медленная активность (рис. 3).

Представленный клинический случай демонстрирует характерный для FIRES-синдрома анамнез: дебют в возрасте 9 лет при отсутствии неврологических изменений у исходно здорового ребенка, стремительно нарастающая гипертермия без признаков интракраниальной инфекции. Развившийся на фоне гипертермии эпилептический статус имел тяжелое фармакорезистентное течение, причем ответа не было не только на антиэпилептические препараты, но и на антипиретики, иммуноглобулины и кортикостероиды,

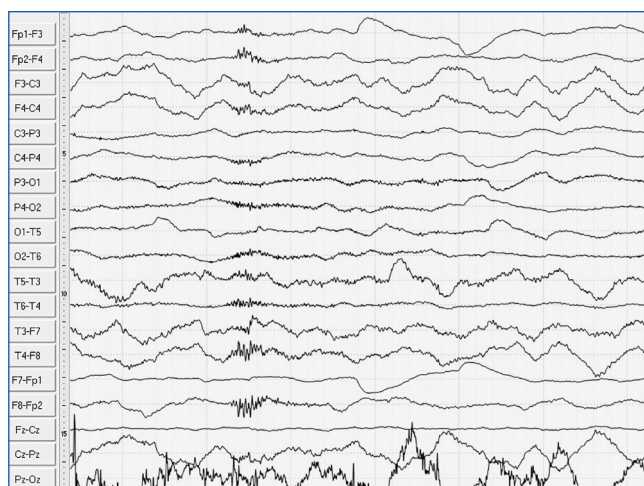


рис. 3: Электроэнцефалографическая картина пациента с FIRES-синдромом: ЭЭГ ребенка в сознании – медленная активность с акцентом в передних отведениях.

а гипертонус мышц конечностей и туловища сохранялся даже при переводе ребенка на медикаментозную седацию и ИВЛ. Данные анамнеза, клиники, лабораторных и инструментальных исследований соответствуют описанию синдрома в литературе [13]. С другой стороны, мы видим относительно легкое течение этого синдрома, со спонтанным разрешением неврологической симптоматики и наличием когнитивного дефицита, степень выраженности которого еще предстоит оценить. Длительное течение фармакорезистентного эпилептического статуса с необходимостью такого же длительного введения раствора оксидиурата натрия, безусловно, усугубило нарушение высших корковых функций. Известно о наличии «светлого промежутка» в течении заболевания после выхода из эпилептического статуса, однако в некоторых случаях он может сразу переходить в резистентную фокальную эпилепсию. После проведения курса интенсивной терапии пациент был переведен в неврологическое отделение больницы по месту жительства с улучшением. Спустя 10 дней после выписки пациенту проводилось повторное магнитно-резонансное исследование головного мозга, на котором не было выявлено никаких новых изменений. Однако впоследствии, учитывая клиническую картину и особенности течения болезни в целом, следует ожидать развития двухстороннего склероза гиппокампа, который нуждается в динамической верификации периодическим проведением нейровизуализации. Подобные патологические изменения служат типичным морфологическим субстратом исхода FIRES-синдрома.

Список литературы

1. Глебовская О.И., Березин В.Н., Поняшин А.Е. Особенности течения эпилептического статуса при FIRES-синдроме (клиническое наблюдение). *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2012; 1 (31): 30–35.
2. Евтушенко С.К. Разрушительные и труднокурабельные формы эпилепсии и эпилептические энцефалопатии у детей. *Международ. неврол. журн.* 2012; 6 (52): 24–28.
3. Евтушенко С.К., Омеляненко А.А. Клиническая электроэнцефалография у детей. Донецк, 2005.
4. Левитина Е.В., Колчанова М.И., Рахманина О.А. FIRES-синдром: случай из практики. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2013, 6: 80–85.
5. Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. АртСервис Лтд., 2011.
6. Темин П.А., Никанорова М.Ю. Эпилепсии и судорожные синдромы у детей. М.: Медицина; 1999.
7. Эпилептология детского возраста. Руководство для врачей. Под ред. А.С. Петрухина. М.: Медицина, 2010.
8. Mikaeloff Y., Jambague L., Hertz-Pannier et al. DESC: a pseudoencephalitis. *Epilepsy Res.* 2006. 69; 67–79.
9. 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, 10: 1528.
10. Panayiotopoulos C.P. The educational kit on epilepsies; the epileptic syndromes. *MEDICINAE* 2007, vol. 2, p. 114. Available at: <http://epi-doc.ru/syndromes/encephalopathies/index.html>.
11. Specchio N., Fusco L., Claps D., Vigevano F. Epileptic encephalopathy in children possibly related to immune-mediated pathogenesis. *Brain Dev.* 2010; 32 (1): 51–56.
12. Van Baalen A., Stephani U., Kluger G. et al. FIRES: Febrile infection responsive epileptic (FIRE) encephalopathies of school age. *Brain&Development*. 2009; 31: 91.
13. Zou L.P. Fever-induced refractory epileptic encephalopathy in school-aged children: clinical features and outcome—a multicenter study on 13 children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2012; 50 (8): 575–579.

A febrile epileptic status in a child: FIRES syndrome. A case report

A.V. Shatalin, A.S. Kotov, M.N. Borisova, M.V. Panteleeva, Yu.V. Matyuk, M.V. Romanova, I.Yu. Kuryshcheva, I.V. Razheva

*Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;**Somatic Department № 2, Children's Hospital, Lyubertsy District Hospital № 3, Lyubertsy, Moscow Region, Russia***Keywords:** epilepsy, epileptic encephalopathy, FIRES syndrome, hyperthermia.

The article describes a clinical case of severe childhood epileptic syndrome, FIRES (DESC) syndrome, which is a form of epileptic encephalopathy in school-age children caused by hyperthermia. The emergence of this severe childhood condition leads to involvement of all diagnostic and human resources available at a pediatric critical care clinic to identify and treat this form of

epileptic paroxysm. The described clinical case also had a severe course with a prolonged epileptic status, which was resistant to antiepileptic pharmacotherapy, and hyperthermia. The presented case is a modest contribution to the treasury of information about this syndrome in our country, with the aim to increase the doctors' awareness of the problem.

Контактный адрес: Котов Алексей Сергеевич – докт. мед. наук, проф. кафедры неврологии ФУВ, заведующий детским неврологическим отделением по разделу «Наука» ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Тел.: +7 (495) 681-56-10, факс: +7 (495) 681-15-78; e-mail: alex-013@yandex.ru;

Шаталин А.В. – врач-невролог ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского;

Борисова М.Н. – ст. науч. сотр. детского неврол. отд. ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского;

Пантелеева М.В. – ст. науч. сотр. детского неврол. отд. ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского;

Матюк Ю.В. – врач-невролог ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского;

Романова М.В. – мл. науч. сотр. отд. функциональной диагностики ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского;

Курьшева И.Ю. – зав. неврол. отд. ГБУЗ МО Люберецкой районной больницы № 3, соматического отделения № 2 «Детской больницы»;

Ражева И.В. – зав. детским отд. реанимации по разделу «Клиника» ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского».