

Международный научно-практический журнал

НЕВРОЛОГИЯ и нейрохирургия

Восточная
Европа

www.neuro.recipe.by

2019, том 9, № 1

Беларусь

Журнал зарегистрирован
в Министерстве информации
Республики Беларусь
Регистрационное свидетельство № 459

Учредители:
УП «Профессиональные издания»,
ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии»
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Адрес редакции:
220049, Минск, ул. Кнорина, 17
Тел.: +375 (17) 322 16 78, +375 (44) 591 00 50
e-mail: neuro@recipe.by

Директор Евтушенко Л.А.
Заместитель главного редактора Алексеева О.А.
**Руководитель службы рекламы
и маркетинга** Коваль М.А.
Технический редактор Нужин Д.В.

Украина

Журнал зарегистрирован
в Государственной регистрационной
службе Украины
Регистрационное свидетельство KB № 18185-6985P

Учредитель:
УП «Профессиональные издания»

Офис в Украине:
ООО «Профессиональные издания. Украина»
04116, Киев, ул. Старокиевская, 10-г, сектор «В»,
офис 201

Директор Евтушенко Л.А.
Контакты:
Тел.: +38 044 33 88 704, +38 067 102 73 64
e-mail: pi_info@ukr.net

Подписка

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь)
индивидуальный индекс 01234
ведомственный индекс 012342

ГП «Пресса» (Украина)
индекс 60208

в каталоге АО «Казпочта» (Казахстан)
индекс 01234

В электронных каталогах «Газеты и журналы»
на сайтах агентств:

ООО «Северо-Западное Агентство "Прессинформ"»
(Российская Федерация)
ООО «Информнаука» (Российская Федерация)
ЗАО «МК-Периодика» (Российская Федерация)
ГП «Пошта Молдовей» (Молдова)
АО «Летувос паштас» (Литва)
ООО «Подписное агентство PKS» (Латвия)
Фирма INDEX (Болгария)
Kubon&Sagner (Германия)

индекс 01234

В Украине подписка оформляется через офис
ООО «Профессиональные издания. Украина».

Электронная версия журнала доступна
на сайте www.neuro.recipe.by,
в Научной электронной
библиотеке eLibrary.ru, в базе данных East View,
в электронной библиотечной системе IPRbooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь
в редакцию в Минске
и офис издательства в Киеве

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.
Цена свободная.

Подписано в печать 11.02.2019.
Тираж в Беларуси 1000 экз.
Тираж в Украине 2800 экз.

Заказ №

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная

Отпечатано

Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013.
пл. Свободы, 23-103, г. Минск.
ЛП №02330/54 от 12.08.2013.

© «Неврология и нейрохирургия Восточная Европа»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с письменного
разрешения редакции с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2019

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2019

Беларусь

Украина

Главный редактор
Лихачев Сергей Алексеевич,
д-р мед. наук, проф.

Редакционная коллегия:

Алексеенко Ю.В., канд. мед. наук (Витебск),
Астапенко А.В., канд. мед. наук (Минск),
Капацевич С.В., канд. мед. наук (Минск),
Короткевич Е.А., д-р мед. наук, проф. (Минск),
Кулеш С.Д., канд. мед. наук (Гродно),
Латышева В.Я., д-р мед. наук, проф. (Гомель),
Недзведзь Г.К., д-р мед. наук, проф. (Минск),
Нечипуренко Н.И., д-р мед. наук, проф. (Минск),
Рушечвич Ю.Н., канд. мед. наук (Минск),
Сидорович Р.Р., д-р мед. наук (Минск),
Смеянович А.Ф., д-р мед. наук, академик НАН РБ (Минск),
Смычек В.Б., д-р мед. наук, проф. (Минск),
Танин А.Л., канд. мед. наук, доц. (Минск),
Федулов А.С., д-р мед. наук, проф. (Минск),
Хмара М.Е., д-р мед. наук (Минск),
Шалькевич Л.В., канд. мед. наук, доц. (Минск),
Шанько Ю.Г., член-корр. НАН РБ,
д-р мед. наук, проф. (Минск)

Редакционный совет:

Бельская Г.Н., д-р мед. наук, проф. (Челябинск, Россия),
Голубев В.Л., д-р мед. наук, проф. (Москва, Россия),
Иллариошкин С.Н., д-р мед. наук, проф. (Москва, Россия),
Мирджурев Э.М., д-р мед. наук, проф. (Ташкент, Узбекистан),
Нургураев Е.С., д-р мед. наук, проф. (Алматы, Казахстан),
Рахмонов Р.А., д-р мед. наук, проф. (Душанбе, Таджикистан),
Спирин Н.Н., д-р мед. наук, проф. (Ярославль, Россия),
Федорова Н.В., д-р мед. наук, проф. (Москва, Россия),
Шабалов В.А., д-р мед. наук, проф. (Москва, Россия),
Яхно Н.Н., д-р мед. наук, проф., академик РАМН (Москва, Россия),
Hilz M.J., проф. (Эрланген, Германия),
Miglane E., проф. (Рига, Латвия),
Miller A., проф. (Рига, Латвия),
Vaitkaus A., проф. (Каунас, Литва),
Schwab S., проф. (Эрланген, Германия)

Главный редактор
Слободин Татьяна Николаевна,
д-р мед. наук, проф.

Редакционная коллегия:

Бачинская Н.Ю. д-р мед. наук, проф. (Киев),
Возняк А.М. канд. мед. наук, доц. (Киев),
Гриб В.А., д-р мед. наук, проф. (Ивано-Франковск),
Григорова И.А., д-р мед. наук, проф. (Харьков),
Девиняк О.Т., канд. фарм. наук, доц. (Ужгород),
Дзяк Л.А., д-р мед. наук, проф., член-корр. НАМН Украины
(Днепр),
Козёлкин А.А., д-р мед. наук, проф. (Запорожье),
Кузнецов В.В., д-р мед. наук (Киев),
Литвиненко Н.В., д-р мед. наук, проф. (Полтава),
Морозова О.Г., д-р мед. наук, проф. (Харьков),
Мяловицкая Е.А., д-р мед. наук, проф. (Киев),
Марьенко Л.Б., д-р мед. наук, проф. (Львов),
Орос М.М., д-р мед. наук, проф. (Ужгород),
Паенок А.В., д-р мед. наук, проф. (Львов),
Пашковский В.И. (Днепр),
Пашковский В.М., д-р мед. наук (Черновцы),
Сон А.С., д-р мед. наук, проф. (Одесса),
Товажнянская Е.Л., д-р мед. наук, проф. (Харьков),
Третьякова А.И., д-р мед. наук (Киев),
Черенко Т.М., д-р мед. наук, проф. (Киев),
Шкробот С.И., д-р мед. наук, проф. (Тернополь),
Ярошевский А.А., д-р мед. наук, проф. (Харьков)

Редакционный совет:

Головченко Ю.И., д-р мед. наук, проф. (Киев),
Morozova O., PhD, Founder and Scientific Lead (США),
Карабань И.Н., д-р мед. наук, проф. (Киев),
Кузнецова С.М., д-р мед. наук, проф.,
член-корр. НАМН Украины (Киев),
Смоланка В.И., д-р мед. наук, проф. (Ужгород),
Цимбалюк В.И., д-р мед. наук, проф.,
президент НАН Украины (Киев)

Рецензируемое издание

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований.

Журнал включен в базу данных Ulrich's Periodicals Directory.

Научные статьи, опубликованные в журнале, для украинских соискателей ученых степеней на основании приказа МОНмолодьспорта Украины от 17.10.2012 № 1112 приравниваются к зарубежным публикациям.

Входит в Перечень изданий, рекомендуемых для публикации основных научных результатов, Комитета по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан (приказ председателя Комитета от 10 июля 2012 года №1082).

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели

В оформлении обложки использовано фото с сайта www.jackdevant.com

International scientific journal

NEUROLOGY and Neurosurgery

Eastern Europe

Nevrologija i nevrohirurgija Vostochnaja Evropa

www.neuro.recipe.by

2019, volume 9, № 1

Belarus

The journal is registered
in the Ministry of information
of the Republic of Belarus
Registration certificate № 459

Founder:
UE "Professional Editions",
"Republican Scientific and Practical Centre
of Neurology and Neurosurgery"
of Ministry of Health of the Republic of Belarus

Address of the editorial office:
220049, Minsk, Knorin str., 17
phone: +375 (17) 322 16 78
e-mail: neuro@recipe.by

Director Evtushenko L.
Deputy editor-in-chief Alekseyeva O.
Head of advertising and marketing Koval M.
Technical editor Nuzhyn D.

Ukraine

The journal is registered
at the State registry of Ukraine
Registration certificate № 18185-6985R

Founder:
UE "Professional Editions"
04116, Kyiv, Starokievskaya str., 10-g, sector "B",
office 201

Office in Ukraine:
LLC "Professional Editions. Ukraine"

Director Evtushenko L.
Contacts:
phone: +38 044 33 88 704, +38 067 102 73 64
e-mail: pi_info@ukr.net

Subscription:

Belarus:
in the Republican unitary enterprise "Belposhta"
individual index – 01234
departmental index – 012342

SE "Press"(Ukraine)
index 60208

in JSC "Kazpochta" catalogue (Kazakhstan)
index 01234

In the electronic catalogs "Newspapers
and Magazines" on web-sites of agencies:
LLC "North-West Agency «Pressinform»"
(Russian Federation)
LLC "Informnauka" (Russian Federation)
JSC "MK-Periodika" (Russian Federation)
SE "Poshta Moldovey"(Moldova)
JSC "Letuvos pashtas" (Lithuania)
LLC "Subscription Agency PKS" (Latvia)
"INDEX" Firm agency (Bulgaria)
Kubon&Sagner (Germany)

index 01234

In Ukraine the subscription is made out through office
LLC "Professional Edition. Ukraine".

The electronic version of the journal
is available on www.neuro.recipe.by,
on the Scientific electronic library elibrary.ru,
in the East View database, in the electronic
library system IPRbooks

Concerning acquisition of the journal address
to the editorial office in Minsk
and publishing house representation in Kyiv

The frequency of journal is 1 time in 3 months.
The price is not fixed.

Sent for the press 11.02.2019.
Circulation in Belarus is 1000 copies.
Circulation in Ukraine is 2800 copies.
Order №

Format 70x100 1/16. Litho

Printed in printing house

© "Neurology and neurosurgery Eastern Europe"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with written
permission of edition with an obligatory reference to the source.

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2019

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2019

Belarus

Ukraine

Editor-in-chief Likhachev Sergey,
D. Med. Sci., Professor

Editor-in-chief Slobodin Tatiana,
D. Med. Sci., Professor

Edition council:

Alekseenko Yu., PhD in Med. Sci. (Vitebsk),
Astapenko A., PhD in Med. Sci. (Minsk),
Kapacevich S., PhD in Med. Sci. (Minsk),
Korotkevich E., D. Med. Sci., Professor (Minsk),
Kulesh S., PhD in Med. Sci. (Grodno),
Latysheva V., D. Med. Sci., Professor (Gomel),
Nedz'vedz' G., D. Med. Sci., Professor (Minsk),
Nechipurenko N., D. Med. Sci., Professor (Minsk),
Rushkevich Yu., PhD in Med. Sci. (Minsk),
Sidorovich R., D. Med. Sci., (Minsk),
Smeyanovich R., D. Med. Sci., Akkad. of NAS of Belarus (Minsk),
Smychek V., D. Med. Sci., Professor (Minsk),
Tanin A., PhD in Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk),
Fedulov A., D. Med. Sci., Professor (Minsk),
Chmara M., D. Med. Sci. (Minsk),
Shalkevich L., PhD in Med. Sci., Assoc. Prof. (Minsk),
Shan'ko Yu., fellow of NAS of Belarus,
D. Med. Sci., Professor (Minsk)

Editorial board:

Bel'skaya G., D. Med. Sci., Professor (Russia, Chelyabinsk),
Golubev V., D. Med. Sci., Professor (Russia, Moscow),
Illarionov S., D. Med. Sci., Professor (Russia, Moscow),
Mirdzhuraev E., D. Med. Sci., Professor (Uzbekistan, Tashkent),
Nurguzhayev E., D. Med. Sci., Professor (Kazakhstan, Almaty),
Rahmonov R., D. Med. Sci., Professor (Tajikistan, Dushanbe),
Spirin N., D. Med. Sci., Professor (Russia, Yaroslavl),
Fedorova N., D. Med. Sci., Professor (Russia, Moscow),
Shabalov V., D. Med. Sci., Professor (Russia, Moscow),
Yahno N., D. Med. Sci., Professor,
member of the Russian Academy of Sciences (Russia, Moscow),
Hilz M.J., Professor (Germany, Erlangen),
Miglani E., Professor (Riga, Latvia),
Miller A., Professor (Riga, Latvia),
Vaitkaus A., Professor (Kaunas, Lithuania),
Schwab S., Professor (Germany, Erlangen)

Edition council:

Bachinskaya N., D. Med. Sci., Professor (Kyiv),
Voznyak O., PhD in Med. Sci., Assoc. Prof. (Kyiv),
Gryb V., D. Med. Sci., Professor (Ivano-Frankivsk),
Grygorova I., D. Med. Sci., Professor (Kharkiv),
Dzyak L., D. Med. Sci., Professor, fellow of NAS of Ukraine (Dnepr),
Devyniak O., PhD in Pharm. Sci., Assoc. Prof. (Uzhgorod),
Karaban I., D. Med. Sci., Professor (Kyiv),
Kozyolkin O., D. Med. Sci., Professor (Zaporozhye),
Kuznetsov V., D. Med. Sci. (Kyiv),
Lytvynenko N., D. Med. Sci., Professor (Poltava),
Morozova O., D. Med. Sci., Professor (Kharkiv),
Myalovitskaya O., D. Med. Sci., Professor (Kyiv),
Maryenko L., D. Med. Sci., Professor (Lviv),
Oros M., D. Med. Sci., Professor (Uzhgorod),
Payenok A., D. Med. Sci., Professor (Lviv),
Pashkovskiy V. (Dnepr),
Pashkovskiy V., PhD in Med. Sci., Professor (Chernovtsy),
Son A., D. Med. Sci., Professor (Odessa),
Tovazhnyanska O., D. Med. Sci., Professor (Kharkiv),
Tretyakova A., D. Med. Sci. (Kyiv),
Cherenko T., D. Med. Sci., Professor (Kyiv),
Shkrobot S., D. Med. Sci., Professor (Ternopil),
Yaroshevskiy O., D. Med. Sci., Professor (Kharkiv)

Editorial board:

Golovchenko Yu., D. Med. Sci., Professor (Kyiv),
Morozova O., PhD, Founder and Scientific Lead(USA),
Karaban I., D. Med. Sci., Professor (Kyiv),
Kuznetsova S., D. Med. Sci., Professor, fellow of NAS of Ukraine (Kyiv),
Smolanka V., D. Med. Sci., Professor (Uzhgorod),
Tsimbalyuk V., D. Med. Sci., Professor,
President of NAS of Ukraine (Kyiv)

Peer-reviewed edition

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research.

The journal is included in the database of Ulrich's Periodicals.

Scientific articles published in the journal for Ukrainian applicants of academic degrees on the basis of the order of Ministry of Education and Science, Youth and Sports of Ukraine from 17.10.2012 № 1112 are equated to foreign publications.

Included in the list of publications recommended for publication of the main scientific results of the Committee on the Control of Education and Science of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan (order of the Chairman of the Committee dated July 10, 2012 №1082).

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers

Дорогие коллеги!

Наступил новый год. Что мы ждем от него? Я как ученый хотел бы увидеть дальнейшее развитие научной мысли, появление новых методов диагностики и лечения таких непростых нервных болезней. Развитие науки – это также появление новых сертифицированных научных журналов, это значимое число важных статей, подготовленных неврологами и нейрохирургами. А еще это подготовка научных кадров высшей квалификации – кандидатов и докторов медицинских наук. Хотелось бы остановиться на этом последнем пункте. Все мы знаем, насколько значим труд по написанию докторской диссертации. В 2018 году были подготовлены и защищены диссертационные работы двумя высококлассными специалистами – д. м. н. Эмилией Константиновной Сидорович и д. м. н. Ольгой Анатольевной Алениковой. Они значительно усилили диагностическую мощь неврологов Беларуси. Они также, безусловно, примут активное участие в подготовке кадров в стране.

В 2019 году мы ожидаем пополнение: к работе по защите докторских диссертаций вплотную подошли к. м. н. Т.Н. Чернуха, к. м. н. Ю.Н. Рушкевич, к. м. н. И.П. Марьенко, к. м. н. А.В. Борисов. Пожелаем им удачи! И пусть 2019 год будет благополучным для всех нас.

Главный редактор в Беларуси
профессор Сергей Алексеевич Лихачев



Оригинальные исследования

Кетогенная диета как эффективный немедикаментозный метод лечения фармакорезистентной эпилепсии у детей с эпилептическим синдромом, индуцированным фебрильной инфекцией (FIRES): собственный опыт
Лихачев С.А., Зайцев И.И., Куликова С.Л., Белая С.А., Свинковская Т.В., Козырева И.В., Емельяничук Е.В.8

Возможности технологии виртуальной реальности в диагностике и восстановлении функции равновесия: анализ собственных наблюдений
Марьенко И.П., Лихачев С.А., Можейко М.П., Юрченко М.В., Суша Н.А., Иваницкий Е.С., Качановский А.В., Чарыкова И.А., Филипович Л.В.28

Влияние клеточной терапии на нейрофизиологические показатели у детей с детским церебральным параличом
Шалькевич Л.В., Остроушко Д.В., Исайкина Я.И., Яковлев А.Н., Тришина Ю.В.36

Обзоры и лекции

Современные представления об этиопатогенезе и таргетной терапии при туберозном склерозном комплексе
Лихачев С.А., Белая С.А., Куликова С.Л., Зайцев И.И., Козырева И.В., Попко Р.П.46

Нейрооптикомиелит: новые данные о патогенезе, методах диагностики и лечения, современные взгляды на место патологии в структуре заболеваний нервной системы и критерии постановки диагноза
Макаров С.А., Пашковский В.И., Переева Е.И.60

Вторичный бактериальный гнойный менингит
Кубраков К.М., Мизунова В.А.73

Поясничный спинальный стеноз: диагностика и лечение
Лихачев С.А., Кириленко С.И., Добыш А.А., Житкевич Т.В.88

Вертебральная инфекция: спондилодисцит, спинальный эпидурит
Яриков А.В., Перльмуттер О.А., Фраерман А.П., Смирнов И.И., Истрелов А.К., Мухин А.С., Симонов А.Е., Яксаргин А.В. 100

Современные подходы к организации медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения
Петельский Ю.В., Кулеш С.Д.115

Применение лекарственных средств

Постинфекционный астенический синдром и возможности его коррекции
Голубовская О.А., Гудзенко О.А., Шестакова И.В., Гайнутдинова Т.И., Левчук О.О.128

Опыт применения миорелаксанта центрального действия Реблакс (тиококолхизид) в лечении вертеброгенных дорсалгий
Редуто В.В., Редуто Е.В.139

Болезнь мелких сосудов
Авдей Г.М. 145

Эффективность и безопасность применения стандартизированных экстрактов зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum L.*) при депрессии легкой и умеренной степени тяжести
Горева А.В., Чеборака Т.А.153

Нейрогалерея

Характерные изменения при нейровизуализации у пациента с диагнозом врожденной аномалии головного мозга в виде подкорковой ленточной гетеротопии в обоих полушариях, симптоматической эпилепсии с наличием частых фокальных с сенсорной аурой, редких двусторонних генерализованных тонико-клонических приступов
Лихачев С.А., Астапенко А.В., Корбут Т.В., Науменко Д.В., Брант Е.В.162

Характерные изменения при нейровизуализации у пациента с диагнозом гипопаратиреоза
Лихачев С.А., Астапенко А.В., Корбут Т.В., Науменко Д.В., Брант Е.В. 164

Original Researches

- Ketogenic Diet as an Effective
Non-Pharmacological Treatment of Drug
Resistant Epilepsy in Children with Febrile
Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES):
Personal Experience
*Likhachev S., Zaitsev I., Kulikova S.,
Belaja S., Svinkovskaya T., Kozyreva I.,
Emelyanchik E.*8
- Possibilities of Virtual Reality Technology
in Diagnostics and Rehabilitation of Balance
Function: Analysis of Own Results
*Maryenko I., Mozheiko M., Likhachev S.,
Yurchenko M., Susha N., Ivanitsky E.,
Kachanovsky A., Charykava I.,
Filipovich L.*28
- Influence of Cellular Therapy
on Electroneurophysiological Parameters
in Children with Children's Cerebral Palsy
*Shalkevich L., Ostroushko D.,
Isaykina Ya., Yakovlev A.,
Trishina Y.*36
- Reviews and Lectures**
Modern Concepts of Etiopathogenesis
and Targeted Therapy of Tuberculous
Sclerosis Complex
*Likhachev S., Belaja S., Kulikova S.,
Zaitsev I., Kozireva I., Popko R.*46
- Neuromyelitis Optica: New Data about
Pathogenesis, Methods of Diagnostic
and Treatment, Current Views
about the Place of this Pathology
in Structure of Neurological Diseases
and Criteria of Diagnosis
*Makarov S., Pashkovskiy V.,
Perveieva K.*60
- Secondary Purulent Bacterial Meningitis
Kubrakov K., Migunova V.73
- Lumbar Spinal Stenosis:
Diagnosis and Treatment
*Likhachev S., Kirilenko S., Dobysh A.,
Zhitkevich T.*88
- Vertebral Infection: Spondylodiscitis,
Spinal Epiduritis
*Yarikov A., Perlmutter O., Fraerman A.,
Smirnov I., Istrellov A., Muhin A.,
Simonov A., Yaksargin A.*100
- Modern Approaches to the Organization
of Medical Care to Patients with Acute
Cerebrovascular Events
Piatseiski Yu., Kulesh S.115
- Drugs Applying**
Post-Infectious Asthenic Syndrome:
Ways of Correction
*Golubovska O., Gudzenko O.,
Shestakova I., Gainutdinova T.,
Levchuk O.*128
- Experience in the Use of Centrally
Acting Muscle Relaxant Reblaks
(Thiocolchicoside) in the Treatment
of Vertebral Dorsalgia
Reduto V., Reduto E.139
- Small Vessel Disease
Audzei G.145
- The Efficacy and Safety of Standardized
St. John's Wort (*Hypericum Perforatum* L.)
Extracts in Treatment of Mild to Moderate
Depression
Goreva G., Cheboraka T.153
- Neurogaleria**
Characteristic Changes in Neuroimaging
of a Patient with a Diagnosis of Congenital
Anomaly of the Brain in the Form
of Subcortical Tape Heterotopia
in Both Hemispheres. Symptomatic
Epilepsy with Frequent Focal Sensory Aura,
Rare Bilateral Generalized Tonic-Clonic Seizures
*Likhachev S., Astapenko A., Korbut T.,
Naumenko D., Brant E.*162
- Specific Changes Seen on MRI
in a Patient with Hypoparathyroidism
*Likhachev S., Astapenko A., Korbut T.,
Naumenko D., Brant E.*164

Лихачев С.А., Зайцев И.И., Куликова С.Л., Белая С.А., Свинковская Т.В., Козырева И.В., Емельяничик Е.В.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Likhachev S., Zaitsev I., Kulikova S., Belaja S., Svinkovskaya T., Kozyreva I., Emelyanchik E.

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Кетогенная диета как эффективный немедикаментозный метод лечения фармакорезистентной эпилепсии у детей с эпилептическим синдромом, индуцированным фебрильной инфекцией (FIRES): собственный опыт

Ketogenic Diet as an Effective Non-Pharmacological Treatment of Drug Resistant Epilepsy in Children with Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES): Personal Experience

Резюме

Данная публикация посвящена эпилептическому синдрому, индуцированному фебрильной инфекцией (FIRES) – редкой, сложно диагностируемой, устойчивой к терапии эпилептической энцефалопатии, поражающей пациентов детского возраста. Освещены вопросы, связанные с современной концепцией этиопатогенеза, клинической картиной, подходами к терапии и дифференциальной диагностике FIRES. В статье приводится первый в Республике Беларусь опыт применения кетогенной диеты для купирования рефрактерного эпилептического статуса, обусловленного FIRES, у девочки семи лет. Рассматриваются результаты кетогенной терапии фармакорезистентной эпилепсии в хронической стадии FIRES у пятнадцатилетнего юноши.

Ключевые слова: эпилептический синдром, индуцированный фебрильной инфекцией, кетогенная диета, эпилептический статус, фармакорезистентная эпилепсия, дети.

Abstract

This publication is devoted to febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) – a rare, difficult to diagnose, resistant to treatment epileptic encephalopathy of childhood. Issues related to the modern concept of etiopathogenesis, the clinical features, approaches to therapy and differential diagnosis of FIRES are covered. The article presents the first in the Republic of Belarus experience of using the ketogenic diet for stopping the refractory epileptic status caused by FIRES in a seven-year-old girl. The results of ketogenic treatment of drug resistant epilepsy in the chronic stage of FIRES in a fifteen-year-old boy are considered.

Keywords: febrile infection-related epilepsy syndrome, ketogenic diet, epileptic status, drug resistant epilepsy, children.



Среди всего многообразия нозологических форм, проявляющихся труднокурабельной эпилепсией в детском возрасте, отдельное место занимает эпилептический синдром, индуцированный фебрильной инфекцией (от англ. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome – FIRES) [1–3]. FIRES – это клинический случай развития рефрактерного к медикаментозной терапии эпилептического статуса (ЭС) без четкой острой структурной, токсической или метаболической причины у пациента, ранее не страдавшего эпилепсией и не имеющего иного предшествующего неврологического заболевания, в анамнезе у которого за 1–14 дней до развития ЭС обязательно отмечался эпизод лихорадки (лихорадка может как присутствовать, так и отсутствовать на момент начала ЭС) [3]. На современном этапе FIRES рассматривается как иммунное заболевание, главную роль в патогенезе которого играет чрезмерное возбуждающее действие на нейроны провоспалительного цитокина – интерлейкина один бета (ИЛ-1 β) [1, 4, 5]. В норме ИЛ-1 β не только инициирует реакции иммунного ответа, но и оказывает мощное активирующее действие на нейроны, обеспечивая тем самым длительное нахождение нервных клеток в возбужденном состоянии без поступления дополнительного внешнего стимула [5]. Наибольшее количество рецепторов к ИЛ-1 β локализовано на нейронах гиппокампа – структурной и функциональной части лимбической системы [5]. Благодаря своим широким функциональным связям в головном мозге и физиологической способности ее нейронов к долговременному потенцированию, лимбическая система выступает в качестве аналитического центра и двунаправленного канала связи между высшими корковыми центрами и вегетативными отделами головного мозга, обеспечивая согласованное действие поведенческих и соматических реакций в ответ на нарушение постоянства внутренней среды организма [5]. В 2016 году учеными-генетиками была обнаружена общая особенность у пациентов, перенесших FIRES, – измененная структура гена, несущего информацию о противовоспалительном цитокине – антагонисте рецептора интерлейкина один (ИЛ-1РА) [5]. Исходя из вышеперечисленного, следует, что в силу генетически детерминированной слабости противовоспалительной системы защитная активация лимбической системы посредством ИЛ-1 β в период инфекционного заболевания теряет свой физиологический аспект [5]. Чрезмерное возбуждение клеток гиппокампа нарушает баланс ионов, и нейроны начинают спонтанно генерировать патологические разряды – развивается эпилепсия [5]. Из-за феномена долговременного потенцирования нейронные цепи лимбической системы становятся «ловушкой для приступов»: патологические электрические импульсы циркулируют по порочному самоподдерживающемуся кругу, нанося урон нейронам, усиливая выработку ИЛ-1 β , тем самым обеспечивая развитие и поддержание ЭС (рис. 1) [5].

Клиническая картина FIRES представлена двумя стадиями – острой и хронической. Острая стадия заболевания проявляется вышеупомянутым затяжным рефрактерным ЭС, который может длиться несколько недель. За 1–14 дней до начала ЭС у пациентов с FIRES отмечается эпизод лихорадки (в среднем 4 дня), при этом причинный фактор лихорадки варьирует от острых респираторных заболеваний до гастроэнтеритов [1]. Эпилепсия проявляется редкими фокальными моторными приступами,

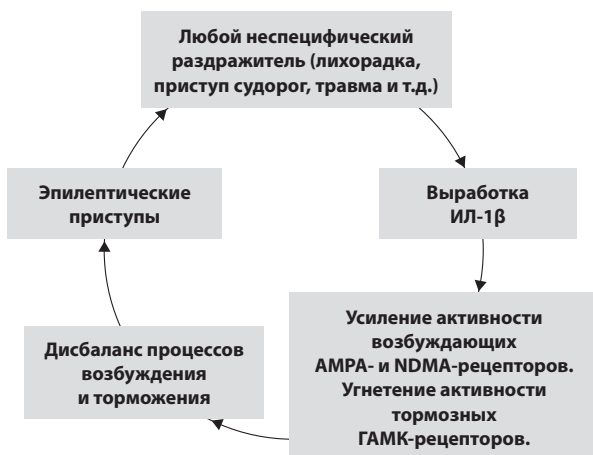


Рис. 1. Патологический самоподдерживающийся каскад, обуславливающий развитие рефрактерного ЭС у пациентов с FIRES

постепенно переходящими в ЭС фокальных моторных приступов и билатеральных тонико-клонических приступов с фокальным началом [1]. Семиология приступов и данные иктальной ЭЭГ свидетельствуют, что в большинстве случаев FIRES зона инициации приступов была в височной, лобной и лобно-височной долях [1]. Наиболее распространенным средством купирования ЭС при FIRES является внутривенная титрация тиопентала натрия (сильнодействующее производное барбитуровой кислоты) [1]. Индуцированная барбитуратами медикаментозная кома сопровождается характерным ЭЭГ феноменом – «вспышка-подавление» (от. англ. "burst-suppression" coma) [1]. Несмотря на дополнительное введение в терапию нескольких ПЭС, в большинстве случаев в течение первых недель ЭС попытка вывести пациента из медикаментозной комы заканчивается неудачно – происходит рецидив ЭС [1]. Чем дольше длится рефрактерный ЭС, тем дольше сохраняется потребность в применении наркотических средств [1]. Длительное сочетание вышеприведенных факторов крайне губительно сказывается на когнитивных функциях пациента. В среднем после разрешения ЭС 16% пациентов переходит в вегетативное состояние, у 12% отмечаются выраженные когнитивные нарушения [1]. Хроническая стадия представляет собой последствия как разрушительного воздействия ЭС на нейроны, так и длительной медикаментозной комы. У пациентов отмечается ФРЭ и вышеупомянутое нарушение когнитивных функций [1, 6].

Несмотря на все достижения медицины, FIRES все еще относится к труднокурабельным заболеваниям. Единого общепринятого алгоритма лечения не разработано, но средством выбора для купирования рефрактерного статуса в острой стадии FIRES и лечения ФРЭ в хронической стадии является кетогенная диета (КД) [1]. Кроме разнонаправленного сильного противосудорожного действия, позволяющего задействовать точки приложения большинства ПЭС, у КД есть уникальная противовоспалительная способность, получившая экспериментальное



Таблица 1

Эффективность различных методов лечения в острой и хронической стадии FIRES

	«Альтернативные» методы лечения			«Классическая» терапия противоэпилептическими лекарственными средствами		
	Высокоэффективная терапия	Единичные случаи успешного применения	Неэффективная терапия	Высокая эффективность	Единичные случаи успешного применения	Неэффективная терапия
Острая стадия FIRES	Кетогенная диета, Каннабидиол	Кетамин, Лидокаин+MgSO ₄ ; Электроконвульсивная терапия; гипотермия; иммуносупрессивная терапия второй линии: цитостатики такролимус, циклофосфomid, а также моноклональные антитела ритуксимаб и анакинра	Иммуносупрессивная терапия первой линии: внутривенный иммуноглобулин человека, глюкокортикостероиды и плазмаферез	Фенобарбитал Мидазолам	Леветирацетам Лакосамид Вальпроевая кислота Фенитоин Зонисамид	Карбамазепин
Хроническая стадия FIRES	Кетогенная диета, каннабидиол	–	VNS-терапия	Фенобарбитал Клобазам	Леветирацетам Вальпроевая кислота Топирамат Ламотриджин Карбамазепин Фенитоин	Перампанел

подтверждение на животных моделях [5]. Высокая эффективность КД в лечении FIRES обусловлена тем фактом, что КД влияет непосредственно на первопричину судорог – чрезмерную выработку ИЛ-1 β , и тем самым выступает как патогенетическое средство. В лечении FIRES КД успешно сочетается с классической медикаментозной терапией с применением ПЭС [1]. Наилучший эффект достигается при назначении сильнодействующих ГАМК-ергических противосудорожных – барбитуратов и бензодиазепинов. Международный опыт лечения рефрактерного ЭС в острой стадии и ФРЭ в хронической стадии FIRES представлен в табл. 1.

На современном этапе отсутствует метод, позволяющий верифицировать FIRES, поэтому диагноз устанавливается посредством исключения других нозологических форм со схожей клинической симптоматикой: энцефалитов инфекционного и аутоиммунного генеза, а также генетически обусловленных синдромов Дравэ и Альперса-Хуттенлохера [1]. Кроме лабораторных и инструментальных методов исследования важную роль в своевременной постановке диагноза играет сбор и интерпретация данных анамнеза жизни и заболевания. Основные критерии, необходимые для дифференциальной диагностики ЭС, обусловленного FIRES, представлены в табл. 2 [1, 7–14].

Таблица 2
Дифференциальная диагностика FIRES в острый период

Критерии дифференциальной диагностики	FIRES	Инфекционный энцефалит		Аутоиммунный энцефалит (в большинстве случаев заболевание является проявлением паранеопластического процесса)			Генетическое заболевание	
		вирусный энцефалит (преимущественно вызывается герпес-вирусами и трансмиссивными вирусами)	бактериальный энцефалит	Anti-NDMA энцефалит	Anti-AMPA энцефалит	Anti-GABA энцефалит	Синдром Дравэ (эпилептическая энцефалопатия)	Синдром Альперс-Хуттенлохера (митохондриальное заболевание)
Анамнез жизни	До развития заболевания без особенностей	При подозрении на вирусное поражение головного мозга важно уточнить факт пребывания пациента в эндемически неблагоприятном регионе, например, для стран Европы актуален вирус клещевого энцефалита, в странах Азии встречаются нейротропные вирусы Нипах, Чикунгунья и Японского энцефалита, а на Африканском континенте встречаются нейротропные вирусы, вызывающие лихорадку Рифт-Валли и лихорадку Западного Нила. Бактериальный энцефалит является в основном вторичным и развивается на фоне сепсиса или хронического инфекционного заболевания, например, туберкулеза		Ассоциирован с тератомой яичника – 58%, раком яичка и прочими солидными опухолями			Фебрильные приступы, возможно наследственная отягощенность по GEFS+ (генерализованная эпилепсия с точностью и задержка умственного развития)	
		В 64% случаев ассоциирован с тимомой, раком легких и раком груди		Примерно в четверти случаев ассоциирован с тимомой, раком легких и раком груди				



Продолжение таблицы 2

Критерии дифференциальной диагностики	Инфекционный энцефалит		Аутоиммунный энцефалит (в большинстве случаев заболевание является проявлением паранеопластического процесса)				Генетическое заболевание	
	вирусный энцефалит (преимущественно вызывается герпес-вирусами и трансмиссивными вирусами)	бактериальный энцефалит	Anti-NDMA энцефалит	Anti-AMPA энцефалит	Anti-GABA энцефалит	Синдром Дравэ (эпилептическая эпилепсия)	Синдром Хуттенлохера (митохондриальное заболевание)	
<p>FIRES</p> <p>За 1–14 дней до начала ЭС отмечается эпизод (причинный фактор варьирует). Постепенно появляются опережающие приступы, приступы с версией головы и глаз с последующим вовлечением конечностей. Частота приступов в течение нескольких суток лавинообразно нарастает</p>	<p>Характерно наличие инкубационного и неспецифического продромального периода. Неврологическая/психиатрическая симптоматика нарастает на клиническую картину инфекционного заболевания. Судорожные приступы проявляются уже в стадии инфекционного поражения головного мозга. Возможен очаговый неврологический дефицит</p>	<p>У 70% в продромальном периоде – лихорадка, головная боль, тошнота и рвота, диарея, гриппоподобный синдром в среднем за 2 недели до дебюта неврологических проявлений. В этот период отмечаются поведенческие нарушения, психозы, галлюцинации, паранойя, нарушение памяти и речи. Двигательные нарушения: орофациальная дискинезия, хореоатетоз и дистония. В ряде случаев: мутизм, кататония, угнетение сознания и автономная вегетативная дисрегуляция</p>	<p>Подострое начало в виде снижения памяти, психоза, нарушения моторики и расстройств сна. Со временем присоединяются фокальные моторные приступы</p>	<p>Подострое начало в виде прогрессирующих когнитивных и поведенческих нарушений (недели/месяцы), в ряде случаев присутствуют парезы, дистония, хорей и атаксия</p>	<p>Дебют на первом году жизни на фоне лихорадки</p>	<p>Рефрактерный ЭС развивается у пациента с прогрессирующей печеночной недостаточностью, ФРЭ и когнитивными нарушениями</p>		

Продолжение таблицы 2

Критерии дифференциальной диагностики	Инфекционный энцефалит		Аутоиммунный энцефалит (в большинстве случаев заболевание является проявлением парaneoопластического процесса)				Генетическое заболевание	
	вирусный энцефалит (преимущественно вызывается герпес-вирусами и трансмиссивными вирусами)	бактериальный энцефалит	Anti-NDMA энцефалит	Anti-AMPA энцефалит	Anti-GABA энцефалит	Синдром Дравэ (эпилептическая эпилепсия)	Синдром Альперса-Хуттенлохера (митохондриальное заболевание)	
FIRES								
ЭС в виде чередующихся оперкулярных, фокальных моторных приступов и БТКП с фокальным началом	Фокальные приступы (зона инициации зависит от сростка вируса к различным участкам головного мозга), развитие ЭС является неблагоприятным прогностическим признаком	Возможно обнаружение вируса в ликворе посредством ПЦР и антител класса М в крови серологическим методом. В крови и ликворе изменения, типичные для вирусного поражения. При необходимости возможно заражение животных с диагностической целью	Полиморфные фокальные судорожные приступы отмечаются у 16–34%, у некоторых пациентов они переходят в ЭС	ЭС в виде фокальных моторных приступов и БТКП с фокальным началом	ЭС в виде фокальных моторных приступов и БТКП с фокальным началом	ЭС в виде альтернирующих гемиконвульсивных приступов/БТКП	ЭС в виде полиморфных микло-ний	
Специфических изменений для данного синдрома не выявлено, возможные остаточные воспалительные изменения по данным ОАК и БХ крови, как следствия перенесенной инфекции	Возможно обнаружение вируса в ликворе посредством ПЦР и антител класса М в крови серологическим методом. В крови и ликворе изменения, типичные для вирусного поражения. При необходимости возможно заражение животных с диагностической целью	Возможно обнаружение вирусной культуры методом. В крови и ликворе изменения, типичные для вирусного поражения. При необходимости возможно заражение животных с диагностической целью	В ликворе обнаруживаются специфические Anti-NDMA-антитела. В ликворе плеоцитоз и олигоклональные полосы	В ликворе обнаруживаются специфические Anti-AMPA-антитела. В ликворе плеоцитоз и олигоклональные полосы	В ликворе обнаруживаются специфические Anti-GABA-антитела. В ликворе плеоцитоз и олигоклональные полосы	Специфических изменений для данного синдрома не выявлено	В ликворе повышен уровень белка и лактата. В крови повышен уровень лактата и печеночных трансаминаз	



Продолжение таблицы 2

Критерии дифференциальной диагностики	FIRES	Инфекционный энцефалит		Аутоиммунный энцефалит (в большинстве случаев заболевание является проявлением паранеопластического процесса)				Генетическое заболевание	
		вирусный энцефалит (преимущественно вызывается герпес-вирусами и трансмиссивными вирусами)	бактериальный энцефалит	Anti-NDMA энцефалит	Anti-AMPA энцефалит	Anti-GABAА энцефалит	Синдром Дравэ (эпилептическая энцефалопатия)	Синдром Альперса-Хуттенлохера (митохондриальное заболевание)	Синдром Дравэ (эпилептическая энцефалопатия)
Данные МРТ	В начальном периоде ЭС структурных изменений не обнаруживается. Затяжной ЭС приводит к изменениям в височных долях ГМ, в особенности в области гиппокампа	Ассиметричное поражение тканей головного мозга		В 50% случаев участки гиперинтенсивного сигнала в режимах FLAIR и T2 в гиппокампе, коре полушарий или мозжечка, лобно-базальной и островковой областях, базальных ганглиях и стволе	На МРТ в режимах FLAIR и T2 гиперинтенсивный сигнал с височных долей	На МРТ в режимах FLAIR и T2 мультифокальное поражение головного мозга	В большинстве случаев нормальное строение головного мозга	Быстро нарастающая генерализованная атрофия головного мозга	
Данные ЭЭГ	Эпилептическая активность регистрируется из височных и лобно-височных отделений, возможны и генерализованные разряды	Неспецифическая эпилептиформная активность, зона инициации приступа зависит от локализации очага воспаления в головном мозге		У 30% на ЭЭГ особый паттерн, «экстремальные дельта щетки» – бета/дельта комплексы наподобие ЭЭГ у новорожденных. «Экстремальные дельта щетки» вовлекают симметрично весь мозг. У 60% на ЭЭГ регистрируются эпилептические разряды	Фокальная эпилептическая активность с тенденцией к генерализации	Фокальная эпилептическая активность с тенденцией к генерализации	Мультифокальные комплексы, острая – медленная волна в задних отделах	Пиковая активность билатерально, преимущественно в задних отделах	

Окончание таблицы 2

Критерии дифференциальной диагностики	FIRES	Инфекционный энцефалит		Аутоиммунный энцефалит (в большинстве случаев заболевание является проявлением паранеопластического процесса)			Генетическое заболевание	
		вирусный энцефалит (преимущественно вызывается герпес-вирусами и трансмиссивными вирусами)	бактериальный энцефалит	Anti-NDMA энцефалит	Anti-AMPA энцефалит	Anti-GABA энцефалит	Синдром Дравэ (эпилептическая энцефалопатия)	Синдром Альперса-Хуттенлохера (митохондриальное заболевание)
Генетический анализ	Мутация гена IL1RN, кодирующего противовоспалительный цитокин ИЛ-1РА (естественный антагонист возбуждающего цитокина ИЛ-1β)	-	-	-	Мутация гена SCN1A, кодирующего альфа1-субъединицу натриевых каналов	Мутация гена POG1, кодирующего каталитическую субъединицу гамма полимеразы (фермента, необходимого для репликации митохондриальной ДНК)	Лечения не существует, рефрактерный ЭС приводит к смерти пациента. Препараты вальпроевой кислоты приводят к катастрофическому ухудшению функции печени	
Наиболее эффективное лечение	Кетогенная диета, каннабидиол, фенобарбитал и мидазолам	Наилучший результат достигается при назначении этиотропной терапии, направленной на эрадикацию инфекционного агента: противовирусные, антибиотики и т.д.	Поиск и лечение онкологического заболевания, ставшего причиной аутоиммунного поражения нервной системы – ключ к успешному разрешению аутоиммунного энцефалита. + Классическая терапия аутоиммунного заболевания: ГКС, ВВИГ, плазмаферез, цитостатики и моноклональные антитела. + ПЭС: леветирacetам, барбитураты	Кетогенная диета, препараты вальпроевой кислоты, клобазам	Кетогенная диета, препараты вальпроевой кислоты, клобазам	Кетогенная диета, препараты вальпроевой кислоты, клобазам	Кетогенная диета, препараты вальпроевой кислоты, клобазам	



Заболевание лучше предотвратить, чем потом лечить.

Гиппократ

Собственный опыт применения кетогенной диеты для купирования рефрактерного эпилептического статуса, обусловленного FIRES

В данное время под нашим наблюдением находится пациентка, которой диагноз FIRES был выставлен в период рефрактерного ЭС. Впервые в Республике Беларусь была применена КД для купирования рефрактерного ЭС. Пациентка – девочка в возрасте семи лет и трех месяцев, без отягощенной наследственности по эпилепсии; анамнез рождения, развития, жизни, а также неврологический статус были без особенностей. Пациентка в течение трех дней переносила инфекцию неустановленной этиологии, сопровождающуюся лихорадкой до 39 °С. В течение нескольких дней после прекращения лихорадки и нормализации общесоматического статуса родители пациентки отметили появление редких оперкулярных и альтернирующих приступов с версией головы и глаз. Учитывая наличие в анамнезе лихорадочной реакции, пациентка была госпитализирована с подозрением на инфекционный менингоэнцефалит. Была начата противовирусная и антибактериальная терапия. С противосудорожной целью начат прием вальпроата натрия. В этот период девочка была без сознания, что расценивалось как проявление нейротоксикоза, обусловленного тяжелым инфекционным заболеванием. Кроме вышеописанных приступов появились альтернирующие фокальные моторные гемиконвульсивные приступы. С учетом отрицательных результатов вирусологического и бактериологического исследования крови и ликвора, а также отсутствия воспалительных изменений в крови и ликворе клиническая картина заболевания была трактована в концепции аутоиммунного энцефалита. Было начато соответствующее лечение: пульс-терапия глюкокортикостероидами и внутривенным иммуноглобулином. При проведении МРТ-исследования в этот период данных об очаговом поражении головного мозга не было. В течение девяти дней от дебюта приступов развился ЭС, потребовавший внутривенной титрации тиопентала натрия и перевода пациентки на искусственную вентиляцию легких. К лечению были добавлены фенобарбитал и леветирацетам. Получены отрицательные результаты исследований, направленных на поиск паранеопластического или аутоиммунного поражения ЦНС. Через три дня от начала ЭС и медикаментозной комы попытка прекратить введение тиопентала натрия, несмотря на прием трех ПЭС, оказалась unsuccessful – в течение нескольких часов возобновился ЭС. Вышеописанная отрицательная динамика была отражена и на иктальной ЭЭГ (рис. 2 и 3).

На шестые сутки от начала рефрактерного ЭС на основе анамнеза жизни и заболевания, данных лабораторных и инструментальных исследований, результатов проведенного лечения и клинической картины врачебным консилиумом был выставлен диагноз – эпилептический синдром, индуцированный фебрильной инфекцией (FIRES). Учитывая неэффективность проводимой медикаментозной терапии и международный опыт лечения FIRES, было принято решение о применении с противосудорожной целью КД 4:1. Кетогенный рацион был рассчитан

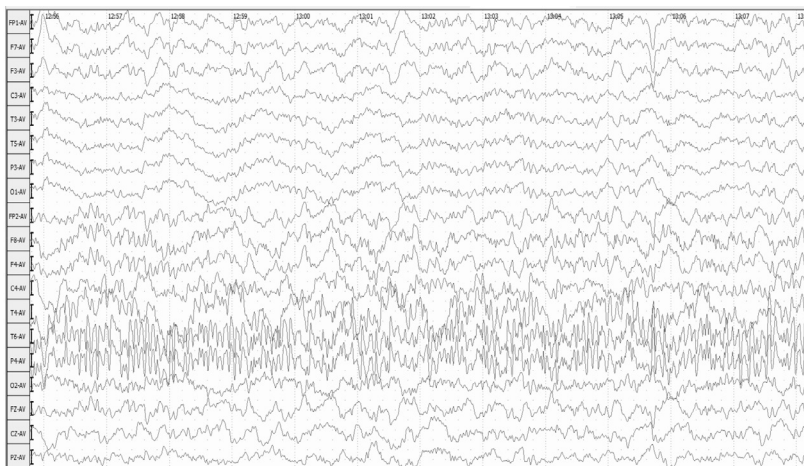


Рис. 2: ЭЭГ-паттерн фокального приступа в виде полиспайков, спайк-волновых комплексов, исходящих из задневисочно-теменных отделов правого полушария ГМ

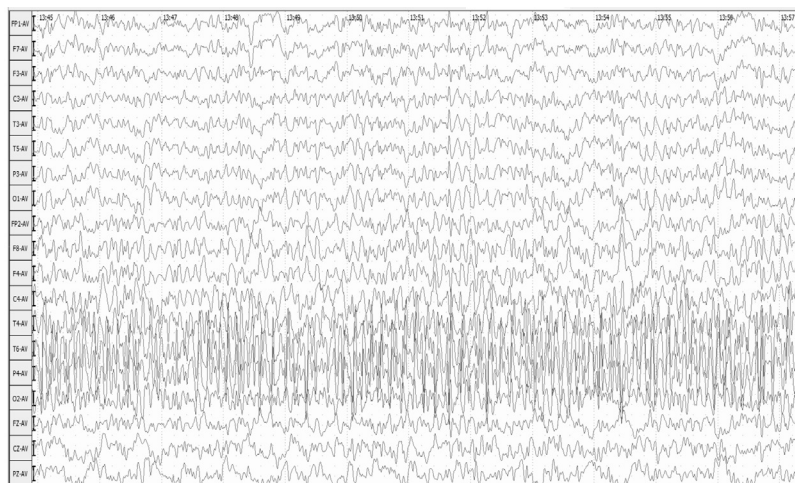


Рис. 3: ЭЭГ паттерн фокального приступа (продолжение): распространение эпилептиформной активности на правую средневисочную область

с учетом возрастных потребностей в энергии и нутриентах. Поскольку пациентка находилась в медикаментозной коме, питание осуществлялось через назогастральный зонд. Как и в большинстве случаев купирования ЭС при FIRES КД представляла из себя "hand made" рацион, созданный из обычных продуктов отечественного производства: сметаны высокой жирности и готовых монокомпонентных овощных пюре для детского питания. Сметана выступила в качестве основного источника жиров и белков в рационе, а овощные пюре из кабачка, белокочанной капусты и брокколи обеспечили стабильное поступление углеводов



с низким гликемическим индексом. Для стабильной выработки кетоновых тел и предупреждения развития гипогликемии весь рацион был разделен на четыре одинаковых по своей пищевой и энергетической составляющей приема пищи. Полученная «сметанно-овощная смесь» разводилась необходимым количеством чистой питьевой воды с учетом суточной потребности в жидкости. Для облегчения переваривания абсолютно новой по соотношению нутриентов пищи и предотвращения диспепсических расстройств применялось лекарственное средство, содержащее панкреатические ферменты. В силу возраста пациентки и тяжести основного заболевания «голодная пауза» перед началом КД не применялась. Контроль уровней кетонемии и гликемии осуществлялся при помощи специального лабораторного глюкометра со встроенной функцией измерения содержания кетоновых тел в крови. Уровни кетонемии и гликемии определялись в капиллярной крови перед приемом пищи: содержание глюкозы в крови измерялось четыре раза в сутки, а содержание кетоновых тел два раза в сутки (утром и вечером). Целевой противосудорожный уровень кетонемии составляет 2–6 ммоль/л, оптимальный уровень гликемии 3,3–5,5 ммоль/л. Результаты измерения заносились в специальный дневник.

Далее приводится динамика состояния пациентки от начала КД в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации до выписки из детского неврологического отделения. В течение 12 часов от начала приема КД был достигнут необходимый уровень кетоза – 3,4 ммоль/л, уровень гликемии в течение всего дня был в норме: 4,8; 4,7; 5,4; 4,6 ммоль/л. На вторые сутки было прекращено введение тиопентала натрия, судорожные приступы не возобновлялись, рефрактерный ЭС купирован. Пациентка находилась в оглушенном состоянии, в конечностях отмечались минимальные нецеленаправленные движения, не сопровождающиеся эпилептиформной активностью на ЭЭГ. На четвертые сутки от начала КД пациентка была переведена из отделения реанимации в детское неврологическое отделение. В течение последующей недели постепенно восстановился акт глотания и жевания, был удален назогастральный зонд. Пациентка продолжила четырехразовое кетогенное питание *per os*, что позволило разнообразить рацион, основу которого составили мясные и молочные продукты, овощи, различные масла и орехи. В дальнейшем, в силу расширения режима двигательной активности и возросших потребностей в энергии, а также для улучшения приверженности лечению, применялась КД 3:1. На фоне лечения постепенно восстановилась речь и нормализовалось поведение. Со слов родителей пациентки, девочка практически полностью вернулась к своему состоянию до развития болезни. Приступы судорог не возобновлялись, положительные изменения в клинической картине подтверждались результатами ЭЭГ в динамике (рис. 4 и 5).

На двадцатые сутки от начал КД пациентка была выписана домой. В данное время срок наблюдения за пациенткой составляет шесть месяцев. Пациентка продолжает получать КД 3:1 и обучается по общеобразовательной школьной программе (на дому), отмечена быстрая истощаемость внимания и эмоциональная лабильность, что объясняется поражением лимбической системы у пациентов с FRES. Эпилептических приступов не наблюдается, на ЭЭГ – стойкая положительная динамика (рис. 6).



Рис. 4. ЭЭГ на 20-е сутки прекращения ЭС: выраженное замедление основной активности фоновой ЭЭГ. Частота основного ритма 3,5–4 Гц



Рис. 5. ЭЭГ на 20-е сутки прекращения ЭС: периодическое региональное замедление корковой ритмики в правых задневисочно-теменных отведениях правого полушария ГМ

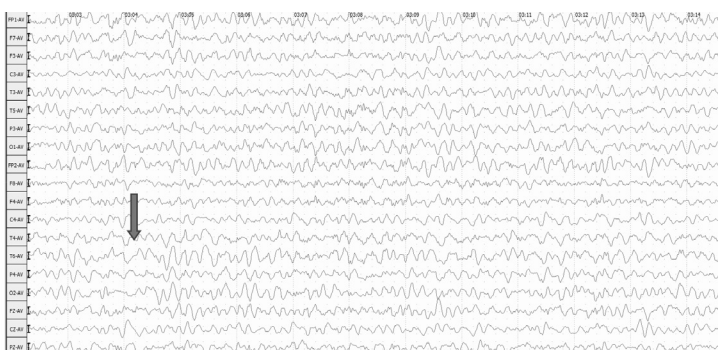


Рис. 6. ЭЭГ через 3 месяца от купирования ЭС: диффузное замедление корковой ритмики. Частота основного ритма 6,25–6,5 Гц. Периодическое замедление в правой задневисочно-теменной области. По сравнению с предыдущей ЭЭГ – увеличение частоты основного ритма



Данные общеклинических лабораторных анализов (ОАК, ОАМ, БХ крови) в норме, уровни гликемии и кетонемии соответствуют международным рекомендациям. С момента начала КД в условиях отделения реанимации коррекция схемы медикаментозного лечения в плане повышения или понижения дозы фенобарбитала, леветирацетама и вальпроата натрия не производилась.

Данный, все еще редкий для мировой практики случай не только свидетельствует о высокой эффективности КД в период ЭС при FIRES, но и демонстрирует важность своевременной диагностики FIRES, т.к. правильный диагноз – это ключ к наилучшему лечению. Нейтрализуя лежащее в основе патогенеза острой фазы FIRES проэпилептогенное действие ИЛ-1 β , КД позволяет быстро купировать рефрактерный ЭС и тем самым предотвратить катастрофические последствия в виде некурабельной эпилепсии, тяжелых когнитивных и поведенческих нарушений.

*Для лечения самых сильных и опасных болезней
нужны и самые сильные средства.*

Гиппократ

Собственный опыт применения кетогенной диеты для лечения фармакорезистентной эпилепсии в хронической фазе FIRES

Под нашим наблюдением находится пациент, которому диагноз FIRES был выставлен уже в хронической стадии на основе данных анамнеза и клинической картины заболевания. Пациент – юноша в возрасте 15 лет и 10 месяцев, дебют FIRES в возрасте 11 лет и 2 месяцев на фоне гастроэнтерита неустановленной этиологии. В течение четырех суток от начала лихорадки у пациента развился билатеральный тонико-клонический приступ со статусным течением, потребовавший применения медикаментозной комы и ИВЛ. В условиях отделения реанимации пациент получал терапию, направленную как на элиминацию потенциального инфекционного агента (ацикловир, цефтриаксон, меропенем), так и на борьбу с вероятным аутоиммунным энцефалитом (дексаметазон и ВВИГ). В период ЭС нейровизуализация головного мозга не выявила какого-либо структурного дефекта. Суммарная длительность тиопенталовой комы составила 21 день, были предприняты три неудачные попытки прекращения медикаментозной комы – возобновлялись альтернирующие фокальные моторные приступы с вовлечением мускулатуры лица и конечностей, с переходом в билатеральные тонико-клонические приступы. В период ЭС с противосудорожной целью применялись вальпроат натрия, карбамазепин, топирамат и бензонал. Назначение сочетанной терапии из топирамата и бензонала позволило достичь контроля над припадками и прекратить введение тиопентала. После прекращения рефрактерного ЭС у пациента отмечались бульбарные нарушения, спастический тетрапарез и выраженный когнитивный дефицит. В течение года пациент восстановил моторные навыки, по-прежнему отмечались поведенческие и когнитивные нарушения (полностью утрачена речь, невозможно самообслуживание на бытовом уровне). В международной научной медицинской литературе приводятся данные о типичных изменениях в тканях головного мозга у большинства пациентов в

хронической стадии FIRES: гиппокампальный склероз, реже – атрофия лобных и теменных долей или всего головного мозга [6]. У пациента, по данным МРТ головного мозга, отмечены нарастающие в динамике диффузные атрофические изменения, максимально выраженные в височной области (рис. 7–9).

В течение первого года после прекращения ЭС постепенно стал ускользать терапевтический эффект от приема топирамата и бензонала – возобновились частые билатеральные тонико-клонические приступы с тенденцией к статусному течению. Введение в терапию нового ПЭС улучшало течение заболевания на короткий промежуток – на несколько недель снижалась частота и интенсивность приступов, затем наступало ухудшение. На амбулаторном этапе лечения применялись ламотриджин, леветирацетам и перампанел. Наилучший эффект был достигнут при комбинированной терапии 4хПЭС: топирамат, бензонал, ламотриджин и перампанел. Попытка снизить дозу одного из вышеперечисленных ПЭС приводила к значительному ухудшению и развитию

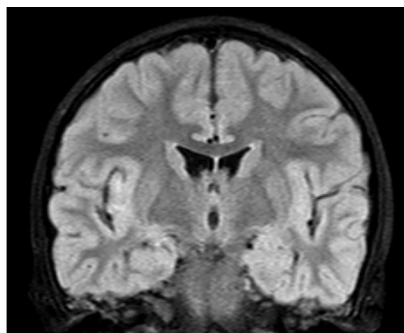


Рис. 7. МРТ через 1 месяц от начала заболевания: структура головного мозга без изменений

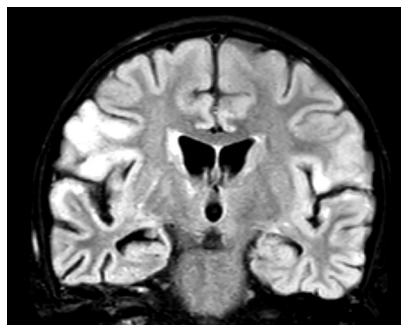


Рис. 8. МРТ через 4 месяца от начала заболевания: атрофические изменения в височных долях головного мозга

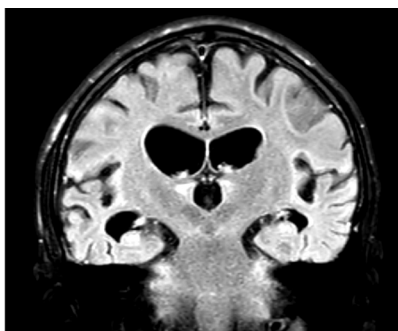


Рис. 9. МРТ через 3 года от начала заболевания: атрофия головного мозга, максимально выраженная в височных долях



судорожного статуса (ПЭС применялись в максимально возможных возрастных дозировках). КД начата в возрасте 14 лет и 3 месяцев (3 года и 1 месяц от дебюта FIRES) в силу неэффективности классической медикаментозной терапии: согласно дневникам приступов, на фоне приема 4хПЭС, у пациента были частые ежедневные билатеральные тонико-клонические приступы (около 250–300 в месяц), примерно раз в месяц была потребность в введении диазепама. В течение года пациент получал классическую КД 3:1. На фоне КД достигнуто улучшение: за первый квартал процент снижения частоты приступов составил 71,5%, за второй – 38,8%, за третий и четвертый квартал применения КД – 69% и 75,1% соответственно (в сравнении с данными за квартал до начала КД). Попытка снижения дозировки ПЭС во втором квартале лечения привела к ухудшению течения эпилепсии, вследствие чего пациент вернулся к изначальной схеме фармакотерапии. Стоит отметить, что снизилась не только частота эпилептических пароксизмов, но и их интенсивность и продолжительность. Через год применения КД, учитывая международный опыт диетотерапии медикаментозно-резистентных эпилептических энцефалопатий у детей, хорошую приверженность лечению, а также хорошую переносимость КД, было принято решение о применении КД 4:1 с целью усиления противосудорожного эффекта. Постепенный переход на кетогенный рацион 4:1 усилил терапевтическое действие диетотерапии, уровень снижения судорожных приступов за пятый и шестой кварталы составил 80% и 83,5% соответственно (рис. 10).

Во избежание получения ложноположительного эффекта за весь период от начала КД коррекция схемы медикаментозного лечения, в плане повышения дозы одного из ПЭС или введения в терапию нового ПЭС, не производилась. Общее улучшение контроля за припадками нашло свое отражение и в снижении частоты ЭС: за первый, четвертый, пятый и шестой кварталы лечения не отмечено ЭС, за второй и третий произошел один ЭС, вышеуказанная динамика отражена на рис. 11.



Рис. 10. Динамика частоты судорожных приступов на фоне кетогенной диеты

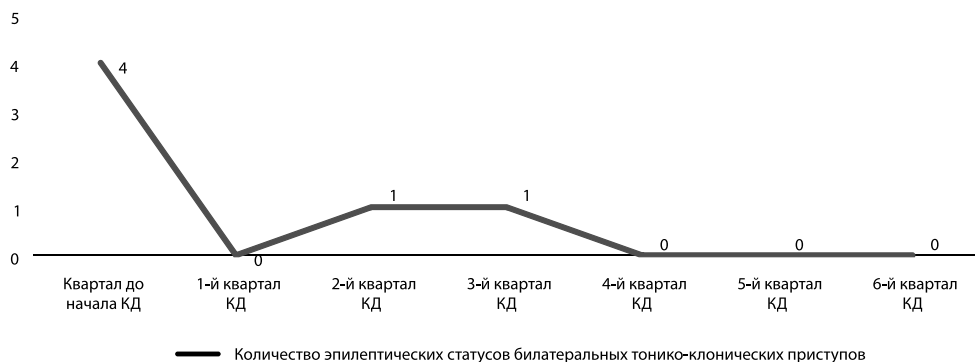


Рис. 11. Динамика частоты эпилептических статусов на фоне кетогенной диеты

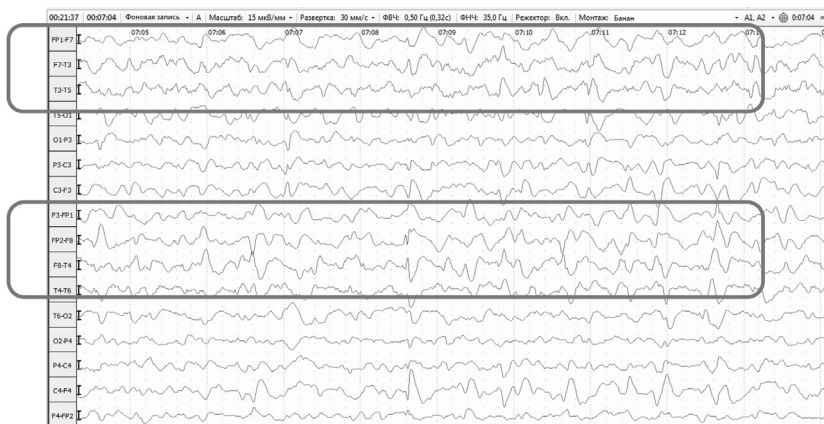


Рис. 12. Данные ЭЭГ до начала КД, запись на фоне приема четырех ПЭС

До начала КД, по данным ЭЭГ, у пациента обнаруживалось замедление основной активности, уровня дельта- и тета-диапазона, неоднократно регистрировались мультирегиональные спайки и острые волны, преимущественно лобно-височной области с двух сторон (рис. 12).

На ЭЭГ, полученной через год применения КД 3:1, отмечается положительная динамика в сравнении с предыдущим исследованием, отображенная на рис. 13–14.

В ходе лечения родители пациента отметили взаимосвязь между частотой приступов и психоэмоциональным состоянием мальчика. На фоне стабильного снижения частоты эпилептических приступов пациент заново приобрел некоторые простые навыки, необходимые в повседневной жизни: вновь научился самостоятельно есть с помощью ложки, может раздеться, улучшился «навык опрятности». Нормализовался ритм сна и бодрствования, улучшилась концентрация внимания, снизилась эмоциональная лабильность.

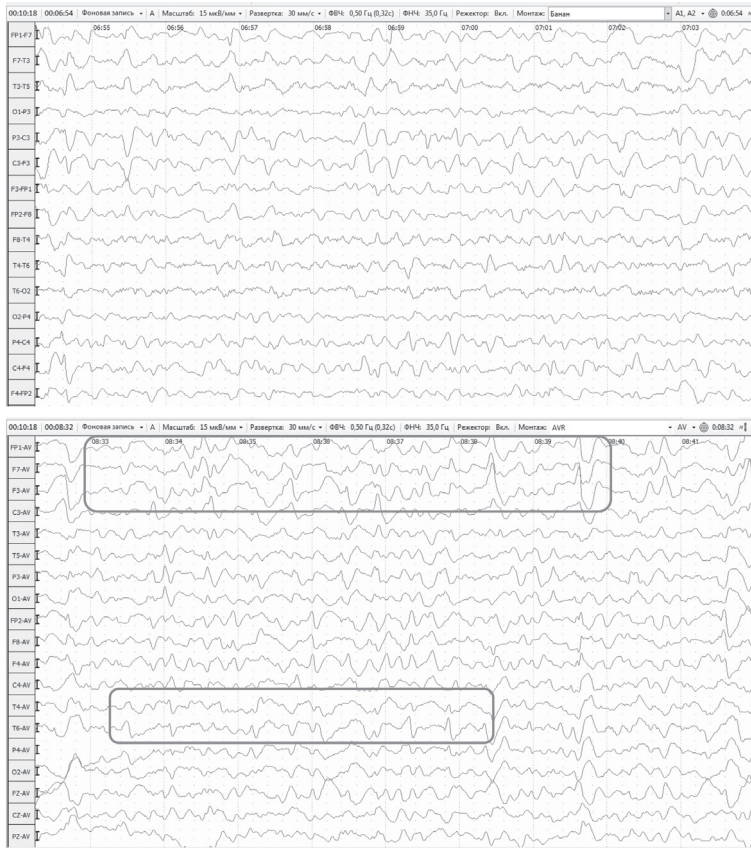


Рис. 13–14. На ЭЭГ определяется снижение уровня эпилептиформной активности, максимально представленной в левой лобной и правой височной областях головного мозга, отмечается частичное увеличение основной активности

КД подразумевает регулярный мониторинг уровней гликемии и кетонемии: постоянный и ежедневный в период инициации КД и последующих первых недель (во избежание гипогликемии и гиперкетонемии) и более редкий при достижении стабильной динамики показателей гликемии и кетонемии. Как и следовало ожидать, постепенный переход с КД 3:1 на КД 4:1 усилил процесс кетогенеза, средний уровень гликемии имеет тенденцию к снижению, но не выходит за пределы диапазона допустимых норм, что отображено на рис. 15.

Вышеуказанное положительное влияние КД на течение эпилепсии, а также на когнитивный и эмоциональный статус пациента непосредственно улучшило качество жизни (КЖ) как самого пациента, так и его семьи. Для оценки КЖ использовался стандартный опросник QUOLCE, включающий в себя 16 шкал, позволяющих рассчитать суммарный показатель КЖ, где минимальным значением является 0, а максимальным 100 баллов. Родители пациента заполняли опросник QUOLCE до начала

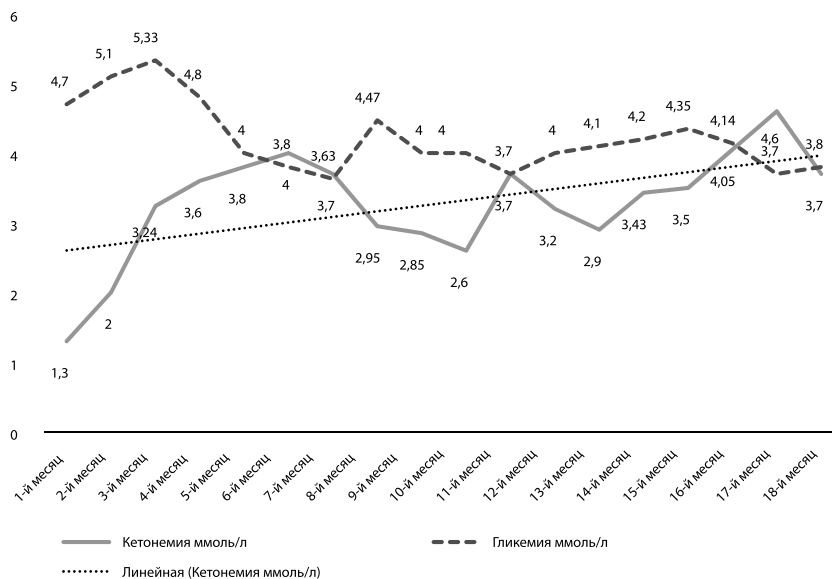


Рис. 15. Динамика среднемесячных уровней кетонемии и гликемии на фоне кетогенной диеты

лечения и каждые последующие 6 месяцев. Были получены следующие результаты суммарного показателя КЖ: 26,7 до начала КД, 35,17, 40,38 и 44,1 через 6, 12 и 18 месяцев от начала диетотерапии соответственно. За весь период диетотерапии у пациента не возникло ситуаций, связанных с КД, потребовавших дополнительного медицинского вмешательства или прекращения КД.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современное теоретически и экспериментально обоснованное представление FIRES как иммунологически опосредованного заболевания позволяет аргументировать патогенетическое применение КД для лечения эпилепсии у пациентов с FIRES. Благодаря своему многовекторному противосудорожному действию и уникальному противовоспалительному эффекту КД зарекомендовала себя как высокоэффективный немедикаментозный метод лечения данной разрушительной эпилептической энцефалопатии, позволяющий добиться положительного результата даже в случаях, когда бессильна классическая медикаментозная терапия. Первое в Республике Беларусь применение КД у пациента, находившегося в состоянии рефрактерного ЭС, позволило купировать рефрактерный ЭС и предотвратить катастрофические последствия, обусловленные длительным ЭС и медикаментозной комой. Применение КД у юноши, страдающего ФРЭ в хронической стадии FIRES, не только значительно снизило частоту и интенсивность судорожных приступов и ЭС, но и улучшило психоэмоциональное состояние, что нашло свое отражение в улучшении качества жизни пациента. Дальнейшая разработка и внедрение КД для лечения ФРЭ в детском возрасте в Республике Беларусь позволит значительно улучшить оказание медицинской помощи данной группе пациентов.



■ ЛИТЕРАТУРА

1. Van Baalen A., Vezzani A., Häusler M., Kluger G. (2017) Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome: Clinical Review and Hypotheses of Epileptogenesis. *Neuropediatrics*, vol. 48 (1), pp. 5–18.
2. Shalkevich L., Lvova O., Kudlach A., Komir V. (2014) Specific features and pattern of febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) in children [Osobennosti i harakter techeniya u detej sindroma ehpilepsii, inducirovannogo febril'noj infekciej (FIRES)]. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*, vol. 4, pp. 65–71.
3. Hirsch L. et al (2018) Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia*, vol. 59(4), pp. 739–744.
4. Riazzi K., Galic M., Pittman Q. (2010) Contributions of peripheral inflammation to seizure susceptibility: Cytokines and brain excitability. *Epilepsy Research*, vol. 89, pp. 34–42.
5. Likhachev S., Zaitsev I., Kulikova S., Belaja S., Kozyreva I. (2018) Immunological concept of etiopathogenesis of febrile infection-related epileptic syndrome (FIRES) as a key to pathogenetic application of ketogenic diet [Immunologicheskaya koncepciya ehtiopatogeneza ehpilepticheskogo sindroma, inducirovannogo febril'noj infekciej (FIRES), kak klyuch k patogeneticheskomu primeneniyu ketogennoj diety]. *Neurology and neurosurgery. Eastern Europe*, vol. 8, pp. 491–500.
6. Kramer U., Chi C., Lin K., Specchio N., Sahin M., Olson H., Nabbout R., Kluger G., Lin J., van Baalen A. (2011) Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome. A multicenter study on 77 children. *Epilepsia*, vol. 52(11), pp. 1956–1965.
7. Venkatesan A., Tunkel A., Bloch K. et al (2013) Case Definitions, Diagnostic Algorithms, and Priorities in Encephalitis: Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium. *Clinical Infectious Diseases*, vol. 57, pp. 1114–28.
8. Usha K., Chong T., Jayantee K. (2008) Viral encephalitis and epilepsy. *Epilepsia*, vol. 49, pp. 13–18.
9. Usha K., Jayantee K., Pradeep P. (2008) Status Epilepticus in Central Nervous System Infections: An Experience From a Developing Country. *The American Journal of Medicine*, vol. 121, 618–623.
10. Vezzani A., Fujinami-R., White S. et al (2016) Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathologica*, vol. 131, pp. 211–234.
11. Dutra L., Abrantes F., Toso F., Pedroso J. et al (2018) Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, vol. 76, pp. 41–49.
12. Russell C., Dale R., Mark P., Gorman M., Lim M. (2018) Autoimmune encephalitis in children: clinical phenomenology, therapeutics, and emerging challenges. *Current Opinion in Neurology*, vol. 30, pp. 334–344.
13. Connolly M. (2016) Dravet Syndrome: Diagnosis and Long-term Course. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, vol. 43, pp. 3–8.
14. Saneto R., Cohen B., Copeland W., Naviaux R. (2013) Alpers-Huttenlocher syndrome. *Pediatric Neurology*, vol. 48(3), pp. 167–78.

Поступила/Received: 06.02.2019

Контакты/Contacts: garikzaitcev@yandex.ru

От редакции: № 4, том 8, 2017. В статье «Применение интратектального баклофена в терапии спастичности» фамилии авторов следует расположить в следующем порядке: Лихачев С.А., Рушкевич Ю.Н., Терехов В.С., Алексеев В.В., Витковский Ф.А. Приносим свои извинения.