

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Шидловская Ольга Александровна
**Тактика лечения эпилепсий с продолженной спайк-волновой
активностью во сне**

14.01.11- нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Белоусова Елена Дмитриевна

Москва, 2019 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1 Определение и терминология синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне.....	14
1.2 Эпидемиология синдромов с CSWS.....	17
1.3 Этиология и патогенез синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне.....	18
1.4 Особенности течения синдромов с CSWS.....	19
1.5 Обоснование лечения синдромов CSWS.....	22
1.6 Антиэпилептическая терапия и другие способы лечения.....	24
1.7 Гормональная терапия.....	28
1.8 Механизм действия стероидов при синдромах с продолженной спайк-волновой активностью во сне.....	35
1.9 Переносимость гормональной терапии.....	37
1.10 Продолжительность гормональной терапии.....	40
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКИ ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1 Характеристика обследованных пациентов.....	42
2.2 Методы исследования.....	55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	59
3.1 Этиология синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне.....	58
3.2 Сравнительная эффективность различных антиэпилептических препаратов в лечении синдромов с CSWS.....	60

3.2.1 Эффективность перампанела в лечении синдромов с CSWS.....	63
3.3 Сравнительная эффективность различных схем применения метилпреднизолона у пациентов ретроспективной группы.....	67
3.4 Оценка эффективности метилпреднизолона у пациентов проспективной группы.....	73
3.5 Оценка эффективности дифференцированной гормональной терапии по показателю спайк-волнового индекса.....	79
3.6 Оценка эффективности дифференцированной гормональной терапии по показателям методики DP3.....	84
3.7 Восстановление моторных и психоречевых функций при применении метилпреднизолона.....	88
3.8 Переносимость терапии метилпреднизолоном.....	105
3.9 Отдаленные результаты терапии метилпреднизолоном.....	107
3.10 Сравнение эффективности метилпреднизолона в ретроспективной и проспективной группах.....	112
3.11 Сравнение клинико-экономической эффективности дифференцированной гормональной терапии метилпреднизолоном и антиэпилептической терапии при синдромах с CSWS.....	114
3.12 Предикторы эффективности гормональной терапии.....	120
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	125
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	142
ВЫВОДЫ.....	149
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	150
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	154
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	155

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Синдромы с продолженной спайк-волновой активностью во сне - группа возраст-зависимых эпилепсий, характеризующихся резкой активацией эпилептиформных разрядов во сне, различными типами эпилептических приступов и нейрокогнитивным регрессом. К синдромам с продолженной спайк-волновой активностью во сне (сокр. от англ. continuous spike and wave activity in sleep - CSWS) относят эпилептическую энцефалопатию с продолженной спайк-волновой активностью во сне, синдром Ландау-Клеффнера (ЛКС), синдром псевдо-Леннокса (атипичная фокальная эпилепсия детского возраста)[93]. Они составляют всего около 0,5% всех форм эпилепсии у детей, однако вносят существенный вклад в общий уровень детской неврологической инвалидизации. Следует учитывать, что когнитивный и поведенческий дефицит при данной патологии обусловлен не эпилептическими приступами (которых в 7 - 20% случаев может не наблюдаться), а существованием продолженной эпилептиформной активности на ЭЭГ [87]. Основным патогенетическим механизмом регресса развития предполагается нарушение созревания нейрональных сетей за счет персистенции этой патологической активности во сне [97]. Однако до настоящего момента не уточнено, насколько выраженной должна быть эпилептиформная активность, чтобы оказывать негативное влияние на развитие ребенка. Поэтому последнее время пересматриваются энцефалографические критерии диагностики синдрома продолженной спайк-волновой активности. Есть мнение, что даже эпилептиформная активность с индексом менее 50-70% во сне оказывает негативное воздействие на нервно-психическую деятельность у детей [9]. Целью лечения таких пациентов является как можно более раннее и быстрое снижение индекса эпилептиформной активности для коррекции когнитивных и поведенческих нарушений. Поэтому проблемы своевременной диагностики данной патологии, а также определения

прогностических факторов ее развития и разработка рациональной терапии находятся в центре внимания эпилептологов всего мира. По мере накопления знаний о течении этого состояния были предложены различные схемы лечения: использование только антиэпилептических препаратов (АЭП), сочетание АЭП и гормональной терапии, описаны отдельные случаи эффективности имплантации стимулятора блуждающего нерва, кетогенной диеты, хирургического лечения. Высокая эффективность гормональной терапии синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне признана во всем мире. Несмотря на это, стандартизированного подхода в гормональной терапии CSWS до настоящего времени не разработано. На сегодняшний день не существует клинических рекомендаций по выбору препарата, режиму дозирования, длительности терапии и тактике ведения пациентов. На небольших выборках показана эффективность применения некоторых кортикостероидов [41], [34], [99]. Главным недостатком всех ранее существующих исследований является отсутствие персонифицированного подхода. Учитывая стадийность развития клинической и энцефалографической картины CSWS, рекомендации по лечению должны строиться с учетом степени тяжести этого состояния. Такая тактика позволит избирательно подходить к выбору схемы лечения и тем самым повысить его эффективность, а также поможет избежать развития значимых побочных эффектов. Настоящее исследование направлено на разработку и внедрение ранее не применявшегося метода дифференцированной гормональной терапии с использованием метилпреднизолона, которая позволит избавить пациентов от эпилептических приступов, улучшить когнитивные функции и достигнуть уменьшения выраженности эпилептиформных разрядов на ЭЭГ. Все выше перечисленное уменьшает степень неврологической инвалидизации детского населения.

Степень разработанности темы исследования

Высокая актуальность темы дифференцированной гормональной терапии синдромов с CSWS контрастирует с низкой степенью ее научной разработанности. Не существует ни одного рандомизированного сравнительного исследования эффективности различных АЭП и различных кортикостероидов. На основании крупного ретроспективного мета-анализа известно лишь, что антиэпилептическая терапия в большей части случаев не позволяет добиться контроля приступов, подавления эпилептиформной активности, улучшения нейрокогнитивного развития пациентов. При этом использование гормонов дает возможность остановить процесс нейрокогнитивной деградации и избавить от приступов 70 - 80 % пациентов [81]. Такая высокая эффективность терапии при потенциально тяжелых по своему прогнозу формах эпилепсии привлекает внимание неврологов всего мира. Отсутствие стандартов выбора препарата, доз, длительности лечения, контроля эффективности и переносимости является основной преградой для внедрения данного передового метода повсеместно.

Одним из первых описаний применения гормональной терапии при синдромах с CSWS была публикация 1991г об эффективности раннего назначения АКТГ при синдроме Ландау-Клеффнера [75]. В дальнейшем в поисках наиболее эффективного метода лечения учеными разных стран были предложены варианты назначения гидрокортизона, дексаметазона, преднизолона, метилпреднизолона, натурального и синтетического АКТГ. Однако все они имели недостатки: или в виде плохой переносимости, или в чрезмерной дороговизне и недоступности такого лечения широкому кругу пациентов, или в организационной трудности терапии, которую при отдельных вариантах лечения приходилось проводить в стационаре в течение нескольких месяцев. Существенным ограничением ранее предложенных методов так же являлось отсутствие дифференцированного подхода при лечении пациентов с разной степенью тяжести заболевания.

Таким образом, на сегодняшний день подтверждена эффективность гормональной терапии эпилепсий с продолженной спайк-волновой активностью во сне. Данная терапия показана пациентам с наличием высокого индекса

продолженной эпилептической активности во сне в сочетании с нейрокогнитивным регрессом вне зависимости от наличия приступов. Нерешенным остается вопрос дифференцированного подхода к лечению пациентов с различными стадиями заболевания для получения максимальной эффективности при минимальных рисках возникновения нежелательных реакций.

Цель исследования - разработать тактику дифференцированной терапии метилпреднизолоном синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность применения антиэпилептической терапии для синдромов с CSWS.
2. Разработать алгоритм назначения антиэпилептической и дифференцированной гормональной терапии.
3. Провести анализ эффективности и безопасности дифференцированной гормональной терапии метилпреднизолоном.
4. Оценить восстановление моторных и психоречевых функций при применении метилпреднизолона у детей с CSWS.
5. Определить частоту рецидивирования после применения гормональной терапии.
6. Разработать тактику наблюдения пациентов с CSWS.

Научная новизна

Впервые в мире предложена дифференцированная тактика лечения синдромов с CSWS с применением метилпреднизолона. Пациенты со второй стадией заболевания должны получать повторные курсы пульс-терапии метилпреднизолона 1 раз в месяц на протяжении 6 месяцев, а пациентам с третьей стадией заболевания после однократного курса пульс-терапии назначается метилпреднизолон перорально на 6 месяцев.

Впервые в отечественной практике описана сравнительная эффективность и переносимость двух схем применения метилпреднизолона. Были

продемонстрированы преимущества по эффективности в отношении подавления эпилептических приступов схемы с комбинированным использованием пульс-терапии и таблетированного метилпреднизолона по сравнению с повторными курсами пульс-терапии (82% против 78%), а также превосходство комбинированной схемы в отношении влияния на индекс эпилептиформной активности (63% пациентов с улучшением ЭЭГ против 53% соответственно). Доказана лучшая переносимость инфузионной пульс-терапии по отношению к комбинированной схеме (9% против 43% побочных эффектов).

Впервые в мире описана эффективность применения перампанела в лечении синдромов с CSWS.

Впервые описано сочетание нейродегенеративных заболеваний (туберозный склероз, нейрональный цероидный липофусциноз 2 типа), а также прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна с CSWS.

Изучены прогностические факторы (длительность заболевания, этиология, значение спайк-волнового индекса, распространенность и частотные характеристики эпилептиформных разрядов) эффективности лечения эпилептических синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне.

Теоретическая и практическая значимость

1. Пациентам старше 2-х лет с задержкой и/или регрессом психоречевого развития и эпилептиформной активностью, выявленной на рутинной электроэнцефалографии необходимо проведение видео-ЭЭГ мониторинга сна с подсчетом спайк-волнового индекса.

2. Оптимальной комбинацией противосудорожных препаратов у пациентов без регресса развития является сочетание вальпроатов с этосуксимидом. При недостаточном эффекте возможно подключение бензодиазепинов.

3. Разработан и внедрен в практику безопасный, клинически и экономически более эффективный, нежели ранее существующие, метод лечения фармакорезистентных синдромов с CSWS с применением дифференцированной терапии метилпреднизолоном.

4. Разработана тактика диспансерного наблюдения и дальнейшего ведения пациентов, получивших гормональную терапию.

5. Подготовлены клинические рекомендации по лечению синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Эффективность применяемой на настоящий момент антиэпилептической терапии в отношении снижения частоты приступов не превышает - 48%, в отношении частоты снижения спайк-волнового индекса – 33%.

2. Пациентам с синдромами с CSWS показана дифференцированная гормональная терапия метилпреднизолоном: при отсутствии регресса развития (на 2 стадии заболевания) использование повторных пятидневных курсов пульс-терапии дозами 25-30 мг/кг/сут. 1 раз в месяц на протяжении не менее 6 месяцев; при наличии регресса развития (на 3 стадии заболевания) использование однократного пятидневного курса пульс-терапии дозами 25-30 мг/кг/сут., после которого назначается пероральный прием метилпреднизолона в дозе 1,5 мг/кг/сут. со снижением дозы и общей длительностью курса не менее 6 месяцев.

3. Дифференцированная гормональная терапия является наиболее эффективным методом лечения синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне, ее эффективность в отношении подавления эпилептических приступов оставляет 87%, в отношении снижения индекса эпилептиформной активности - 63%, в отношении улучшения нейрокогнитивного развития - 79%.

4. Гормональная терапия не влияет на повышение частоты развития побочных эффектов по сравнению с АЭП терапией у пациентов с CSWS: 51% против 36% ($p=0,141$) соответственно. Большинство побочных эффектов имеют легкую или среднюю степень тяжести и не являются поводом для отмены лечения.

5. Применение гормональной терапии метилпреднизолоном связано с относительно низкой частотой рецидивирования через год от начала лечения - 14%.

Степень достоверности результатов исследования

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов прикладных программ "Statistica 10.0". При распределении данных с отклонением от нормального, средние значения индекса эпилептиформной активности и средние значения оценок по шкале DP3 до и после лечения в проспективной группе, анализировались с использованием теста Вилкоксона. Достоверность полученных различий среднего индекса эпилептической активности до лечения и после лечения между группами сравнения оценивали с использованием t-критерия Стьюдента для зависимых выборок: t-критерий использовался также для сравнения среднего возраста пациентов и среднего значения койко-дней для двух групп. Для определения статистической разницы в длительности заболевания у пациентов ответивших на терапию и резистентных был использован U-критерий Манна-Уитни. Анализ эффективности, переносимости и результативности лечения в двух группах, а также определение влияния терапии на подавление эпилептиформной активности в зависимости от этиологии проводился с применением теста хи-квадрат (χ^2). Большая резистентность к терапии у пациентов со структурным поражением головного мозга доказана через коэффициент ассоциации (ϕ). Сравнение средних значений индекса эпилептиформной активности у пациентов с различной чувствительностью к гормональной терапии осуществлено посредством t-критерия для несвязанных выборок. Статистически значимым считался p-уровень менее 0,05.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты проведенного исследования внедрены в практическую деятельность отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова и психоневрологического отделения Российской детской клинической больницы.

Методология и методы исследования

Тип исследования - ретроспективно-проспективное, открытое, наблюдательное, контролируемое, когортное. Объект исследования - пациенты в возрасте от 2 до 12 лет с синдромами с продолженной спайк-волновой активностью во сне. Предмет исследования - данные ЭЭГ мониторинга сна, оценка частоты приступов, результаты тестирования по шкале DP3 (сокращ. от англ. Developmental Profile 3), данные неврологического осмотра. Методы исследования: анамнестический, клинико-генеалогический, инструментальный, статистический.

Апробация результатов

Диссертация апробирована на совместном заседании кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ректор проф., д.м.н. Лукьянов С.А., зав. кафедры проф. д.м.н. Заваденко Н.Н. (протокол №5 от 29.01.2019г.), отдела психоневрологии и эпилептологии ОСП "Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева", сотрудников психоневрологических отделений №1 и №2 ОСП Российская детская клиническая больница.

Основные положения диссертации изложены на V Юбилейном Балтийском конгрессе по детской неврологии 8-10 июня 2015 г., на I Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы когнитивной неврологии, психиатрии и психотерапии» 05.12.2015 г., на XXIII Российском Национальном Конгрессе "Человек и лекарство" 12.04.2016 г., на XII Международной (XXI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых 16.03.2017 г., на городской открытой конференции «Дорожные карты и пути решения - подготовка кадров для психолого-педагогической и медико-социальной помощи лицам с расстройствами аутистического спектра» в г. Сочи 26.05.2017 г., на XVI Российском Конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» 25.10.2017г., на Научно-практическом

сообществе эпилептологов России 29.03.2018г. в Москве, на VIII Международном Форуме "Эпилепсия и пароксизмальные состояния" в г. Сочи 30.10.2017г., на мастер-классе "Современные возможности повышения уровня ремиссии при лечении эпилепсии» г. Астана (Казахстан) 01.02.2018г., на мастер-классе по эпилептологии г. Актобе (Казахстан) 14.05.2018 г., на XIII европейском конгрессе по эпилептологии в г. Вена (Австрия) 27.08.2018г., на Российской конференции с международным участием "Инновации в эпилептологии IX+" в Москве 09.11.2018.

На XVII Российском Конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» 23-25 октября 2018 года работа награждена премией В.М. Таболина за научные достижения в области педиатрии.

Работа выполнена в отделе психоневрологии и эпилептологии (руководитель отдела – доктор медицинских наук, профессор Белоусова Е.Д.) Обособленного структурного подразделения – Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (и.о. директора – доктор медицинских наук, профессор Длин В.В.).

Личный вклад автора

Автору принадлежит научное обоснование и разработка протокола исследования. Автор лично проводила анализ архивных данных историй болезни за период с 2010 по 2015 год. Самостоятельно осуществляла клиническое обследование, оценку неврологического статуса и тестирование когнитивных навыков пациентов с использованием методики DP3. Непосредственно занималась выбором тактики гормональной терапии для всех пациентов проспективной группы и части пациентов ретроспективной группы, проводила катамнестическое наблюдение за пациентами. Анализировала и статистически обрабатывала полученные данные с учетом их клинической и научной значимости. В ходе работы автором осуществлен фармакоэкономический анализ эффективности предложенного метода.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.11 – Нервные болезни.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 3 в журналах, рекомендованных ВАК, одна публикация в зарубежном журнале и один патент на изобретение.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 171 странице. Включает: введение, обзор литературы, описание групп и методов исследования, результаты исследования, их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы. Текст диссертации иллюстрирован 26 таблицами и 25 рисунками. В список литературы включено 20 отечественных источников и 95 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Определение и терминология синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне

Синдромы с продолженной спайк-волновой активностью во сне представляют собой группу эпилепсий, характеризующихся возраст-зависимым началом, полиморфными приступами, паттерном продолженной спайк-волновой активности на ЭЭГ и наличием нейрокогнитивного регресса. Несмотря на достаточно продолжительную историю изучения спектра этих состояний на сегодняшний день существует много неразрешенных вопросов, начиная от терминологии, критериев диагноза, этиологии, патогенеза и заканчивая тактикой терапии.

Ключевым понятием спектра состояний, о которых идет речь, является феномен продолженной спайк-волновой активности («continuous spike and waves during sleep» (CSWS)), критерии которого включают:

1. Значительную активацию разрядов во время стадии медленного сна (и иногда в стадию быстрого сна) со спайк-волновым индексом составляющим не менее 50%;
2. Эпилептиформная активность на ЭЭГ во время бодрствования и сна может быть фокальной, мультифокальной, унилатеральной, асимметричной или симметричной билатеральной, а также диффузной;
3. Паттерн CSWS может быть продолженным, фрагментированным или периодическим [96].

Спайк-волновой индекс представляет собой количественную оценку частоты эпилептиформных разрядов, соответствующей морфологии в записи ЭЭГ, рассчитанный как процент фазы медленного сна, занятого спайк-волновыми комплексами [9].

В структуре синдромов с CSWS выделяют [94]:

- эпилептическую энцефалопатию с продолженной спайк-волновой активностью во сне;
- синдром Ландау-Клеффнера;
- атипичные формы доброкачественных фокальных эпилепсий детства.

Классическое определение эпилептической энцефалопатии с электрическим эпилептическим статусом медленного сна (Electrical status epilepticus during sleep (ESES)) дано Patry G. и Tassinari C.A. и описывает ее как возраст-зависимый синдром, отличительными особенностями которого являются:

- характерный возраст дебюта (с пиком в 4-5 лет);
- полиморфные эпилептические приступы;
- типичная картина ЭЭГ, с непрерывными и диффузными разрядами, занимающими не менее 85% медленного сна, которые сохраняются несколько месяцев или лет;
- переменный нейропсихологический регресс (снижение IQ, регресс речевого развития, нарушения поведения, моторные нарушения) [106], [88].

Для эпилептической энцефалопатии характерна стадийность развития заболевания [53], [94]:

1. Стадией покоя считается период от рождения до дебюта эпилепсии, когда отсутствует патологическая активность на ЭЭГ;
2. Продромальная стадия продолжается от первого приступа до начала регресса навыков, в этот период 80% пациентов имеют не более 2-х типов редких приступов, а на ЭЭГ регистрируются нечастые комплексы спайк-медленная волна;
3. Острая стадия начинается с нейрокогнитивного регресса до прекращения приступов, характерно учащение приступов, появление новых типов, плохой контроль приступов на терапии, на ЭЭГ сна - продолженная спайк-волновая активность с высоким индексом;

4. В резидуальной стадии приступы прекращаются, эпилептиформная активность на ЭЭГ постепенно замещается физиологическими ритмами, потеря навыков останавливается и далее возможно некоторое развитие ребенка.

Первоначально для обозначения электрического эпилептического статуса медленного сна употреблялось сокращение ESES, а специфический ЭЭГ паттерн продолженной спайк-волновой активности обозначался аббревиатурой CSWS. В последние годы границы между этими понятиями стерты, они стали взаимозаменяемы и употребляются как синонимы для круга синдромов, описанных выше [93]. Дискутабельным так же является вопрос величины спайк-волнового индекса, влияющего на нейрокогнитивные функции [35]. Имеются исследования, доказывающие, что и индекс эпилептиформной активности менее 50% может привести к развитию полной клинической картины синдромов, сопровождающихся нейрокогнитивным дефицитом [9]. В литературе описаны случаи с развернутым симптомокомплексом эпилептической энцефалопатии с CSWS и индексом продолженной спайк-волновой активности от 25% [93]. Поэтому в данный момент большинством авторов и электрический эпилептический статус сна (ESES) и продолженная спайк-волновая активность во сне (CSWS) рассматриваются как части одного и того же спектра состояний. В литературе можно встретиться с терминологией «ESES/CSWS», что подчеркивает стертость границ между ними [70].

Более редким состоянием является синдром Ландау-Клеффнера. Он характеризуется приобретенной сенсорной афазией, продолженной спайк-волновой активностью на ЭЭГ в фазу медленного сна, в сочетании с эпилептическими приступами или без них [38].

В ряде случаев доброкачественные фокальные эпилепсии детства характеризуются ранним дебютом (до 3-х лет), появлением продолженной спайк-волновой активности во сне, учащением приступов, появлением дневных приступов, развитием постприступного паралича Тодда, плохим контролем приступов на антиэпилептической терапии. Такое явление называется атипичным

течением доброкачественных фокальных эпилепсий детства, оно также относится к синдромам с CSWS [23], [90], [73].

1.2 Эпидемиология синдромов с CSWS

Точная распространенность синдромов с CSWS неизвестна. Это во многом связано с ограничением доступности проведения ЭЭГ сна в РФ. По данным зарубежных источников частота эпилептической энцефалопатии с продолженной спайк-волновой активностью во сне колеблется в пределах 0,4–1,3% всех случаев эпилепсий у детей [94].

Для синдрома Ландау-Клеффнера эпидемиология не установлена. В популяции детей Воронежской области (364 150 человек) данный синдром отмечался в 1,6% случаев в группе пациентов с индексом паттернов ДЭРД на ЭЭГ более 30% [4]. Также известно, что у мальчиков эта патология встречается в два раза чаще, чем у девочек [93].

Частота атипичных вариантов доброкачественных фокальных эпилепсий составляет 1,3%-4,6% случаев [51], [90], [72]. Уровень заболеваемости среди мальчиков выше, чем среди девочек, в соотношении 3:2 [108]. Существуют единичные описания развития CSWS у взрослых [30].

Отсутствие точных данных по распространенности заболеваний в России указывает на недостаточно развитую диагностику этих потенциально курабельных состояний.

1.3 Этиология и патогенез синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне

Этиология синдромов с CSWS изучена недостаточно, примерно в 20% она остается неясной. Около 33 - 50% случаев эпилептической энцефалопатии с CSWS по генезу симптоматические [54], [26]. Одной из наиболее распространенных причин заболевания является перинатальное поражение ЦНС, в частности затрагивающее таламус [67]. Другой этиологический фактор - пороки развития головного мозга и особенно полимикрогирия [39]. Часто полимикрогирия является причиной унилатеральной CSWS [53].

У пациентов, не имеющих структурного поражения головного мозга, предполагается значительный вклад генетических нарушений в генезе заболевания. Крупный метаанализ был представлен в 2018 г. с описанием 151 клинического случая [68]. Его целью было выявление всех возможных описанных мутации, которые ассоциируются с спектром CSWS/ESES/эпилепсия-афазия. В результате сообщено об 11 моногенных мутация в генах: *SCN2A* (n = 6), *SLC9A6* (n = 1), *ATNI* (денто-рубро-палидо-люйосова атрофия) (N = 1), *SRPX2* (N = 1), *OPA3* (метилглутаконовая ацидурия) (n = 1), *KCNQ2* (n = 2), *KCNA2* (n = 5), *GRIN2A* (n = 34), *CNKSR2* (n = 2), *SLC6A1* (n = 2) и *KCNBI* (n = 5) [64]. Так же описано 89 вариантов хромосомной патологии, которые связывают со спектром CSWS/ESES/эпилепсия-афазия [68].

Существенный вклад в генез синдромов CSWS приносят нарушения иммунных механизмов. Этот вывод основывается на факте высокой эффективности гормональной терапии [93]. Подтверждением является обнаружение маркеров воспаления в периферической крови пациентов с CSWS [74]. Исследование сыворотки 11 пациентов с ESES обнаружило повышение уровня интерлейкинов (от англ. Interleukin, IL) по сравнению с контрольной группой. IL-6 является общим маркером воспаления и секретируется моноцитами и макрофагами при стимуляции иммунного ответа. Предполагается, что IL-6

также участвует в генезе эпилептических приступов, поскольку введение IL-6 у крыс вызывало учащение приступов и снижало порог возбудимости [65]. Другие исследования так же показали повышение уровня IL-6 у людей с различными формами эпилепсии [44]. Кроме того, через 6 месяцев после начала гормональной терапии уровень IL-6 значительно упал. Что коррелировало со снижением индекса эпилептической активности и улучшением нейрокогнитивного развития [83]. Следовательно, четкая корреляция изменения IL-6 при иммуносупрессивной терапии является доказательством воспалительного механизма в генезе эпилепсии. Это может использоваться для осуществления контроля эффективности лечения.

Таким образом, существуют разные точки зрения на происхождение синдромов с CSWS, базирующиеся на фундаментальных исследованиях, однако к общему мнению ученые до конца не пришли и не определили, что является первопричиной заболевания.

1.4 Особенности течения синдромов с CSWS

Несмотря на достаточно сходную клиническую картину описанных состояний каждое имеет характерные черты. В том числе отличия существуют между структурными формами CSWS и идиопатическими, которые приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Особенности синдромов с CSWS

Характеристика	Синдромы с CSWS		
	Идиопатические	Ландау-Клеффнера	Структурные
Возраст дебюта заболевания	2 месяца - 14 лет, пик 4-5лет [26]	2-8 лет, пик 3 – 6 лет [85]	пик заболевания с 2-х лет [43]
Наличие приступов	В 80% случаев	В 70-80% случаев [38]	Нет данных
Морфология приступов	Ночные фациобрахиальные приступы и оро-фациальные автоматизмы, атипичные абсансы, негативный миоклонус, характерно появление атонических приступов с падением. Тонические приступы - критерий исключения диагноза [93]	Фокальные моторные без нарушения осознанности, атипичные абсансы, фокальные с переходом в билатеральный тонико-клонический, фациобрахиальные приступы и оро-фациальные автоматизмы. Нетяжелые, редкие и легко поддаются контролю. Атонические приступы не характерны [15]	Гемиклонические, фокальные с переходом в билатеральные тонико-клонические и др.
Распространенность активности на ЭЭГ	Диффузная или региональная эпилептиформная активность часто с акцентом в лобной области	Односторонняя или явно латерализованная, в центрo-темпоральных, задне-височных и теменно-затылочных областях [15]	Чаще региональная продолженная эпилептиформная активность
Нейрокогнитивное развитие до дебюта эпилепсии	Нормальное у 2/3 пациентов [93]	Нормальное у 100% [101]	Наличие когнитивных нарушений до начала заболевания

Таблица 1- продолжение.

Характеристика	Синдромы с CSWS		
	Идиопатические	Ландау-Клеффнера	Структурные
Возраст нейрокогнитивного регресса	5-6 лет [89]	Нет данных	Через 2-3 года после дебюта приступов
Спектр нейрокогнитивных нарушений	Нарушения в различных сферах: речь (моторная афазия), интеллект, поведение, внимание, социальные взаимодействия, двигательные навыки, чаще они носят тяжелый характер [114]	Слуховая агнозия, с последующим развитием тотальной афазии. Раздражительность, синдром гиперактивности, аутистико-подобное поведение. Они менее выражены, чем при CSWS [56]	Сочетание задержки развития с регрессом, в соответствии со структурным дефектом головного мозга [11], [50]

Атипичные формы доброкачественных фокальных эпилепсий детства тоже характеризуются появлением продолженной спайк-волновой активности во сне, вслед за чем может возникать стагнация речевых, когнитивных, моторных функций. Такие нарушения в той или иной степени способны сохраниться на всю жизнь [23], [69].

Знание клинических особенностей каждого из синдромов позволяют спрогнозировать течение, определиться с тактикой лечения и тем самым уберечь пациента от возможного регресса развития.

1.5 Обоснование лечения синдромов CSWS

Восстановление утраченных навыков или предупреждение развития неврологического дефицита - главная цель в лечении синдромов с CSWS. Даже без лечения приступы прекращаются к периоду полового созревания, нормализация ЭЭГ происходит примерно к 11 годам, однако приобретенные интеллектуальные нарушения у большинства пациентов остаются пожизненно [94]. При изучении 10-летнего катмнеза при синдроме Ландау-Клеффнера, было установлено, что полное восстановление речевых функций наблюдается не более чем у 18%, умственная отсталость выявляется у 64% пациентов. Предполагается, что факторами, ухудшающими прогноз являются: дебют заболевания до 4-х лет, продолжительность более 1 года, изначальная речевая задержка, длительное сохранение высокого индекса патологической активности на ЭЭГ, без эпизодов его снижения [61], [107].

Эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне в отсутствии своевременного эффективного лечения приводит к нарушению интеллекта и речи до 3/4 пациентов в долгосрочном прогнозе [78], [2]. Катмнестическое наблюдение за 30 пациентами показало, что при персистировании продолженной спайк-волновой активности менее 13 месяцев –

возможно полное нивелирование приобретенного неврологического дефицита, но после 18 месяцев, остаются стойкие неврологические нарушения [28]. По другим данным критическим считается срок 24 месяца, после чего восстановления исходного когнитивного уровня не возможно [26]. Многие авторы сходятся во мнении, что кроме длительности существования CSWS прогноз заболевания определяется этиологией и реакцией на антиэпилептическую терапию в дебюте заболевания [98], [71], [36]. Упоминается, что более благоприятный прогноз при структурных формах CSWS имеют пациенты с гидроцефалией [26]. Предполагается, что предиктором плохого исхода является более раннее начало эпилепсии [46].

На сегодняшний день доказано, что когнитивный дефицит пациентов с CSWS обусловлен персистированием продолженной спайк-волновой активности во сне, хотя точные механизмы патогенеза не известны [10], [8]. И до сих пор неясно, какая величина индекса эпилептиформной активности должна считаться показанием к началу терапии. В определении CSWS, данном Международной лигой по борьбе с эпилепсией не указывается какой-то определенный уровень спайк-волнового индекса, необходимого для подтверждения диагноза [93]. Было установлено, что у пациентов с нейрокогнитивным регрессом уровень индекса спайк-волновой активности во сне менее 85% отмечается в более чем 1/3 случаев [93]. А при изучении 5-летнего катамнеза пациентов с индексом паттернов ДЭРД (доброкачественных эпилептиформных разрядов детства) не менее 30%, исход в эпилептическую энцефалопатию был отмечен у 66% пациентов [9]. В то же время известны отдельные случаи существования продолженной спайк-волновой активности во сне высокого индекса, не вызывающей интеллектуальных и двигательных нарушений [1], [29]. Еще более интересен пример пациента с полимикрогирией, у которого односторонний паттерн CSWS на ЭЭГ был впервые зарегистрирован в 21 год, что сопровождалось возникновением нейропсихологических нарушений вопреки всем теориям о патогенезе неврологического дефицита при CSWS [30].

Незнание всех механизмов развития патологии является преградой для объяснения причин различного действия эпилептиформной активности во сне на мозговую деятельность. Спектр клинической картины может варьироваться от полной интеллектуальной и моторной стагнации до абсолютного отсутствия клинических проявлений при одном и том же индексе эпилептиформной активности. Факторы, влияющие на успех терапии, остаются скрытыми. Отсутствие понимания вариантов развития заболевания и индивидуального прогноза исключают возможность качественного контроля течения патологического процесса. Существует понимание, что важнейшей задачей при лечении синдромов с CSWS у пациентов с когнитивным регрессом является снижение индекса спайк-волновой активности, а не только купирование приступов. Все это в свою очередь ставит вопрос о выборе персонифицированной тактики лечения пациентов с разными проявлениями CSWS.

1.6 Антиэпилептическая терапия и другие способы лечения

На сегодняшний день показано, что применение антиэпилептических препаратов для лечения синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне эффективно не более чем в 49 % [81]. Однако их использование необходимо в дебюте заболевания. В настоящее время отсутствуют крупные рандомизированные исследования по сравнительной эффективности препаратов при CSWS. А результаты, полученные на небольших когортах пациентов зачастую противоречивы. Так Inutsuka M. et al. в 2006 году выявили, что у 43% пациентов была эффективна комбинация вальпроатов с этосуксимидом. В 2009 году Kramer U. напротив отметил, что вальпроаты, этосуксимид, топирамат и ламотриджин не улучшают состояния пациентов, а эффективными являются клоназепам и леветирацетам. О высокой эффективности леветирацетама (42%) и бензодиазепинов (клобазама, 56%) был сделан вывод и в другом исследовании,

включавшем 59 пациентов с идиопатическими и симптоматическими вариантами ESES, однако авторам не были доступны сультам и этосуксимид [26]. Исследование, проведенное Холиным А.А. у 34 пациентов с ESES, показало высокую эффективность (67,6%) леветирацетама, в том числе отмечалось 2 случая полной клинической и энцефалографической ремиссии, 9 случаев клинической ремиссии со значительным снижением представленности эпилептиформных разрядов на ЭЭГ и 12 случаев существенного снижения приступов и эпилептиформных разрядов [18]. В более крупной выборке, включавшей 117 человек, препаратами первой линии рекомендованы этосуксимид, клобазам, и сультам, а вальпроаты, ламотриджин, топирамат, карбамазепин, окскарбамазепин, фенобарбитал, примидон, клоназепам, леветирацетам чаще вызывали ухудшение картины ЭЭГ [36]. В то же время прицельное исследование действия топирамата у 21 пациента, из которых 3 имели симптоматические варианты CSWS, позволило добиться улучшения картины ЭЭГ у 14 человек, а полного подавления эпилептиформной активности у 4, у 16 было отмечено улучшение когнитивных функций, у 5 из 7 пациентов с частыми приступами, приступы прекратились [112]. Представляет интерес исследование, проведенное у 8 пациентов с фармакорезистентным CSWS. При добавлении в терапию лакосамида улучшение на ЭЭГ было достигнуто у 7 из 8 человек через 6 месяце терапии, однако рецидив отмечался у 3 человек через 12 месяцев от начала лечения. У 1 пациента с криптогенным вариантом CSWS никакого результата от лечения не было. Поскольку 5 из 8 пациентов не имели приступов на момент начала приема препарата, оценка данного параметра не проводилась. Когнитивное развитие улучшилось только у 2-х пациентов [58].

В большинстве исследований применение бензодиазепинов позволяет добиться хороших результатов. При этом некоторое превосходство имеет клобазам над клоназепамом. В анализе, включавшем 22 пациента, исчезновение паттерна CSWS на ЭЭГ отмечалось в 82% случаев на терапии клобазамом и у 70%, получавших клоназепам [48]. Описана схема применения ректального диазепама в высоких дозах (1мг/кг) однократно у 16 пациентов с CSWS и

синдромом Ландау-Клеффнера. В последующем применялась доза 0,5 - 0,75 мг/кг/сут. в течении 3-4 недель. У 14 пациентов отмечен положительный эффект, но у 5 из них был зафиксирован рецидив. Через 6 месяцев было проведено нейропсихологическое тестирование 10 человек, которое показало улучшение у 7, у 1 пациента – когнитивные функции остались без динамики и у 2 отмечался регресс. В данном исследовании была отмечена хорошая переносимость выбранной схемы лечения, но в то же время другие авторы описывают расторможенность и нарушение поведения при применении данного препарата [85]. В 2014г в Европе начато единственное мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование сравнения эффективности терапии клобазамом и кортикостероидами - RESCUE ESES, его окончание планируется в 2020г [38].

Одним из последних является сообщение об эффективности противопаркинсонического препарата амантадина в лечении синдромов с CSWS. Из 20 пациентов, получавших его в среднем 11,5 месяцев в дозе 2,1 мг/кг/сут., 6 пациентов продемонстрировали полную или практически полную нормализацию ЭЭГ, у 2-х спайк-волновой индекс уменьшился на 30%, у 6 терапия была не эффективна. Амантадин действует как антагонист рецепторов глутамата (NMDA - рецепторов), с чем и связывают его эффективность при синдромах с CSWS [113].

Из литературного обзора можно сделать вывод о том, что вопрос выбора АЭП изучен недостаточно. В большинстве исследований не учитывается ни стадия заболевания, ни длительность существования CSWS на ЭЭГ, ни этиология синдромов. Ни в одном случае не продемонстрирован дифференцированный подход к терапии. Известно только, что применение фенобарбитала, фенитоина, карбамазепина может ухудшить течение заболевания [3], [6], [100], [12], [17].

Еще менее испытаны другие методы лечения синдромов с CSWS. Имеются сообщения о применении иммуноглобулинов у небольших групп пациентов с CSWS. Однако, эффект был отмечен только у 3 из 9 пациентов, и у одного улучшилось нейрокогнитивное развитие. Учитывая малый опыт применения на сегодняшний день этот метод остается сомнительным [93].

Кетогенная диета так же рассматривается как способ лечения CSWS. Всего описано 38 пациентов в разных публикациях. Из них 53% имели улучшение картины ЭЭГ, у 41% частота приступов сократилась на 50%, у 45% удалось достигнуть улучшения когнитивных функций, и только 9% полностью избавились от эпилептической активности [66], [100]. Предполагаются несколько механизмов действия кетогенной диеты. Первый – это действие через ГАМК-рецепторы или посредством повышения содержания ГАМК [116]. Вторым вариантом - это противовоспалительное действие, которое обусловлено уменьшением активных форм кислорода, увеличением уровня аденозина или повышением содержания жирных кислот, обладающих противовоспалительными свойствами [66]. Кетогенная диета может иметь важное значение у стероид-зависимых пациентов [111].

Предпринимались попытки терапии стимуляцией блуждающего нерва. Имеются данные о двух таких пациентах, одновременно получавших и АЭП. У первого ребенка эффект был временным, через 6 месяцев число приступов уменьшилось на половину, но позже наступил рецидив. У второго пациента число приступов сократилось на 75%, и такой эффект сохранялся в течении 3-х лет наблюдения [26].

Из альтернативных методик сегодня предлагается транскраниальная магнитная стимуляция [77] и применение фенобарбиталовой фармакологической комы, но пока недостаточно информации об эффективности такого лечения [100].

В числе хирургических методов применяются субпиальные насечки - множественные поверхностные рассечения коры, которые не повреждают вертикальную архитектуру и разрывают только местные кортико-кортикальные связи. Приводятся данные о 7 из 14 случаях восстановления речи у пациентов с синдромом Ландау-Клеффнера [94]. Среди других видов операций используются фокусные резекции эпилептогенной зоны, гемисферотомия и каллозотомия. Гемисферотомия была эффективна у 9 из 9 пациентов с фармакорезистентным ESES, операция позволила избавиться от приступов всем пациентам, по результатам контрольного ЭЭГ у 6 из 6 обследованных отмечалось купирование

CSWS. Однако ни один из них не имел полного восстановления когнитивных функций [63]. В другом исследовании гемисферотомию провели 11 пациентам, из них 10 удалось избавиться от CSWS, что сопровождалось улучшением когнитивного развития [57].

1.7 Гормональная терапия

Недостаточная эффективность антиэпилептической терапии синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне стала поводом для поиска альтернативных препаратов. В результате свое применение нашли гормоны коры надпочечников с глюкокортикоидной функцией – гидрокортизон, а также синтезированные аналоги – преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон и в редких случаях тетракозактид (синтетический кортикотопин).

В 2015 году благодаря крупному ретроспективному метаанализу было доказано, что не существует более эффективного консервативного метода лечения синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне, чем гормональная терапия [81]. Авторы сравнили результаты применения антиэпилептических препаратов, бензодиазепинов, гормонов и хирургического лечения. В результате было получено, что лишь хирургические методы превосходят в эффективности гормональную терапию - рисунок 1. Однако показания для хирургического лечения имеет только часть пациентов. В то время как гормональная терапия может быть применена у более широкого круга больных.

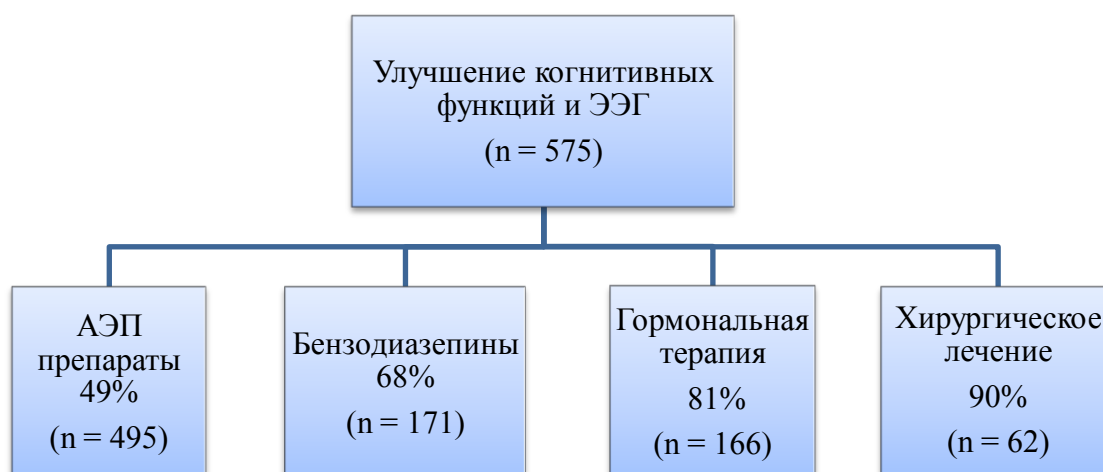


Рисунок.1 Сравнительная эффективность различных методов лечения синдромов с CSWS [81].

Показания к гормональной терапии при CSWS могут быть сформулированы следующим образом [16], [20]:

- Неэффективность/недостаточная эффективность антиэпилептических препаратов;
- Наличие нейрокогнитивного регресса;
- Наличие частых или статусных эпилептических приступов.

Единого подхода в отношении применения гормонов до сих пор не выработано. Выбор препарата и схемы лечения основывается на опыте конкретного врача. Независимо от дизайна во всех опубликованных исследованиях эффективность гормональной терапии оценивается по уменьшению числа эпилептических приступов (или их полному прекращению) и по позитивной динамике на ЭЭГ – уменьшение спайк-волнового индекса во сне, а также по улучшению психических, речевых функций и поведения [20]. На сегодняшний день накоплено немало знаний об эффективности различных стероидов, но в небольших группах пациентов и, часто, без включения контрольных групп и групп сравнения. В этих обстоятельствах представляется особенно актуальным обобщить предшествующий опыт применения препаратов, и на этом основании сделать вывод о наиболее рациональном подходе. Ниже мы

приводим данные международных исследований эффективности и переносимости гормональной терапии.

Ранее всего была оценена эффективность преднизолона у 10 пациентов (2 с CSWS и 8 с синдромом Ландау-Клеффнера). Лечение проводилось дозами 1 мг/кг/сут. в течении 6 месяцев. В результате у 9 из 10 пациентов удалось добиться улучшения когнитивных функций и поведения, срок наблюдения составил 4 года. У 4 из 10 человек были отмечены преходящие побочные эффекты в виде повышения веса (2), гипертонии (1), поведенческих нарушений (1) [99].

Первые результаты применения гидрокортизона для синдромов с CSWS освещены в 2014г. Исследование включало 18 детей с криптогенными и 26 детей с симптоматическими вариантами синдромов. Гидрокортизон назначался в дозе 5 мг/кг/сут. с постепенным снижением на протяжении 21 месяца. Такая схема является самой продолжительной, из описанных на сегодняшний день. Результат терапии определялся по улучшению картины ЭЭГ и позитивным сдвигам в поведении и когнитивном развитии. Лечение оценивалось как успешное у 34 из 44 пациентов (77%). Обращает на себя внимание высокая частота рецидивирования, достигшая 41%, несмотря на длительное применение препарата [34].

В 2014 году были представлены результаты сразу двух исследований применения метилпреднизолона по разным схемам. Bast T. и др. использовали трехдневные курсы пульс-терапии в дозах 20 мг/кг/сут. 1 раз в неделю на протяжении 4 - 11 недель. Такое лечение получали 15 человек с CSWS и синдромом Ландау-Клеффнера [28]. Эффективность через 4 недели составила 73% (у двух пациентов купированы приступы, 7 избавились от продолженной спайк-волновой активности на ЭЭГ, у 2 отмечалось улучшение в неврологическом статусе и улучшение картины ЭЭГ). Но у половины пациентов отмечались побочные эффекты. Более пролонгированную схему предложил Chen J. Курсы пульс-терапии метилпреднизолоном начинались с доз 15-20 мг/кг/сут. в течении 3-х дней, далее перорально 1-2 мг/кг/сут еще 4 дня. Всего проводилось 3 таких курса с последующим назначением перорального приема препарата на

протяжении 6 месяцев. В исследовании были включены 27 человек с ESES, 6 с синдромом Ландау-Клеффнера, 49 с атипичным течением доброкачественной фокальной эпилепсии детства в возрасте от 1 до 11 лет. В данном случае эффективность была выше нежели в предыдущем исследовании и составила 83%, причем при синдроме Ландау-Клеффнера у всех пациентов был достигнут результат. Авторами была отмечена высокая частота рецидивов - 62% через год наблюдения. [40].

Изучение терапии синдромов с CSWS с использованием дексаметазона было проведено у 15 пациентов в возрасте от 4 до 12 лет. Была предложена доза 0,15 мкг/кг/сут., применявшаяся на протяжении 4 недель с дальнейшим уменьшением в течении 6-10 месяцев. После 4-х недель ответ в виде сокращения спайк-волнового индекса, снижения частоты приступов и улучшения когнитивной и поведенческой сферы был получен только у 7 человек, которые далее продолжили прием препарата. После прекращения лечения половина из них имела рецидив [42].

В 2006 году проведено исследование эффективности синтетического АКТГ у 5 пациентов с CSWS. Лечение проводилось дозами 0,01 – 0,04 мг/кг/сут. на протяжении 11 - 43 дней. В итоге у 2 из 5 человек было отмечено улучшение по картине ЭЭГ, однако результат носил лишь временный характер [62]. Другое сообщение об эффективности применения АКТГ в дозах по 80 МЕ на протяжении 3-х месяцев было опубликовано в 2013г. Терапию предлагалось проводить в течении 3-х месяцев, что благоприятно сказывалось как на нейрокогнитивных функциях, так и на картине ЭЭГ [103]. Еще одно исследование описывает большую группу пациентов - 75 человек, с продолженной спайк-волновой активностью во сне индексом от 15%, все они имели приступы и/или нейрокогнитивный регресс. АКТГ назначался по следующей схеме:

- при индексе $\geq 15\%$ - 0,03 мг/кг/сут., если масса пациента не превышала 30 кг,
- при массе от 30 кг - 1 мг/сут.

Лечение продолжалось 6–10 дней если индекс эпилептичности составлял 15–30%, и 12–15 дней, если он был более 30%. Далее при необходимости подобные курсы повторялись. В результате было получено снижение среднего индекса эпилептической активности на 50%. Побочные эффекты описываются как невыраженные и временные. 28 из 42 пациентов избавились от приступов после 1 курса, у 14 частота снизилась на 50 - 95%. У всех было отмечено улучшение нейрокognитивного развития. Однако наблюдался высокий уровень рецидивирования, который потребовал повторных курсов, вплоть до 16 курсов у одного пациента. Лучший прогноз был связан с минимальным периодом существования болезни до начала лечения [25].

Таким образом, на основании вышеперечисленных исследований можно заключить, что лучшие результаты достигаются при более длительных курсах гормональной терапии - таблица 2.

Таблица 2 - Эффективность применения различных схем гормональной терапии

Препарат/ ссылка	Число пациен тов	Синдром	Доза/продолжительность терапии	Эффективность (%)	Частота побочных эффектов (%)	Частота рецидивирования (%)
Дексаметазон [42]	15	ESES	0,15 мг/кг/сут./4 недели со снижением на протяжении 6-10 месяцев	47	-	57
Метилпредни золон [40]	27	ESES	15-20 мг/кг/сут. № 3, 1-2 мг/кг/сут. №4 Всего 3 курса с дальнейшим пероральным приемом в течении 6 месяцев.	83	-	62
	6	ЛКС				
	49	Атипичная доброкачественная эпилепсия				
Метилпредни золон [28]	15	ESES/ЛКС	20 мг/кг/сут. №3 1 раз в неделю – 1 месяц	73	50	-

Таблица 2 - продолжение

Препарат/ ссылка	Число пациен тов	Синдром	Доза/продолжительность терапии	Эффективность (%)	Частота побочных эффектов (%)	Частота рецидивирования (%)
Гидрокортизо н [34]	18	ESES (симптоматические формы)	5 мг/кг/сут.	77	16	41
	26	ESES (криптогенные формы)	21 месяц со снижением дозы			
Тетракозакт ид [25]	75	CSWS с индексом от 15%	0,03 мг/кг/сут. до 1 мг/сут. /6-15 сут.	100	-	-
Преднизоло н [99]	2	ESES	1 мг/кг/сут./6 месяцев	90	40	-
	8	ЛКС				

В России на настоящий момент доступны все вышеперечисленные препараты кроме синтетического АКТГ (тетракозактида). Наиболее эффективными из них представляются преднизолон и метилпреднизолон. Обращает на себя внимание высокая частота развития побочных эффектов (в том числе на преднизолоне), а также большой процент рецидивов. Все это свидетельствует о том, что оптимальная схема лечения до сих пор не разработана.

1.8 Механизм действия стероидов при синдромах с продолженной спайк-волновой активностью во сне

Модель воспаления сегодня рассматривается в генезе различных эпилептических синдромов, в том числе и при CSWS. В ее пользу свидетельствует несколько исследований, проведенных в 2011 году. Так было показано возникновение на МРТ головного мозга очагов, соответствующих картине воспаления, их локализация совпадала с фокальной эпилептической активностью на ЭЭГ [79]. Теми же исследователями проводилось изучение действия дексаметазона на развитие фармакоиндуцированного эпилептического статуса. Крысы, получившие гормональный препарат, в меньшем числе развили эпистатус, а также увеличилось время его начала и уменьшилось число особей погибших в статусе. Таким образом была предложена гипотеза об антиэпилептическом действии кортикостероидов за счет механизма восстановления целостности гематоэнцефалического барьера [79]. Она была подтверждена обнаружением повышенного уровня специфических маркеров воспаления, в частности, IL-6 в периферической крови пациентов с CSWS [83].

Существует и другая точка зрения, которая сфокусирована на действии половых гормонов [110]. Основанием для нее стало изучение катамениальной эпилепсии. Учитывая возможность влияния эндогенных гормонов на частоту приступов, предполагается, что гормональная терапия может подобным образом

оказывать действие на возбудимость нервных клеток. При изучении модели эпилепсии были продемонстрированы возбуждающие эффекты эстрогена, обусловленные, как полагают, уменьшением проводимости хлорида через комплекс γ -аминомасляной кислоты (ГАБА)А-рецепторов и ингибированием синтеза ГАМК. Эстрадиол также увеличивает нейронную реакцию на глутамат, возбуждающий нейромедиатор. В отличие от эстрогена прогестерон повышает проницаемость мембран для хлора, что оказывает ингибирующее действие на нейроны. Большая часть этого эффекта обусловлена результатом действия аллопрегнанола – нейроактивного метаболита прогестерона. Аллопрегнанола оказывает сильное влияние на ГАМК-рецепторы в ЦНС, аналогичное бензодиазепинам и в тысячу раз сильнее, чем у фенобарбитала. Поэтому считается, что прогестерон, в основном за счет его метаболитов, обладает противосудорожными свойствами [102]. В экспериментах прогестерон так же обладал возбуждающим действием при фармакоиндуцированных приступах, но только у самцов, у самок же были выявлены противосудорожные эффекты. Объяснением этому является половой диморфизм в различных областях мозга, выражающийся в том числе в различном распределении рецепторов, связанных с инициацией приступов [102].

Существует и более простое объяснение механизма действия гормонов - ингибирование выхода возбуждающих аминокислот и поддержание стабильности мембранного потенциала, а также увеличение периода полураспада препаратов, что приводит к увеличению концентрации препарата в крови, усиление его постсинаптического действия [115].

Кроме того, существуют факты, указывающие на отличия в эффекте разных глюкокортикоидов. Известно, что неэффективность одного варианта лечения, не является предиктором резистентности к гормональной терапии вообще, и смена схемы лечения или типа препарата может позволить достигнуть положительного результата [20]. Это наглядно показано на примере терапии дексаметазоном [42]. Из 15 пациентов с ESES/CSWS у 7 был получен эффект после 4-недельного лечения дексаметазоном. При этом из 7 пациентов, ответивших на терапию, 5

ранее были резистентны к лечению преднизолоном в сравнимых дозах. Можно предположить, что такое явление связано с отличиями в химической структуре метаболитов применяемых лекарственных средств и соответственно с различными механизмами их действия [42].

1.9 Переносимость гормональной терапии

Риск возникновения побочных эффектов обычно является единственным останавливающим фактором в применении гормонов. Возникновение их при длительном пероральном приеме – не редкость, и только единичные случаи отмечаются при коротких высокодозных курсах [20]. Однако, во всех выше приведенных исследованиях было отмечено, что побочные явления имеют транзиторный характер и не являются жизнеугрожающими. Тем не менее, для наиболее рационального применения препарата необходимо знать о всех возможных нежелательных эффектах, которые приведены в таблице 3. Родители пациентов, получающих гормональную терапию, должны быть информированы о мерах профилактики побочных эффектов: соблюдение гипокалорийной рациональной диеты, прием препаратов калия, контроль уровня глюкозы в крови, артериального давления, о необходимости раннего назначения антибактериальной терапии при инфекционных заболеваниях. Также необходим контроль минерального обмена и ранняя профилактика остеопороза при длительном пероральном приеме метилпреднизолона.

Таблица 3 - Побочные эффекты длительного¹ применения высоких доз² глюкокортикоидов [8]

Побочные эффекты	Кортизон, гидрокортизон	Преднизон, преднизолон	Метилпреднизолон	Дексаметазон
Остеопороз	++	++	++	+++
Стероидная язва	++	+++	(+)	++
Торможение секреции АКТГ	++	++	++	+++
Задержка натрия, отеки	+++	+	(+)	+
Повышение АД	++	+	(+)	+
Потеря калия	++	+	(+)	++
Миопатия	++	(+)	(+)	++
Инфекция	++	++	++	++
Психотропный эффект	++	++	++	+++
Лунообразное лицо	++	++	+	+++
Гирсутизм	++	++	(+)	++
Пурпура	++	++	++	+++
Стрии	+	+	-	+
Угри	++	++	+	+
Повышение аппетита	++	++	+	+++

¹ Продолжительность лечения \pm 3 месяца и более.

² Доза эквивалентна 10 мг преднизолона и более.

+++ - сильные эффекты; ++ - отчетливые эффекты; + - незначительные эффекты; (+) - крайне редкие эффекты; - - нет.

При назначении терапии гормонами необходимо учитывать их фармакокинетику, противовоспалительную активность и предельные дозы для развития синдрома Кушинга. В таблице 4 приведена сравнительная характеристика основных препаратов.

Таблица 4 - Сравнительная характеристика основных глюкокортикоидов [8]

Препарат	Период полужизни, ч		Сравнительная противовоспалительная активность	Эквивалентная доза*, мг	Торможение секреции АКТГ	Минералокортикоидная активность	Сравнительная диабетогенность	Пороговая доза синдрома Кушинга, мг/сут
	в плазме	в тканях						
Короткого действия								
Гидрокортизон	1,5	8-12	1	20	1	1	1	30
Средней продолжительности действия								
Преднизолон	3-4	18-36	4	5	4	0,3	4	10
Метилпреднизолон	3-4	18-36	5	4	4	0	4	8
Длительного действия								
Дексаметазон	>5	36-50	30	0,75	35	0	30	2
* Приводятся дозы для перорального приема; при парентеральном введении дозы для разных синтетических глюкокортикоидов увеличиваются в 4-10 раз.								

Существуют рекомендации по назначению перорального приема гормональных препаратов с учетом физиологических ритмов выработки эндогенных гормонов. В связи с чем, предусмотрен режим введения гормонов в утренние часы - в 6-8 часов, большие дозы предпочтительно делить на два приема. Первый прием должен составлять 2/3 дозы, второй - 1/3 дозы в полдень [8].

В целом сравнение частоты развития нежелательных реакций при использовании различных препаратов показывает, что наиболее благоприятным профилем переносимости обладает метилпреднизолон. Особенно важна его относительно более высокая в сравнении с другими препаратами безопасность при назначении длительного перорального приема.

1.10 Продолжительность гормональной терапии

Во всех случаях негативной стороной гормонального лечения является значительный процент рецидивирования заболевания независимо от синдрома [34], [40], [41]. Частота рецидивов после прекращения лечения колеблется в диапазоне от 30% до 78%, и в основном рецидив происходит в течение 2 месяцев после прекращения терапии [42]. Причем более длительные курсы применения гормонов чаще сопровождаются более стойкой ремиссией, нежели короткие. По мнению большинства авторов самый короткий курс гормонального лечения не должен быть менее 3-х месяцев. После чего проводится оценка эффективности и определение дальнейшей длительности лечения. Собственный опыт показал, что при получении положительного результата, лечение должно продолжаться не менее 6 месяцев, что позволяет более надежно защищать пациентов от возобновления патологического процесса [21].

Таким образом, синдромы с CSWS – спектр заболеваний с гетерогенными проявлениями, объединенных специфическим паттерном на ЭЭГ и

формированием нейрокогнитивного дефицита, как наиболее значимого фактора долговременного прогноза. Изучение генеза заболевания проводится многими исследователями, но знаний по ключевым пунктам все равно недостаточно. Результаты исследований зачастую противоречат друг другу. Существуют вопросы, решение которых значительно улучшило бы диагностику и лечение этих заболеваний. Терапия синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне начинается с правильной постановки диагноза и оценки прогноза заболевания исходя из его этиологии, нозологической формы и возраста пациента на момент начала терапии. Определение факторов риска развития данных синдромов потенциально позволило бы улучшить их выявляемость. Существуют неоспоримые доказательства преимущества применения гормональной терапии при резистентных к АЭП синдромах с CSWS. Потенциальная польза назначения гормональной терапии превосходит возможные неблагоприятные эффекты этого лечения [20]. При отсутствии адекватной терапии синдромов с CSWS приступы прекращаются к периоду полового созревания, замещение продолженной спайк-волновой активности физиологическими паттернами наступает примерно к 11 годам, но приобретенные нейропсихологические нарушения различной степени выраженности сохраняются на всю жизнь. Нехватка информации о выборе наиболее рациональной схемы применения стероидов останавливает специалистов от широкого использования этого лечения. Отсутствие знаний о разнице в переносимости коротких высокодозных и пролонгированных поддерживающих методик препятствуют выбору наиболее подходящей тактики для конкретного пациента. Разработка протокола ведения таких больных позволяет выбрать оптимальную тактику и длительность гормональной терапии в каждом конкретном случае, и таким образом значительно снизить уровень рецидивов. Конечной целью разработки метода гормональной терапии является снижение уровня инвалидизации в детской популяции больных эпилепсией.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКИ ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика обследованных пациентов

В исследование были включены пациенты, находившиеся на стационарном лечении в отделе психоневрологии и эпилептологии Обособленного структурного подразделения "Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева" ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (и.о. директора проф., д.м.н. Длин В.В.) за период с 2010 по 2018 год. Срок наблюдения составил от 3-х месяцев до 4-х лет. Было включено 163 ребенка, среди них 75 девочек и 88 мальчиков в возрасте от 2 до 12 лет (средний возраст $6,5 \pm 2,6$.)

Исследование включало 5 блоков:

- ретроспективная оценка уровня эффективности антиэпилептической терапии у 163 человек;
- ретроспективный сравнительный анализ двух схем применения метилпреднизолона на равных по характеристикам выборках у 72 человек;
- проспективный анализ эффективности дифференцированного назначения метилпреднизолона в зависимости от тяжести течения заболевания у 43 человек;
- сравнение эффективности дифференцированного метода гормональной терапии по сравнению с применением гормональной терапии без учета тяжести состояния у 81 пациента;
- обобщенная оценка эффективности и фармакоэкономический сравнительный анализ между антиэпилептической терапией и предложенной схемой назначения метилпреднизолона при синдромах с CSWS/ESES у 93 пациентов.

Общими для всех критериями включения было наличие продолженной спайк-волновой активности во сне (дневном или ночном) $\geq 50\%$ и возраст от 2 до 12 лет.

Большая часть пациентов исследования наблюдались с диагнозом эпилептической энцефалопатии с продолженной спайк-волновой активностью во сне – 143/163 (88%) человек. Синдром Ландау-Клеффнера – был диагностирован только у 6/163 (4%), атипичное течение доброкачественной фокальной эпилепсии детского возраста у 14/163 (8%) пациентов - рисунок 2.

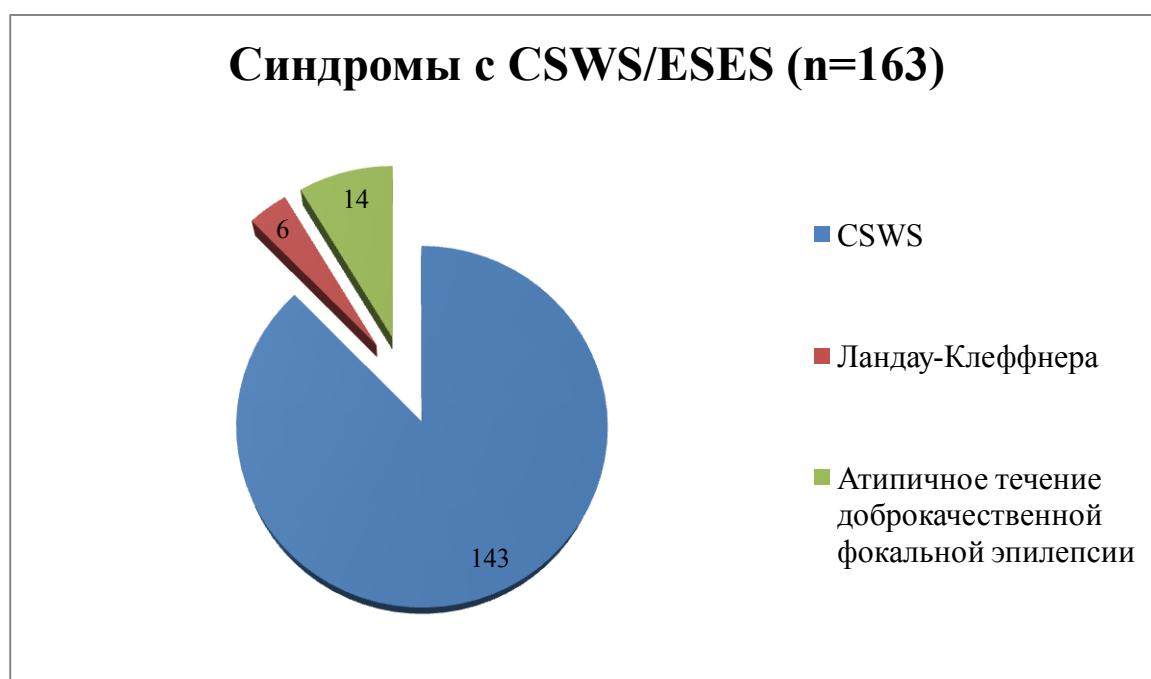


Рисунок 2. Структура эпилептических синдромов с ESES

Возрастные характеристики пациентов исследуемой группы представлены в таблице 5. Обращает на себя внимание широкий разброс возраста обнаружения CSWS, что в том числе обусловлено поздней диагностикой ввиду отсутствия технических возможностей своевременного проведения мониторинга ЭЭГ сна пациентам с задержкой развития и эпилептиформными разрядами на рутинной ЭЭГ и недостаточной осведомленностью врачей о бессудорожном варианте CSWS. Отсутствие стандартов гормональной терапии объясняет длительный срок течения эпилепсии до применения гормональной терапии.

Таблица 5 - Возрастные характеристики пациентов (n=163).

Характеристика	Среднее значение (годы) (n=163)
Возраст дебюта эпилептических приступов	$3 \pm 1,9$ (от 1 месяца до 10 лет)
Возраст обнаружения CSWS на ЭЭГ	$5,4 \pm 2,6$ (от 1 года до 11 лет)
Возраст пациентов на момент включения в исследование	$6,5 \pm 2,6$ (от 2 до 12 лет)
Длительность течения эпилепсии до гормональной терапии	$3 \pm 2,5$ (от 7 мес. до 9 лет)

В соответствии с предложенными Fernandez I.S. в 2013 году критериями, была проведена оценка клинического течения заболевания по стадиям. Большая часть пациентов в исследовании имели острую стадию заболевания – 77% - таблица 6.

Таблица 6 - Клиническая и энцефалографическая характеристика пациентов (n=163).

Характеристика	Число пациентов	% пациентов
<i>Распределение пациентов по стадиям заболевания</i>		
1. Стадия покоя	0	0
2. Продромальная стадия	27	17
3. Острая стадия	126	77
4. Резидуальная стадия	10	6
<i>Данные МРТ исследования головного мозга</i>		
Структурные нарушения головного мозга	110	68
Отсутствие патологии	53	33
<i>Наиболее часто выявляемые неврологические нарушения</i>		
Спастический гемипарез	18	11
Спастический тетрапарез	57	35
Дизартрия	99	61
Атаксия	47	29
Отсутствие неврологических нарушений	7	4
<i>Характеристика когнитивного развития до дебюта заболевания</i>		
Нормальное развитие	75	46
Задержка развития	88	54
<i>Характеристика когнитивного развития на момент включения в исследование</i>		
Нормальное развитие	23	14
Задержка развития	57	35
Когнитивный регресс (в том числе на фоне изначальной задержки развития)	83	51
<i>Тип эпилептических приступов</i>		
Фокальный с переходом в билатеральный тонико-клонический	48	30
Фокальный моторный клонический	39	24
Абсансы	24	15
Фокальный моторный миоклонический	22	14
Фокальный моторный с автоматизмами	14	9
Генерализованный атонический	14	9
Фокальный моторный тонический	12	7

Таблица 6 – продолжение

Характеристика	Число пациентов	% пациентов
<i>Тип эпилептических приступов</i>		
Фокальный моторный атонический	10	6
Неклассифицированный	2	1
Эпилептический статус	24	15
<i>Величина спайк-волнового индекса сна на ЭЭГ</i>		
80-100%	107	66
50-79%	56	44
<i>Распространенность спайк-волновой активности на межприступной ЭЭГ</i>		
Диффузная	33	20
Региональная	130	80
<i>Количество антиэпилептических препаратов в анамнезе</i>	Число пациентов	% пациентов
1	22	13
2	49	30
3	41	25
4	19	12
5	13	8
6	9	6
7	6	4
8	2	1
9	2	1

Соответственно, у подавляющего большинства выявлялись неврологические нарушения. Наиболее часто - дизартрия – в 61% случаев, у 46% пациентов имелись двигательные нарушения в виде спастического геми- и тетрапареза. Нормальное когнитивное развитие до дебюта заболевания отмечалось у 46% пациентов, а на момент включения в исследование (в среднем через 3 года от возникновения приступов) их число сократилось до 14%. Когнитивный регресс до назначения гормональной терапии произошел у 51% пациентов.

Наиболее часто встречающимся типом приступов были фокальные с переходом в билатеральный тонико-клонический, они отмечались у 30%

пациентов, так же часто встречались фокальные моторные клонические – в 24%, абсансы – в 15% и фокальные моторные миоклонические – в 14% случаев.

Для анализа корреляции тяжести течения эпилепсии с величиной спайк-волнового индекса все пациенты были разделены на 2 подгруппы: со спайк-волновым индексом от 50% до 79% и с индексом выше 80%.

При оценке изменений на ЭЭГ было обнаружено, что диффузная спайк-волновая активность встречается гораздо реже нежели региональная – в 20% случаев против 80% соответственно - таблица 6.

В фармакоанамнезе пациентов насчитывалось от 1 до 9 препаратов. Большая часть пациентов (55%) получали 2 или 3 препарата в анамнезе. Треть пациентов (31%) получали не менее 4-х препаратов. То есть отмечалось фармакорезистентное течение эпилепсии.

Ретроспективный сравнительный анализ двух схем применения метилпреднизолона проведен на сопоставимых по клинико-энцефалографическим характеристикам выборках у 72 человек.

Критерии включения для ретроспективной группы были следующие:

1. Возраст пациентов от 2-х до 12 лет.
2. Индекс спайк-волновой активности во сне (дневном или ночном) $\geq 50\%$.

Критерии исключения:

1. Возраст младше 2 лет и старше 12 лет.
2. Отсутствие ЭЭГ-сна и отсутствие данных об уровне индекса продолженной спайк-волновой активности.

Часть пациентов (32 человека) получали пульс-терапию метилпреднизолоном в дозах 25-30 мг/кг/сут.в/в капельно длительностью 5 дней, с повторением подобных курсов 1 раз в месяц на протяжении 6 месяцев. Другая группа (40 пациентов) однократно получили пульс-терапию с дальнейшим назначением таблетированного метилпреднизолона, начиная с дозы 1,5 мг/кг/сут.

с постепенным уменьшением на протяжении 6 месяцев до полной отмены. Основные характеристики групп приведены в таблице 7.

Таблица 7 – Клинические особенности ретроспективных групп пациентов, получавших метилпреднизолон

Показатель	Пульс-терапия	Пульс-терапия + пероральный прием	Уровень значимости (p)
Количество пациентов	32 (44%)	40 (66%)	
Возраст пациентов (годы)	6,1 ± 2,1	6,3 ± 2,7	p=0,98
Пол пациентов:			
мужской, %	17 (53%)	21 (53%)	p=0,958
женский, %	15 (47%)	19 (47%)	
Диагноз, %:			
ESES/CSWS	30 (94%)	40 (100%)	p=0,1
Атипичное течение доброкачественной фокальной эпилепсии	2 (6%)	0 (0%)	p=0,1
Синдром Ландау-Клеффнера	0 (0%)	0 (0%)	p=1
Тяжесть заболевания, %:			
1 стадия	0 (0%)	0 (0%)	p=1
2 стадия	9 (28%)	5 (13%)	p=0,096
3 стадия	23 (72%)	35 (87%)	p=0,096
4 стадия	0 (0%)	0 (0%)	p=1
Число пациентов с приступами	23/32 (72%)	27/40 (68%)	p=0,689
Этиология			
Идиопатические случаи, %:	18 (56%)	13 (32%)	p=0,044
Структурные случаи, %:	14 (44%)	27 (68%)	

Группы пациентов, получавших метилпреднизолон по двум разным схемам, статистически достоверно не отличались по возрасту, полу, тяжести течения и этиологии заболевания.

На основании результатов ретроспективной оценки эффективности различных схем гормональной терапии, для пациентов проспективной группы был разработан дифференцированный подход в назначении метилпреднизолона в

зависимости от тяжести состояния и стадии заболевания. До терапии законные представители пациентов подписывали информированные согласия на применение метилпреднизолона. Использовались два режима - только пульсовая гормональная терапия и пульсовая гормональная терапия в сочетании с пероральным приемом препарата у пациентов с эпилепсией с продолженной спайк-волновой активностью во сне.

Перспективная группа набиралась в соответствии со следующими **критериями включения:**

3. Возраст пациентов от 2-х до 12 лет.
4. Индекс спайк-волновой активности во сне (дневном или ночном) $\geq 50\%$.
5. Наличие эпилептических приступов и/или регресса нейрокогнитивного развития.
6. Отсутствие эффекта от применения антиэпилептических препаратов.

Критерии исключения:

3. Возраст младше 2 лет и старше 12 лет.
4. Отсутствие ЭЭГ-сна и отсутствие данных об уровне индекса продолженной спайк-волновой активности.
5. Пациенты с низким уровнем комплаентности.
6. Пациенты в тяжелом состоянии по соматическому статусу или имеющие противопоказания к назначению метилпреднизолона (пациенты с бульбарными нарушениями с высоким риском развития аспирационной пневмонии).

Всем пациентам проспективной группы была проведена пульсовая терапия метилпреднизолоном в течение 5 дней внутривенно капельно в суточной дозе 25-30 мг на кг веса. Далее пациенты распределялись в 2 группы исследования в зависимости от стадии болезни (наличие или отсутствие психоречевого регресса) - рисунок 3:

1 группа - в нее включались пациенты без грубого регресса когнитивных и речевых функций, хотя некоторые пациенты исходно имели задержку

психоречевого развития (2 стадия заболевания). Этим пациентам пульсовая гормональная терапия повторялась 1 раз в месяц в течение 5 дней (25-30 мг на кг веса) на протяжении 6 месяцев без проведения поддерживающей гормональной терапии в межкурсовые периоды.

2 группа – включала пациентов с очевидным регрессом психоречевого или моторного развития и изменениями поведения (3 стадия заболевания). Они после первого курса пульсовой гормональной терапии переводились на постоянный пероральный прием метилпреднизолона в течение 6 месяцев. Суточная доза была равна 1,5 мг/кг, через 1,5 месяца эта доза постепенно уменьшалась до отмены препарата.

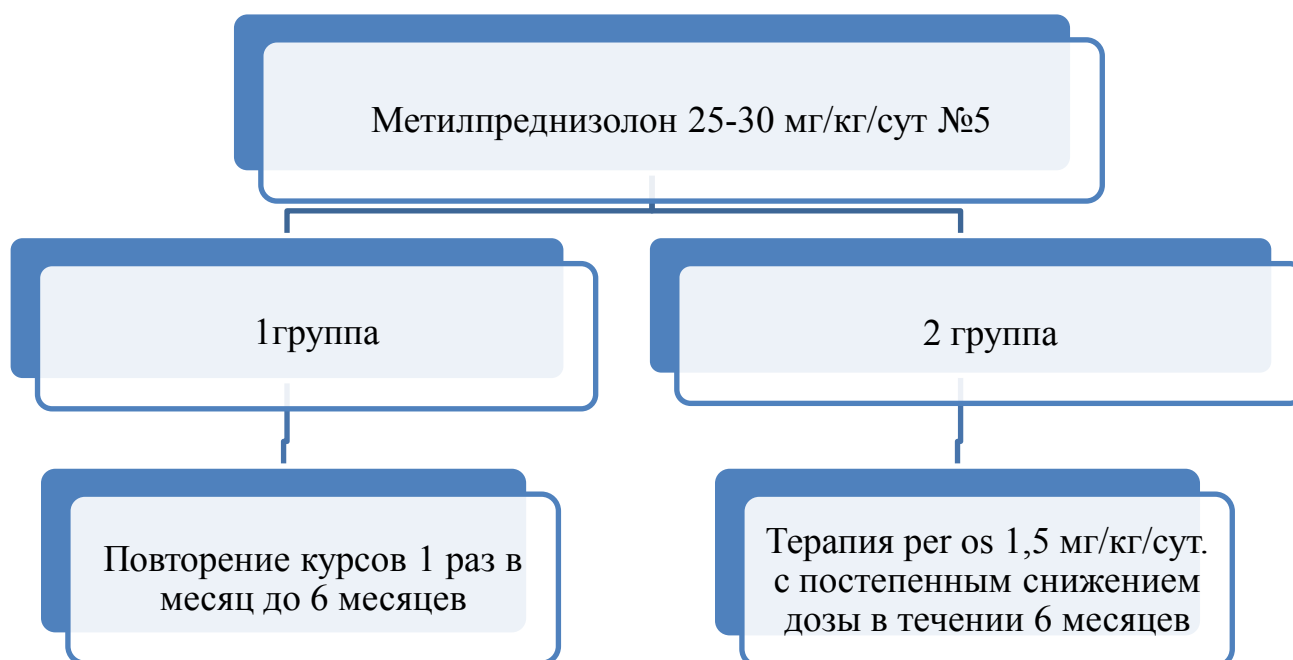


Рисунок 3. Схема назначения метилпреднизолона.

Общая продолжительность гормональной терапии в обеих группах составила 6 месяцев. Все пациенты продолжали прием антиэпилептических препаратов, назначенных до включения в исследование.

Оценка эффективности проводилась по следующим показателям:

- частота эпилептических приступов (по дневнику приступов);
- жалобы родителей на наличие побочных эффектов;
- данные шкалы Developmental Profile 3 (DP3);

- d. величина индекса спайк-волновой активности во сне (по 4-х часовому видео-ЭЭГ мониторингу дневного сна);
- e. восстановление моторных и психоречевых функций.

Контроль параметров эффективности проводился всем пациентам в условиях госпитализации через 3 и 6 месяцев. Части пациентов проведено контрольное амбулаторное обследование через год и 2 года.

Контроль побочных эффектов осуществлялся на основании активных жалоб родителей, данных объективного и лабораторного обследования в те же сроки.

После окончания лечения кортикостероидами наблюдение продолжалось в течении минимум 6 месяцев для сравнения эффективности и оценки результатов лечения в динамике.

Характеристика групп проспективного наблюдения приведена в таблице 8.

Таблица 8 - Сравнительная характеристика групп проспективного наблюдения Признак	1 группа (20 человек)		2 группа (23 человека)	
	Число пациентов	% пациентов	Число пациентов	% пациентов
Диагноз				
Эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне	13	65	23	100
Атипичное течение доброкачественной фокальной эпилепсии	7	35	0	0
Синдром Ландау-Клеффнера	0	0	0	0
Ср. возраст на момент включения (годы)	6 ± 2 (от 2 до 9 лет)		5,5 ± 2,3 (от 2 до 9 лет)	
Соотношение мальчиков/девочек	9/11		15/8	
Ср. возраст дебюта эпилептических приступов (годы)	3,2 ± 1,1 (от 1 года до 5 лет)		2,8 ± 1,3 (от 1 года до 4 лет)	

Таблица 8 - продолжение

Признак	1 группа (20 человек)		2 группа (23 человека)	
	Число пациентов	% пациентов	Число пациентов	% пациентов
Ср. возраст обнаружения CSWS (годы)	5 ± 2 (от 2 до 9 лет)		4,6 ± 2,6 (от 2 до 9 лет)	
Ср. время от дебюта приступов до начала гормональной терапии (годы)	3 ± 1,8 (от 7 мес. до 7 лет)		3,7 ± 2,2 (от 1 до 7 лет)	
Ср. число АЭП-препаратов в анамнезе	2 (от 1 до 5)		3 (от 1 до 9)	
Соотношение структурных случаев к идиопатическим	13/7		13/10	
Число пациентов с приступами	15	75	16	70
Число пациентов с ежедневными приступами	4	20	10	44
Число пациентов с приступами 1 раз в неделю	2	10	2	9
Число пациентов с редкими приступами (несколько раз в год)	9	45	4	17
Средний индекс CSWS (%)	77 ± 16		83 ± 16	
Средняя оценка по DP3 (баллы)	67 ± 24		45 ± 14	

Все пациенты с 3 стадией заболевания имели диагноз эпилептической энцефалопатии с продолженной спайк-волновой активностью во сне, среди пациентов со 2 стадией заболевания у 7 из 20 имел место диагноз атипичного течения доброкачественной фокальной эпилепсии детства (у 6 роландический вариант и у 1 синдром Панайотопулоса). В проспективной группе не было ни одного человека с синдромом Ландау-Клеффнера - таблица 8.

Несмотря на более ранний дебют эпилептических приступов и более раннее обнаружение CSWS во 2 группе, средний срок течения заболевания до

применения гормональной терапии между ними статистически достоверно не отличался: $3 \text{ года} \pm 1,8$ и $3,7 \pm 2,2$ соответственно в 1 и 2-й группах ($p = 0,83$) - таблица 8.

Обращает на себя внимание несколько большее число структурных случаев CSWS по отношению к идиопатическим в группе пациентов со 2 стадией заболевания $13/20$ (65%), при практическом равном их соотношении среди пациентов с 3 стадией заболевания - $13/23$ (57%) соответственно. В остальном при сравнении основных характеристик можно сделать вывод об отсутствии статистически достоверных различий между группами, в том числе по среднему индексу спайк-волновой активности 77 ± 16 и 83 ± 16 ($p=0,79$) и средней оценке по шкале DP3 67 ± 24 и 45 ± 14 ($p=0,43$).

Обобщенная оценка эффективности и фармакоэкономический анализ предложенного дифференцированного метода терапии метилпреднизолоном проведена по отношению к принятому стандарту антиэпилептического лечения. В таблице 9 приведена сравнительная характеристика ретроспективной группы пациентов, пролеченных только АЭП и пациентов проспективного наблюдения, пролеченных двумя схемами метилпреднизолона. Обращает на себя внимание нозологическая неоднородность групп, в частности наличие в группе сравнения 4-х пациентов с диагнозом синдрома Ландау-Клеффнера. Несмотря на это, статистически достоверных различий между основными характеристиками групп не было.

Таблица 9 - Характеристика групп сравнения (дифференцированная гормональная терапия и АЭП)

Показатель	Значение для метода дифференцированной гормональной терапии	Значение для группы, получавшей только АЭП препараты	Уровень значимости (p)
Количество пациентов	43	50	
Возраст пациентов (годы)	5 ± 2	5 ± 1	p=1,000
Пол пациентов:			
мужской, %	24 (56%)	24 (48%)	p=0,45
женский, %	19 (44%)	26 (52%)	
Диагноз, %:			
Эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне	36 (84%)	41 (82%)	p=0,01
Атипичное течение доброкачественной фокальной эпилепсии	7 (16%)	5 (10%)	
Синдром Ландау-Клеффнера	0 (0%)	4 (8%)	
Число пациентов с эпилептическими приступами, %:	31 (72%)	43 (86%)	p=0,098
Тяжесть заболевания, %:			
1 стадия	0 (0%)	0 (0%)	p=0,104
2 стадия	20 (47%)	21 (42%)	
3 стадия	23 (57%)	29 (58%)	
4 стадия	0 (0%)	0 (0%)	
Этиология, %:			
Идиопатические случаи	17 (40%)	15 (42%)	p=0,335
Структурные случаи	26 (60%)	35 (58%)	

2.2 Методы исследования

Клиническое исследование включало:

– анамнестический метод с выяснением перинатального анамнеза, особенностей раннего развития, возраста дебюта и характера течения заболевания, наличия и типа эпилептических приступов (по дневнику приступов), оценка их семиологии по видеозаписям (при наличии таковых), уточнение возраста появления нейрокогнитивного или моторного регресса. Особое внимание уделялось сведениям об эффективности ранее применявшихся препаратов, их схемам, дозам, побочному действию, вопросу изменения картины заболевания на фоне проводимой терапии;

– клинико-генеалогический метод с составлением родословной семьи для выявления наследственной отягощенности по эпилепсии, фебрильным приступам или недифференцированных синдромов умственной отсталости;

– оценка фенотипических особенностей и соматического статуса;

– оценка неврологического статуса;

– пациентам проспективной группы проводилось динамическое исследование уровня развития с применением методики Developmental Profile 3 (DP3), которая представляет собой интервью с одним из родителей пациента [17]. Она рассчитана на пациентов от 0 до 12 лет и позволяет получить сведения об уровне развития по 5 шкалам (двигательные навыки, коммуникативные навыки, социально - эмоциональное поведение, когнитивные и адаптивные способности), а также включает суммарную оценку всех навыков. Исследование проводилось минимум дважды с интервалами в 6 месяцев. Данные первичного тестирования позволяют определить наличие у ребенка задержки психо-интеллектуального и речевого развития и выявить сферу преимущественного дефицита, повторные необходимы для оценки результата лечения. Данная шкала валидирована в России [13];

– контроль побочных эффектов проводился на основании активных жалоб родителей, данных объективного, лабораторного и инструментального обследования. Лабораторные методы включали общий клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с контролем уровня глюкозы, гормональный профиль (тироксин (Т3), трийодтиронин (Т4), тиреотропный гормон (ТТГ), антитела к тиреопероксидазе, 25ОНвит.Д, инсулин, кортизол). Осуществлялся контроль массы тела. Пациентов осматривал офтальмолог и кардиолог. Оценка проводилась до начала терапии и через 3 и 6 и 12 месяцев после;

– электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография (ЭХО-КГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек до начала терапии и контроль ЭКГ и УЗИ через 6 месяцев после начала терапии;

– денситометрия всего тела и поясничного отдела позвоночника проводилась через 6 месяцев от начала терапии для исключения развития остеопороза на фоне применения метилпреднизолона;

– видео - ЭЭГ мониторинг дневного или ночного сна (не менее 4-х часов) с подсчетом спайк-волнового индекса на электроэнцефалографе Nicolet EEG (Nicolet Biomedical). В исследовании использовалась международная система монтажа "10-20". Каждому пациенту перед засыпанием проводились функциональные пробы с открыванием-закрыванием глаз, фотостимуляцией и гипервентиляцией (для детей старше 3-х лет), регистрировалась ЭЭГ в состоянии бодрствования перед сном и после пробуждения. Пациентам проспективной группы исследование проводилось 4 раза на протяжении года: исходная запись, контроль через 3, 6, 12 месяцев. Оценивался индекс эпилептической активности, ее характеристики (очаговая, диффузная), локализация, морфология приступов и их ЭЭГ коррелятов;

– магнитно-резонансная томография выполнялась на магнитном томографе Philips Intera напряженностью магнитного поля 1,5 Т в трех взаимно перпендикулярных проекциях в режиме T1- и T2-взвешенного изображения и FLAIR со стандартным шагом сканирования;

– при отсутствии патологии головного мозга и при наличии информированного согласия отдельным пациентам проводилась ДНК диагностика. При наличии у пациента только эпилепсии использовалось секвенирование генов панели «Наследственные эпилепсии» или клиническое экзомное секвенирование. Для пациентов с туберозным склерозом – таргетное секвенирование генов. При наличии стигм дизэмбриогенеза (более 5) и/или сочетании эпилепсии с умственной отсталостью проводилось исследование кариотипа, и при его нормальном результате вторым этапом применялся хромосомный микроматричный анализ.

Объем финансовых затрат, на одного пациента, пролеченного только антиэпилептическими препаратами, рассчитан с использованием сведений о "Структуре затрат на антиэпилептическую терапию по данным центра для детей, больных эпилепсией" [19]. Затраты в год для всех пациентов складывались из стоимости вальпроатов, леветирацетама, этосуксимида, топирамата, карбамазепина. Косвенные затраты с учетом детского возраста пациентов рассматривались как затраты общества в связи с болезнью детей: производственные потери и оплата по листам нетрудоспособности ухаживающим за больным членом семьи, социальные выплаты пенсий по инвалидности.

Стоимость предложенного варианта терапии метилпреднизолоном в сочетании с антиэпилептическими препаратами была рассчитана в протоколе клинической апробации № 35-4 от 31.08.2015г МЗ РФ «Метод лечения эпилепсий с продолженной спайк-волновой активностью во сне с использованием пульсовой гормональной терапии».

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Этиология синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне

Этиология синдромов с CSWS была уточнена у 109 из 163 пациентов (67%) - рисунок 4.



Рисунок 4. Этиология синдромов с CSWS.

Самой частой причиной являлось гипоксически-ишемическое поражение ЦНС в перинатальном периоде, перивентрикулярная лейкомаляция была выявлена у 63/163 пациентов (39%). Пороки развития головного мозга выявлены у 17/163 пациентов (10%): фокальная кортикальная дисплазия (4/17), пахигирия (5/17), полимикрогирия, шизэнцефалия, узловатая гетеротопия, гипоплазия гиппокампа - у 1, гипоплазия височной доли, агенезия мозолистого тела (у одного пациента из 17, соответственно), недифференцированные пороки развития (2/17).

Следующая по частоте причина – окклюзионная гидроцефалия, состояние после вентрикулоперитонеального шунтирования, была обнаружена у 10/163 (6%) пациентов, последствия перенесенной нейроинфекции отмечались у 5/163 (3%), инсульт в перинатальном периоде - у 4/163 (3%).

ДНК-диагностика была проведена 13/163 пациентам, из них у 10/13 (77%) была установлена генетическая природа заболевания. У 4 человек продолженная спайк-волновая активность во сне существовала в рамках эпилепсии при нейродегенеративных заболеваниях (синдром Ретта, туберозный склероз - 2 случая, нейрональный цероидный липофусциноз 2 типа). У одного пациента с выраженными чертами дизморфизма при кариотипировании была выявлена крупная делеция короткого плеча X хромосомы ((46, X, del(X)(q26)). Один пациент мужского пола имел синдром Коффина-Лоури, подтвержденный молекулярно-генетическими методами исследования. Секвенирование генов, ответственных за развитие наследственных форм эпилепсии, было проведено у 6 пациентов. У одного пациента выявлена ранее не описанная гетерозиготная мутация в гене *GRIN2A*, у двух выявлены мутации в генах калиевых каналов (*KCND3*, *KCNQ2*). Проведение хромосомного микроматричного анализа позволило обнаружить мутацию, ответственную за развитие синдрома Моват-Вильсона у одного пациента.

Из всей выборки у 54/163 (33%) пациентов этиологический фактор не был установлен, что предполагает значительный вклад генетических факторов. У 12 из этих пациентов появление продолженной спайк-волновой активности во сне обусловлено трансформацией доброкачественных фокальных идиопатических эпилепсий. Один из пациентов, с диагнозом атипичного течения доброкачественной фокальной эпилепсии детства имел генетически подтвержденный диагноз мышечной дистрофии Дюшенна (случай унаследованной мутации).

Наследственная отягощенность по эпилепсии была выявлена у 6/43 (14%) пациентов проспективной группы и у 1/43 (2%) пациента отмечалась наследственная отягощенность по фебрильным приступам.

Таким образом, в этиологии синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне основное место занимает гипоксически-ишемическое поражение ЦНС в перинатальном периоде (39%), далее по частоте располагаются пороки развития коры головного мозга (10%), гидроцефалия (6%), генетические формы 10/163 (6%).

Большое число случаев с неустановленной этиологией (33%) вероятно обусловлено низкой частотой применения генетических методов обследования. Можно предположить, что при более широком использовании методов ДНК - диагностики доля пациентов с генетически детерминированными формами была бы выше. Следует отметить, что из 53 пациентов без патологии головного мозга у 11 человек (21%) выявлялась задержка развития до дебюта эпилепсии, что еще раз косвенно свидетельствует о вкладе генетических факторов в генез заболевания. Тем не менее, приведенные выше данные доказывают возможность существования синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне как в рамках эпилепсии при нейродегенеративных заболеваниях, так и при синдромальной патологии.

3.2 Сравнительная эффективность различных антиэпилептических препаратов в лечении синдромов с CSWS

В данной научной работе был ретроспективно проанализирован фармакологический анамнез 163 пациентов с CSWS. У 141/163 детей имели место приступы (текущие или в анамнезе), у 22 отмечался бессудорожный вариант CSWS. До начала гормональной терапии, пациенты получали от 1 до 9 антиэпилептических препаратов (АЭП) без эффекта. Приступы сохранялись у 127/141 (90%) пациентов, в том числе у 48/141 (34%) имели место ежедневные приступы, а у 33/141 (23%) пациентов хотя бы однократно отмечался эпилептический статус. АЭП применялись, в том числе у пациентов, не имевших

приступы, в целях предотвращения нервно-психического регресса. Эффективная комбинация не была подобрана у 84/163 (52%) пациентов, что характеризует фармакорезистентное течение синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне.

У 79/163 (48%) пациентов было достигнуто подавление приступов или снижение их частоты на 50%. Эффективные комбинации АЭП у этих пациентов приведены в таблице 10.

Таблица 10 - Эффективность комбинированной АЭП при эпилепсии с CSWS

Препараты	Число пациентов, ответивших снижением частоты приступов на 50 % и более
Вальпроат	14/79 (18%)
Вальпроат+леветирацетам	18/79 (23%)
Вальпроат+этосуксимид	14/79 (18%)
Вальпроат+бензодиазепин	2/79 (2,5%)
Вальпроат+топирамат	1/79 (1%)
Вальпроат+бензодиазепин+этосуксимид	2/79 (2,5%)
Вальпроат+сультиам	1/79 (1%)
Вальпроат+бензодиазепин+леветирацетам	5/79 (6%)
Вальпроат+бензодиазепин+топирамат	1/79 (1%)
Вальпроат+леветирацетам+этосуксимид	3/79 (4%)
Перампанел+вальпроат+бензодиазепин	1/79 (1%)
Перампанел+вальпроат+леветирацетам	1/79 (1%)
Перампанел+вальпроат	1/79 (1%)
Перампанел+леветирацетам	2/79 (2,5%)
Леветирацетам	4/79 (5%)
Сультиам	2/79 (2,5%)
Сультиам+этосуксимид	1/79 (1%)
Леветирацетам+этосуксимид	2/79 (2,5%)
Бензодиазепин+леветирацетам	2/79 (2,5%)
Бензодиазепин+леветирацетам+сультиам	1/79 (1%)
Ламотриджин+топирамат	1/79 (1%)

Сравнительный анализ различных комбинаций антиэпилептических препаратов по их влиянию на подавление эпилептических приступов показал, что вальпроат входил в эффективную комбинацию у 64 из 107 пациентов, его

получавших (60%). В данном случае под эффективностью понимается снижение частоты приступов на 50% и более. Комбинированная терапия с этосуксимидом позволила улучшить состояние у 22/33 (67%), с сультиамом - у 4/14 (29%). Использование сочетаний АЭП, включавших леветирацетам, позволяет добиться положительной динамики у 35/62 (56%) пациентов. Хотя число пациентов, получавших перампанел было невелико - всего 8 человек (7 из ретроспективной группы, 1 из проспективной), результат оказался весьма успешным - у 6 (75%) отмечено сокращение числа приступов. Лучший результат достигается при добавлении в терапию бензодиазепинов (клобазам) – 14/17 (82%) эффективности. Как при структурной патологии головного мозга, так и без нее топирамат (n=26), ламотриджин (n=15) и карбамазепин (n=10) не позволяют уменьшить частоту приступов и улучшить состояние у пациентов с CSWS - рисунок 5.

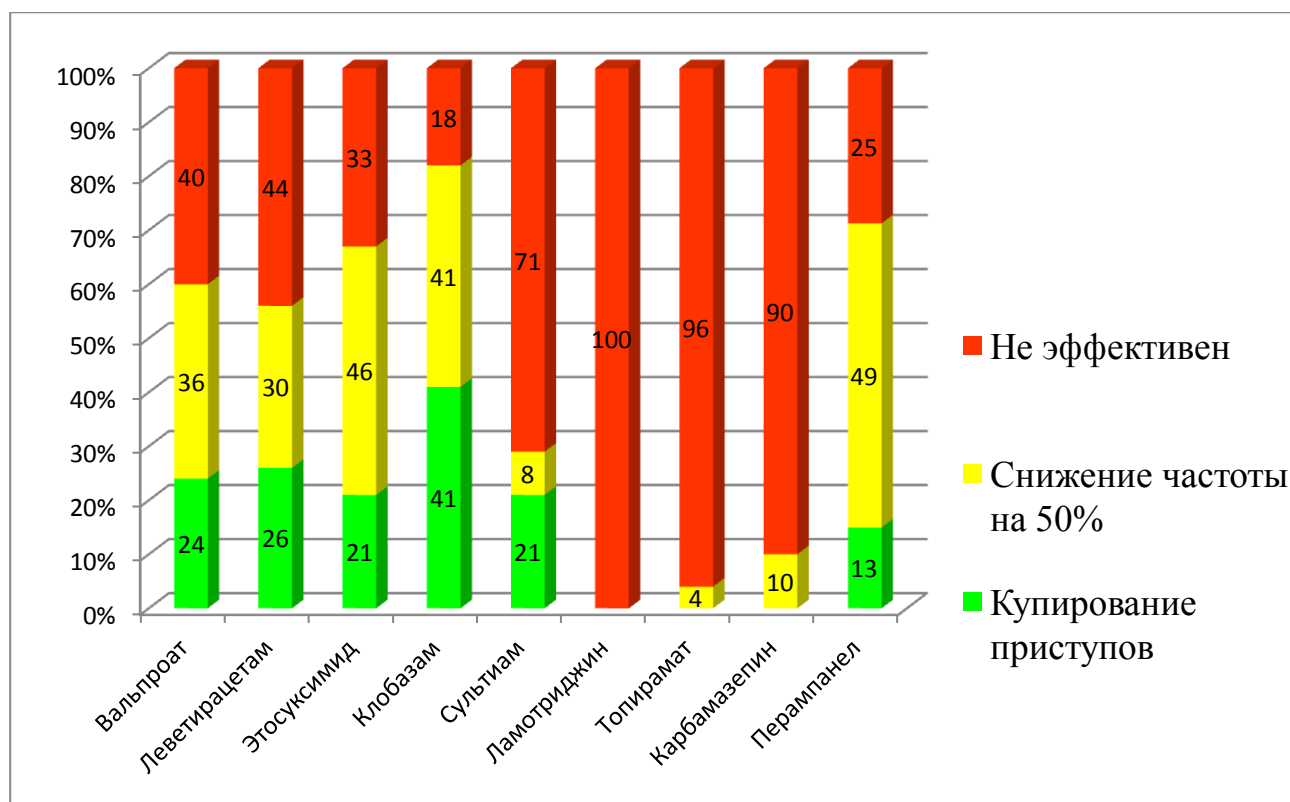


Рисунок 5. Сравнительная эффективность комбинированной терапии с участием различных АЭП

Таким образом, наиболее часто применяющейся комбинацией антиэпилептических препаратов в нашей стране является – вальпроаты с леветирацетамом, однако их суммарная средняя эффективность не превышает

58%, при этом наилучшим эффектом в отношении подавления эпилептических приступов обладает комбинированная терапия с включением бензодиазепинов (клобазама), который в РФ не зарегистрирован. При использовании комбинаций с этосуксимидом и вальпроатами, как минимум 33% пациентов не могут быть избавлены от эпилептических приступов.

Еще менее выраженный эффект АЭП терапии наблюдался в отношении влияния на индекс эпилептиформной активности, лишь у 54/163 (33%) пациентов было достигнуто снижение спайк-волнового индекса на $\geq 30\%$. У 109/163 (67%) несмотря на терапию индекс оставался по-прежнему высоким. Такие пациенты являлись кандидатами для проведения гормонального лечения.

3.2.1 Эффективность перампанела в лечении синдромов с CSWS

На настоящий момент в литературе отсутствует описание случаев применения перампанела при синдромах с CSWS. В связи с этим представляются ценными сведения о его эффективности, полученные в данном исследовании. Перампанел - новый антиэпилептический препарат, который по механизму является селективным неконкурентным антагонистом ионотропных α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионат-(AMPA) глутаматных рецепторов на постсинаптических нейронах [5]. Препарат одобрен американским управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (US Food and Drug Administration (FDA)) для лечения фокальных приступов со вторичной генерализацией или без нее у детей от 4-х лет [80]. В РФ препарат зарегистрирован в качестве дополнительного средства для лечения фокальных приступов у пациентов с эпилепсией в возрасте от 12 лет и старше при наличии или отсутствии вторично-генерализованных приступов. Как показано выше, 8 детей в нашем исследовании получали данное лекарственное средство. Возраст пациентов составлял от 4 до 9 лет. Для назначения данной терапии законные

представители пациентов подписывали информированные согласия, и оформлялось "Решение врачебной комиссии о приеме препарата off-label". Все пациенты наблюдались с диагнозом эпилептической энцефалопатии с продолженной спайк-волновой активностью во сне. Структурные варианты CSWS отмечались у 5. Один пациент наблюдался с синдромом Моват-Вильсона и у одного этиология не была установлена. Фармакоанамнез пациентов до назначения перампанела включал от 4-х до 10 АЭП, в том числе 5 человек до его назначения получали гормональную терапию (метилпреднизолоном, преднизолоном, дексаметазоном, гидрокортизоном, синтетическим АКТГ), и один из них получал иммуноглобулины. Все АЭП, гормоны были неэффективны или недостаточно эффективны, эпилептические приступы сохранялись у всех пациентов. Перампанел назначался в 2-х случаях в дуотерапии, в 3-х случаях третьим в комбинации, и в 3-х случаях - 4-м препаратом. Препарат использовался в минимально эффективной дозировке, она составляла от 4 мг до 8 мг в один прием на ночь. Отсутствие эффекта отмечено у 2-х пациентов. Один из них имел порок развития мозга, его фармакоанамнез до данного лечения включал 6 препаратов. Второй пациент с неустановленной этиологией CSWS имел в фармакоанамнезе 10 лекарственных средств. В остальных 6 случаях перампанел позволил сократить число приступов как минимум на 50% процентов, в том числе купировать приступы у 1 пациента. Катамнез составил от 1 года до 2-х лет, ни один пациент не прекратил лечение. Побочные эффекты отмечались у 3-х пациентов на дозе 6 мг на ночь - 2 случая появления неустойчивости при ходьбе и 1 случай чрезмерной сонливости, вялости. У двух из трех пациентов с побочными эффектами перампанел не был эффективным, поэтому он был отменен. У одного пациента доза была снижена до 4 мг в сутки без потери эффективности, и негативные реакции нивелировались - таблица 11.

Таблица 11 - Эффективность перампанела в лечении синдромов CSWS

Диагноз и возраст	Типы приступов	Фармакоанамнез	Терапия	Эффект
Туберозный склероз. Структурная мультифокальная фармакорезистентная эпилепсия. Эпилептическая энцефалопатия с CSWS. 7 лет	Фокальные с переходом в билатеральные тонико-клонические, несколько раз в неделю и атипичные абсансы	Вальпроат, леветирацетам, афинитор, пульс-терапия метилпреднизолоном	Вальпроат Леветирацетам Афинитор Перампанел 4 мг н/ночь	Купирование фокальных с переходом в билатеральные тонико-клонических приступов, улучшение поведения, побочные эффекты в виде падений на дозе 6 мг
Эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне. 7 лет	Гемиклонические приступы во сне с параличом Тодда несколько раз в месяц, негативный миоклонус (кивки)	Вальпроат, леветирацетам, этосуксимид, сультиам, бензодиазепин, пульс-терапия метилпреднизолоном, иммуноглобулины	Вальпроат Бензодиазепин Перампанел 8 мг н/ночь	Купирование ночных гемиклонических приступов, улучшение поведения
Структурная эпилепсия. Эпилептическая энцефалопатия с CSWS. 4 года	Гемиклонические с орофациальными автоматизмами статусного течения во сне раз в месяц, атипичные абсансы	Оскарбамазепин, леветирацетам, вальпроат	Леветирацетам Перампанел 6 мг н/ночь	Купирование атипичных абсансов, уменьшение на 50% частоты гемиклонических ночных приступов
Эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне. 9 лет	Миоклонические приступы, атонические приступы, фокальные с переходом в билатеральные тонико-клонические по несколько раз в сутки	Ламотриджин, леветирацетам, вальпроат, топирамат, этосуксимид, бензодиазепин, синтетический АКТГ, преднизолон, сультиам, лакосамид	Леветирацетам Вальпроат Перампанел 6 мг н/ночь	Без улучшения, побочные эффекты в виде падений

Таблица 11 - продолжение

Диагноз и возраст	Типы приступов	Фармакоанамнез	Терапия	Эффект
Синдром Моват-Вильсона. Эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне. 9 лет	Атипичные абсансы, миоклонии век, атонические приступы (кивки), фокальные с переходом в билатеральные тонико-клонические	Карбамазепин, леветирацетам, вальпроат, топирамат, этосуксимид, бензодиазепин, дексаметазон, сультиам	Леветирацетам Вальпроат Бензодиазепин Перампанел 4 мг н/ночь	Купирование фокальных с переходом в билатеральные тонико-клонические приступы
Структурная эпилепсия. Эпилептическая энцефалопатия с CSWS. 6 лет	Гемиклонические во сне по 2 раза в сутки	Вальпроат, карбамазепин, топирамат, этосуксимид, бензодиазепин, сультиам	Леветирацетам Перампанел 8 мг н/ночь	Уменьшение числа приступов более чем на 50%
Структурная эпилепсия. Порок развития головного мозга, диффузная полимикрогирия. Эпилептическая энцефалопатия с CSWS. 5 лет	Атипичные абсансы, миоклонии век, атонические приступы (кивки)	Вальпроат, этосуксимид, бензодиазепин, леветирацетам, метилпреднизолон, гидрокортизон	Вальпроат Леветирацетам Перампанел 6 мг н/ночь	Без эффекта, вялость, сонливость
Структурная эпилепсия. Эпилептическая энцефалопатия с CSWS Состояние после тривентрикулоцистерностомии. 7 лет	Атипичные абсансы, миоклонии век, атонические приступы (кивки), редкие гемиклонические фациобрахиальные	Вальпроат, этосуксимид, сультиам, бензодиазепин, леветирацетам, метилпреднизолон,	Вальпроат Бензодиазепин Перампанел 2 мг н/ночь	Купирование приступов, резкое улучшение состояния

Несмотря на ограниченное количество пациентов, получавших перампанел, представленные результаты указывают на возможную эффективность применения препарата у пациентов с CSWS. И хотя не было зарегистрировано ни одного случая снижения спайк-волнового индекса, избавление или снижение частоты эпилептических приступов у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией также является существенным достижением.

3.3 Сравнительная эффективность различных схем применения метилпреднизолона у пациентов ретроспективной группы

При неэффективности АЭП пациентам назначалась гормональная терапия. Всего по данным ретроспективного анализа метилпреднизолоном пролечено 72 пациента по двум ниже приведенным схемам. В данном случае выбор схемы лечения не зависел от тяжести течения заболевания.

Пульс-терапию повторными пятидневными курсами 1 раз в месяц на протяжении 6 месяцев, с использованием доз 25-30 мг/кг/сут., получили 32 пациента (1 группа). Из них до гормональной терапии приступы отмечались у 23. Сокращение числа приступов достигнуто у 11/23 (48%) человек, исчезновение у 7/23 (30%). Снижение индекса эпилептиформной активности на 30% и более у 17/32 (53%). Улучшение когнитивных функций у 12 (44%) из 27 с нарушениями интеллекта, улучшение речи у 7 (44%) из 16 и двигательных функций у 2 (29%) из 7 пациентов - таблица 12.

Однократный пятидневный курс пульс-терапии метилпреднизолоном дозами 25-30 мг/кг/сут. с последующим назначением перорального приема метилпреднизолона 1,5 мг/кг/сут. с постепенным уменьшением дозы на протяжении 6 месяцев получили 40 человек (2 группа). Из них приступы отмечались у 27 пациентов. Сокращение числа приступов достигнуто у 14/27 (52%), подавление у 8/27 человек (30%). Снижение индекса эпилептиформной

активности на 30% и более - у 25/40 (63%). Улучшение когнитивных функций у 14 (54%) из 26, улучшение речи у 11 из 30 (37%) и двигательных функций у 8 (31%) из 26 пациентов.

Таблица 12 - Сравнительная эффективность применения двух схем метилпреднизолона в ретроспективной группе (n=72)

Эффективность	Число пациентов (%)		Уровень значимости (p)
	Пульс-терапия (n=32)	Пульс-терапия +пероральный прием (n=40)	
в отношении частоты приступов	18/23 (78%)	22/27 (82%)	p=0,777
- в том числе сокращение числа приступов на 50% и более	11/23 (48%)	14/27 (52%)	p=0,777
- в том числе купирование приступов	7/23 (30%)	8/27 (30%)	p=0,951
Снижение индекса эпилептиформной активности	17/32 (53%)	25/40 (63%)	p=0,680
- в том числе полное подавление эпилептиформной активности	3/32 (9%)	7/40 (18%)	p=0,387
Частичное восстановление утраченных функций	18/32 (56%)	20/40 (50%)	p=0,770
Улучшение когнитивных функций	12/27 (44%)	14/26 (54%)	p=0,814
Улучшение речи	7/16 (44%)	11/30 (37%)	p=0,640
Улучшение двигательных функций	2/7 (29%)	8/26 (31%)	p=0,811

В итоге, применение гормональной терапии оказалось высокоэффективно в лечении эпилептических приступов. В первой и второй группах соответственно у 78% и 82% пациентов отмечалось снижение частоты или купирование приступов. Некоторое превосходство (статистически незначимое p=0,777) в данной выборке

получила схема с применением перорального метилпреднизолона после однократного инфузионного курса - рисунок 6.

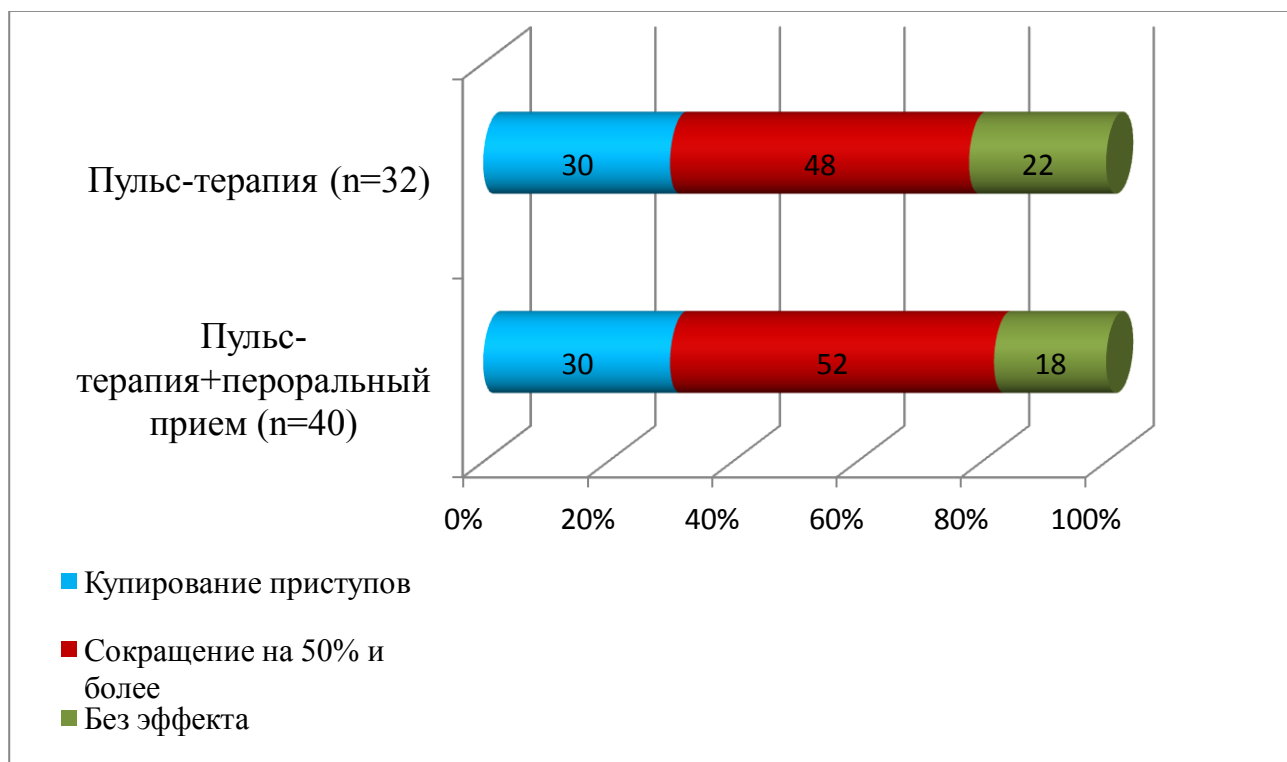


Рисунок 6. Сравнение эффективности двух схем терапии метилпреднизолоном в подавлении эпилептических приступов.

Гормональная терапия позволила снизить индекс эпилептиформной активности в обеих группах. При этом использование таблетированного метилпреднизолона и в данном случае имело преимущество (статистически незначимое $p=0,680$) – 25/40 (63%) пациента со снижением спайк-волнового индекса против 17/32 (53%), получавших только пульс-терапию - рисунок 7. Из них полное подавление спайк-волнового индекса было достигнуто у 3/32 (9%) пациентов на пульс-терапии и у 7/40 (18%), получавших и таблетированный метилпреднизолон - таблица 12. В целом в двух группах снижение спайк-волнового индекса эпилептиформной активности на 30% и более было получено у 42/72 (58%) пациентов. В том числе полное подавление эпилептиформной активности наблюдалось у 10/72 (14%) пациентов.

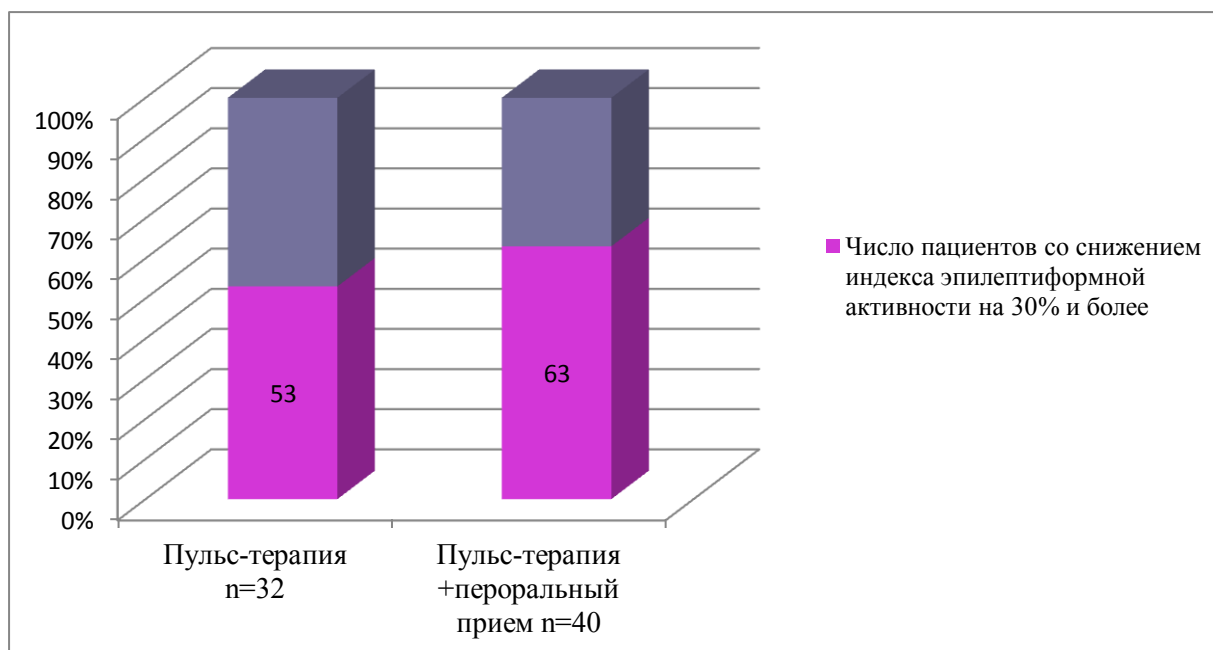


Рисунок 7. Сравнение эффективности двух схем терапии в отношении снижения индекса эпилептиформной активности.

В ретроспективной части данной работы по динамике жалоб и исследованию неврологического статуса проводилась оценка восстановления ранее утраченных навыков. Этот показатель статистически не отличался в двух группах, частичное восстановление функций отмечалось у 18/32 (56%) и 20/40 (50%) пациентов в первой и второй группе соответственно. Так как сфера приобретенного неврологического дефицита отличалась у разных пациентов, то отдельно было проанализировано влияние гормональной терапии в группах с двигательными, речевыми и когнитивными нарушениями - таблица 12. Эффект гормональной терапии оказался приблизительно равным при применении обеих схем, статистически значимого различия между группами пациентов, достигнувших улучшения в двигательной, речевой и когнитивной сферах не получено - рисунок 8.

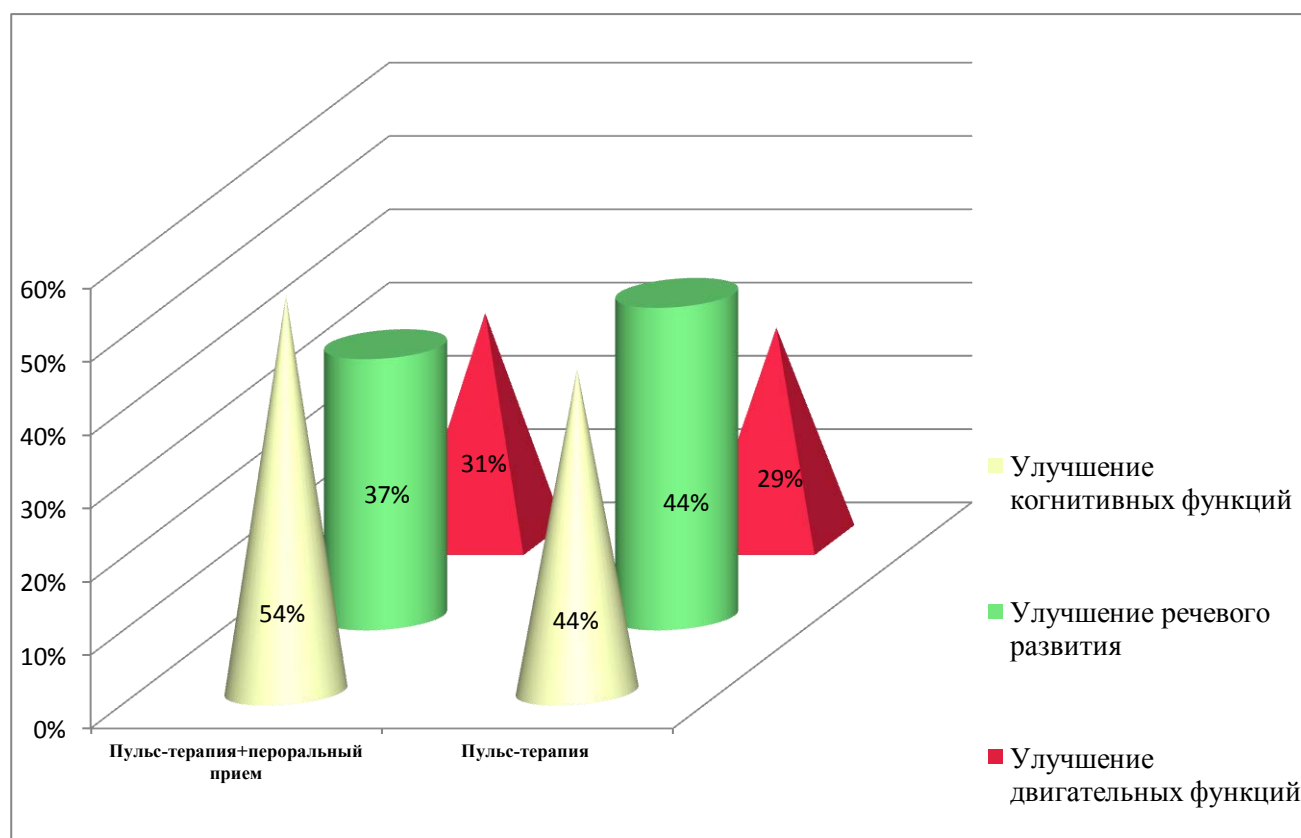


Рисунок 8. Сравнение эффективности двух схем гормональной терапии (процент пациентов) по улучшению когнитивных функций, речи и двигательных функций.

Полное отсутствие какого-либо эффекта было отмечено у 4/32 (13%) (1 структурный случай и 3 идиопатических) пациентов на фоне терапии повторными инфузионными курсами и у 6/40 (15%) пациентов (из них 5 структурных и 1 идиопатический), получавших таблетированный препарат после однократного инфузионного курса. Однако в группе, получавших таблетированный метилпреднизолон, число пациентов со структурным поражением головного мозга превалировало над идиопатическими случаями (27/40 (68%) против 14/32 (44%) соответственно). Кроме того, в резистентных случаях отмечалось большее число пациентов со структурным поражением головного мозга - 6 против 4. На основе анализа этиологии клинических случаев пациентов, не ответивших на терапию, можно предполагать, что структурное поражение головного мозга у пациентов с эпилептической энцефалопатией с продолженной спайк-волновой активностью во сне может являться предиктором резистентности к гормональной терапии.

Помимо эффективности терапии была проанализирована переносимость двух вариантов назначения метилпреднизолона. В группе, получавших таблетированный препарат, ожидаемо чаще наблюдались побочные эффекты – 43% против 9%, $p=0,002$ - таблица 13.

Таблица 13 - Характер и частота развития побочных эффектов на фоне применения метилпреднизолона в ретроспективных группах (n=72)

Побочный эффект	Число пациентов (%) с развитием побочных эффектов	
	Пульс- терапия (n = 32)	Пульс-терапия + пероральный прием (n = 40)
1) Повышение массы тела	0	7 (18%)
2) Психотропный эффект (нарушение сна, поведения, эмоциональная лабильность)	1 (3%)	1 (3%)
3) Гирсутизм	0	7 (18%)
4) Инфекции	0	1 (3%)
5) Экхимозы на коже	1 (3%)	0
6) Повышение АД	0	1 (3%)
7) Снижение АД	1 (3%)	0
Всего побочных эффектов	3 (9%)	17 (43%)
Суммарно побочных эффектов	20/72 (28%)	
Всего пациентов с побочными эффектами	3 (9%)	10 (25%)
Суммарно пациентов с побочными эффектами	13/72 (18%)	

Наиболее часто встречающимися осложнениями являлись повышение массы тела и гирсутизм, однако оба этих эффекта регрессировали после

завершения лечения. Остальные реакции отмечались в единичных случаях. Все побочные эффекты были легкой или средней степени тяжести, серьезных побочных эффектов зарегистрировано не было. Побочные эффекты не требовали снижения дозы, перерывов в лечении и отмены терапии.

Таким образом, можно сделать вывод о высокой эффективности применения обеих схем гормональной терапии с некоторым преимуществом варианта с назначением перорального метилпреднизолона после однократного инфузионного курса в отношении подавления приступов (82% против 78%), а также выраженности влияния на снижение индекса эпилептиформной активности (63% против 53%). При этом пульс-терапия в 4 раза реже вызывает развитие побочных эффектов при отсутствии серьезных нежелательных явлений в обоих вариантах лечения. Полученные сведения о сравнительной эффективности и переносимости двух схем метилпреднизолона легли в основу определения тактики дифференцированной гормональной терапии во второй части исследования. Именно в силу лучшей переносимости пульсовой терапии по сравнению с комбинированной (пульс + таблетки) для пациентов с менее тяжелой стадией заболевания (без психоречевого регресса) был выбран режим повторных курсов пульсовой терапии, а для более тяжелых пациентов (с регрессом) – комбинированная терапия.

3.4 Оценка эффективности метилпреднизолона у пациентов проспективной группы

В проспективное наблюдение было включено 43 человека, у 31 из них отмечались приступы на момент начала лечения.

Повторные пятидневные инфузионные курсы метилпреднизолоном 1 раз в месяц на протяжении 6 месяцев получили 20 пациентов со второй стадией заболевания (без регресса психоречевого развития). Ежедневные приступы

отмечались у 4 человек, раз в неделю - у 2-х, и раз в месяц и реже - у 9 пациентов. Динамика частоты приступов на фоне пульсовой гормональной терапии приведена в таблице 14.

Таблица 14 - Динамика частоты приступов на фоне пульсовой гормональной терапии (n=20)

Частота приступов	Число пациентов		Уровень достоверности
	До лечения	Через 6 мес. лечения	
Ежедневные	4	1	p=0,006
Еженедельные	2	0	
Ежемесячные и реже	9	3	
Нет приступов	5	16	

Через 6 месяцев на фоне терапии удалось достигнуть статистически достоверного положительного результата - уменьшить частоту приступов на 50% и более у 3/15 (20%) пациентов, купировать приступы у 11/15 (73%). Суммарный результат по влиянию на приступы в группе пациентов со второй стадией заболевания - 93% эффективности – представлен на рисунке 9.

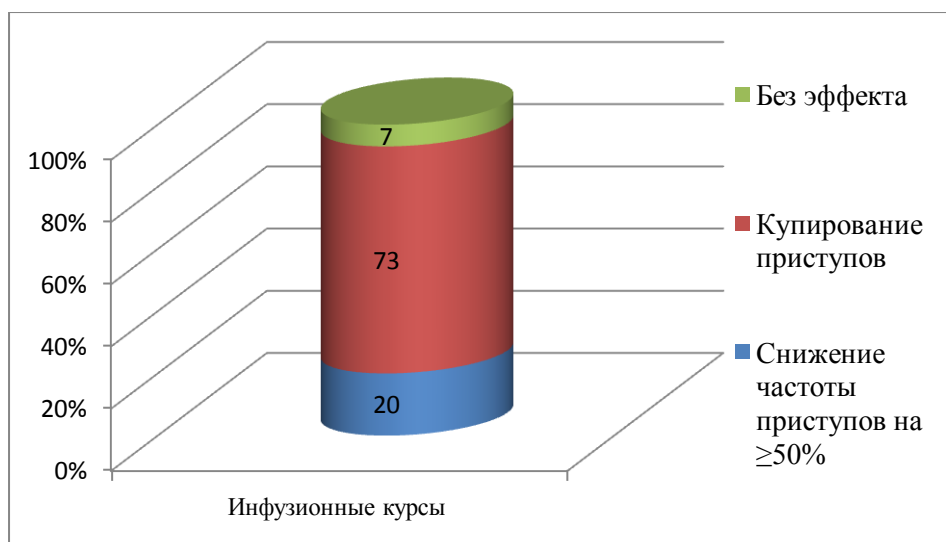


Рисунок 9. Эффективность пульсовой гормональной терапии на частоту приступов у пациентов со 2 стадией заболевания (n=20)

В целом только у 1/15 (7%) пациента с ежедневными приступами не удалось достигнуть положительной динамики. У него отмечалось временное резкое сокращение приступов и улучшение когнитивных функций (ребенок начал лучше

понимать обращенную речь) с рецидивом через 3 недели, с каждым инфузионным курсом рецидивирование происходило все в более короткие сроки, в итоге через 6 месяцев частота приступов снова возросла до ежедневных. В данном случае лечение расценено как неэффективное в отношении подавления приступов. Несмотря на это, у пациента, имевшего до лечения резкий регресс развития, за полгода отмечалась положительная динамика в когнитивной, эмоциональной сфере и улучшение речи.

Пациенты с 3 стадией (с регрессом психоречевого развития) получили однократный курс пульс-терапии с дальнейшим пероральным приемом метилпреднизолона до 6 месяцев, таких пациентов было 23. До лечения ежедневные приступы отмечались у 10 пациентов, раз в неделю - у 2-х пациентов, и раз месяц и реже - у 4-х пациентов. Динамика частоты приступов на фоне пульс-терапии и перорального приема метилпреднизолона приведена в таблице 15.

Таблица 15 – Эффективность пульс-терапии и перорального приема метилпреднизолона по снижению частоты приступов (n= 23)

Частота приступов	Число пациентов (n=23)		Уровень достоверности
	До лечения (число пациентов)	Через 6 месяцев терапии (число пациентов)	
Ежедневные	10	2	p=0,011
Еженедельные	2	4	
Ежемесячные и реже	4	1	
Нет приступов	7	16	

Через 6 месяцев так же было достигнуто снижение частоты приступов на 50% у 4/16 (25%) человек, купирование у 9/16 (56%) резистентными к терапии оказались 3/16 (19%) пациента. Суммарная эффективность данной схемы у пациентов с 3 стадией заболевания составила 13/16 (81%) - рисунок 10. У одного пациента с полимикрогирией приступы появились впервые во время проведения гормональной терапии по схеме с использованием перорального метилпреднизолона. При отмене гормональной терапии приступы сохранялись,

что потребовало введения в терапию дополнительных противоэпилептических препаратов.

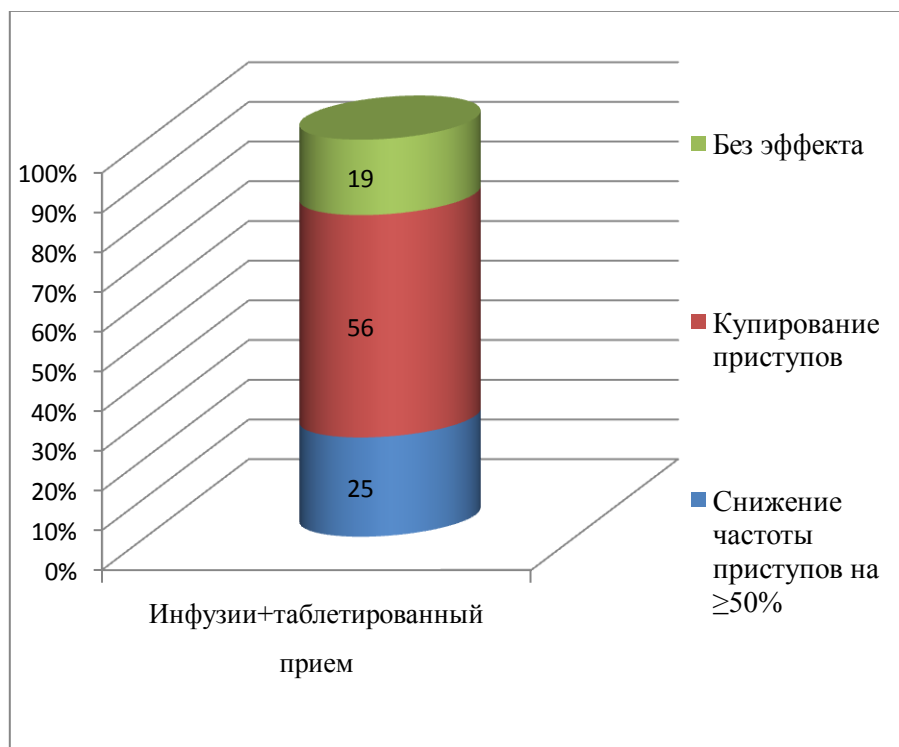


Рисунок 10. Влияние пульс-терапии и перорального приема метилпреднизолона на частоту приступов у пациентов с 3 стадией заболевания (n=23).

Кроме доказанной эффективности каждого из вариантов лечения ниже приведена оценка эффективности в целом подхода дифференцированного назначения метилпреднизолона. Из всей когорты пациентов проспективной группы до лечения ежедневные приступы отмечались у 14/31 (45%) пациентов, раз в неделю - у 4/31 (13%), раз в месяц и реже - у 13/31 (42%) - рисунок 11.

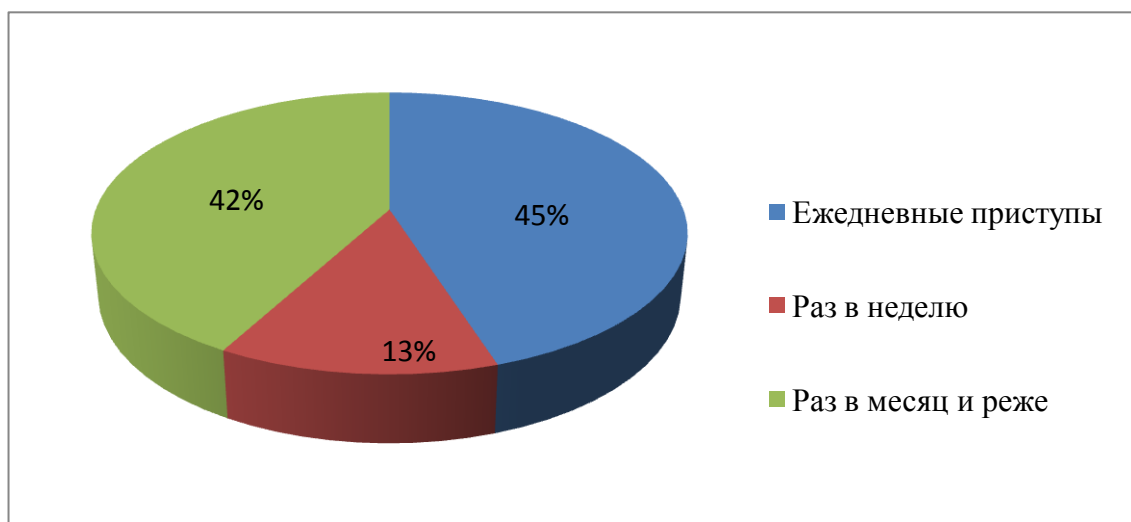


Рисунок 11. Распределение пациентов в зависимости от частоты эпилептических приступов до лечения метилпреднизолоном (совокупно две группы)

Через 6 месяцев ежедневные приступы сохранялись у 3/31 (9%) пациентов, еженедельные у 4/31 (13%), ежемесячные у 4/31 (13%), клиническая ремиссия наблюдалась у 20/31 (65%), имевших приступы до начала лечения. По результатам применения двух схем через 6 месяцев - сокращение частоты приступов у 7/31 (23%) пациентов, клиническая ремиссия у 20/31 (65%). Суммарная эффективность в отношении подавления приступов составила 27/31 (87%), отсутствие эффекта отмечалось у 4/31 (13%) человек - рисунок 12.

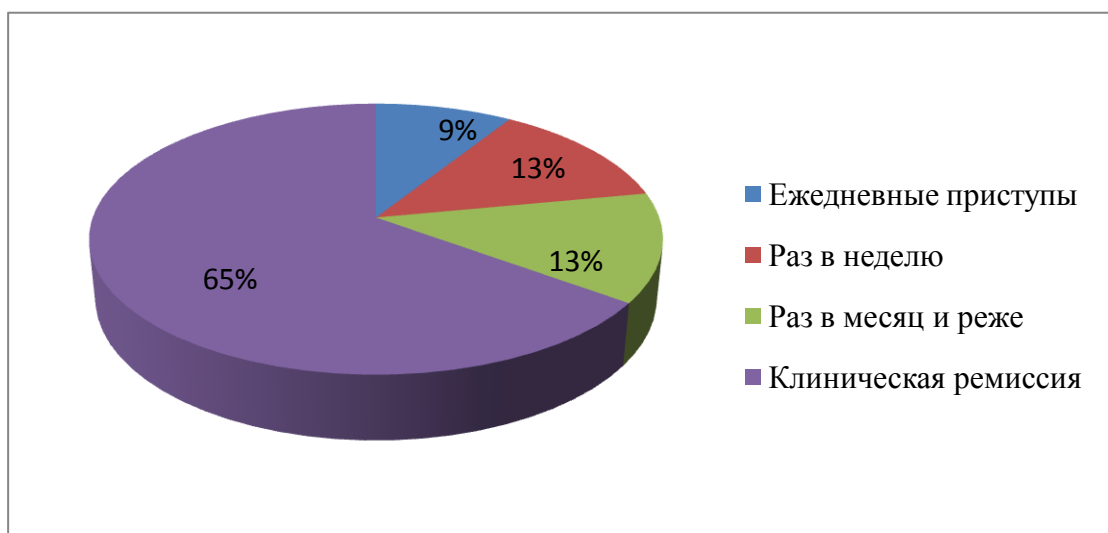


Рисунок 12. Распределение пациентов в зависимости от частоты эпилептических приступов через 6 месяцев лечения метилпреднизолоном (совокупно две группы)

Среди пациентов с резистентными к лечению эпилептическими приступами у двух был выявлен идиопатический синдром CSWS, и так же у двух структурный.

В целом не было получено статистически достоверных различий по эффективности при применении двух схем у пациентов со второй и третьей стадиями заболевания, она составила 93% и 81% соответственно ($p=0,491$) - таблица 16.

Таблица 16 - Сравнительная эффективность дифференцированной терапии в отношении эпилептических приступов через 6 месяцев от начала лечения

Эффективность	Число пациентов		Уровень значимости (p)
	Пульс-терапия (n=20)	Пульс терапия + пероральный прием (n=23)	
в отношении приступов	14/15 (93%)	13/16 (81%)	$p=0,793$
- в том числе сокращение числа приступов на 50% и более	3/15 (20%)	4/16 (25%)	$p=0,792$
- в том числе купирование приступов	11/15 (73%)	9/16 (56%)	$p=0,645$

Несмотря на выявленное в ретроспективной выборке превосходство эффективности комбинированной схемы (пульс-терапия + пероральный прием)

над пульсовыми курсами, в данном случае суммарный результат получился обратный (без статически достоверных различий), что можно объяснить более выраженной тяжестью состояния пациентов с 3-ей стадией заболевания по сравнению со 2-ой. Можно ожидать, что применение пульсовой терапии, продемонстрировавшее высокий результат у пациентов со 2 стадией заболевания, будет недостаточно эффективно для пациентов с 3 стадией заболевания по сравнению с комбинированным назначением метилпреднизолона.

В данном случае, рациональность применения дифференцированного подхода заключается в возможности использовать более безопасную в отношении побочных эффектов схему повторных инфузионных курсов у пациентов со 2 стадией заболевания без потери эффективности такого лечения.

3.5 Оценка эффективности дифференцированной гормональной терапии по показателю спайк-волнового индекса

Важное преимущество гормональной терапии по сравнению с антиэпилептическими препаратами – не только купирование приступов, но и снижение индекса эпилептиформной активности, которая является основной причиной когнитивного регресса, особенно у пациентов без эпилептических приступов. Сравнительный анализ изменений усредненной величины спайк-волнового индекса сна до лечения, через 3 и 6 месяцев после лечения проводился с использованием теста Вилкоксона. До лечения среднее значение индекса эпилептиформной активности в группе пациентов со 2 стадией заболевания и с 3 стадией статистически достоверно не отличалось ($80 \pm 14\%$ и $83 \pm 16\%$, соответственно, $p=0,89$).

При использовании курсов пульс-терапии метилпреднизолоном был получен статистически достоверный положительный результат. Через 3 месяца в группе пациентов со 2 стадией заболевания средний спайк-волновый индекс сна

снизился с 80% до 59% ($p=0,017$). Через 6 месяцев он оставался примерно на том же уровне 57% - рисунок 13.

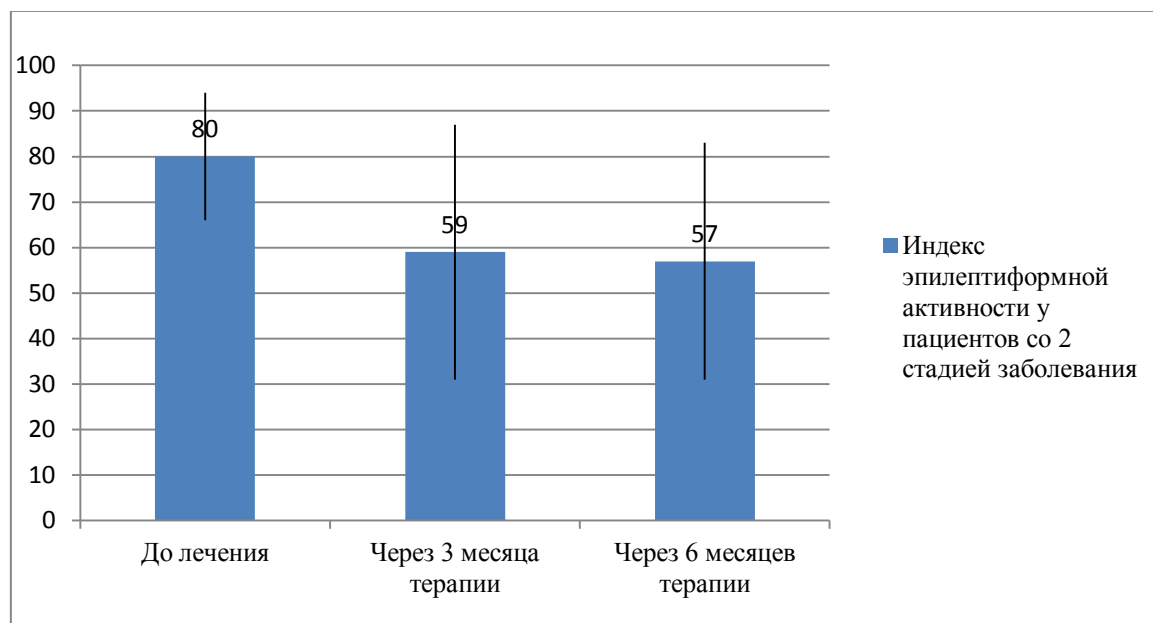


Рисунок 13. Динамика изменений среднего спайк-волнового индекса сна у пациентов со 2 стадией заболевания через 3 и 6 месяцев от начала пульс-терапии.

Полное подавление эпилептиформной активности через 6 месяцев было достигнуто у 4/20 (20%) пациентов, с атипичным течением доброкачественной фокальной эпилепсии детства. У 8/20 (40%) человек эпилептиформная активность сократилась на 30% и более. Число пациентов, не ответивших на терапию составило 8/20 (40%).

В группе с 3 стадией заболевания положительная динамика оказалась более выраженной. Усредненная величина индекса через 3 месяца сократилась с 83 до 41% ($p=0,0005$). Через 6 месяцев так же отмечалось незначительное уменьшение среднего индекса до 36% - рисунок 14.

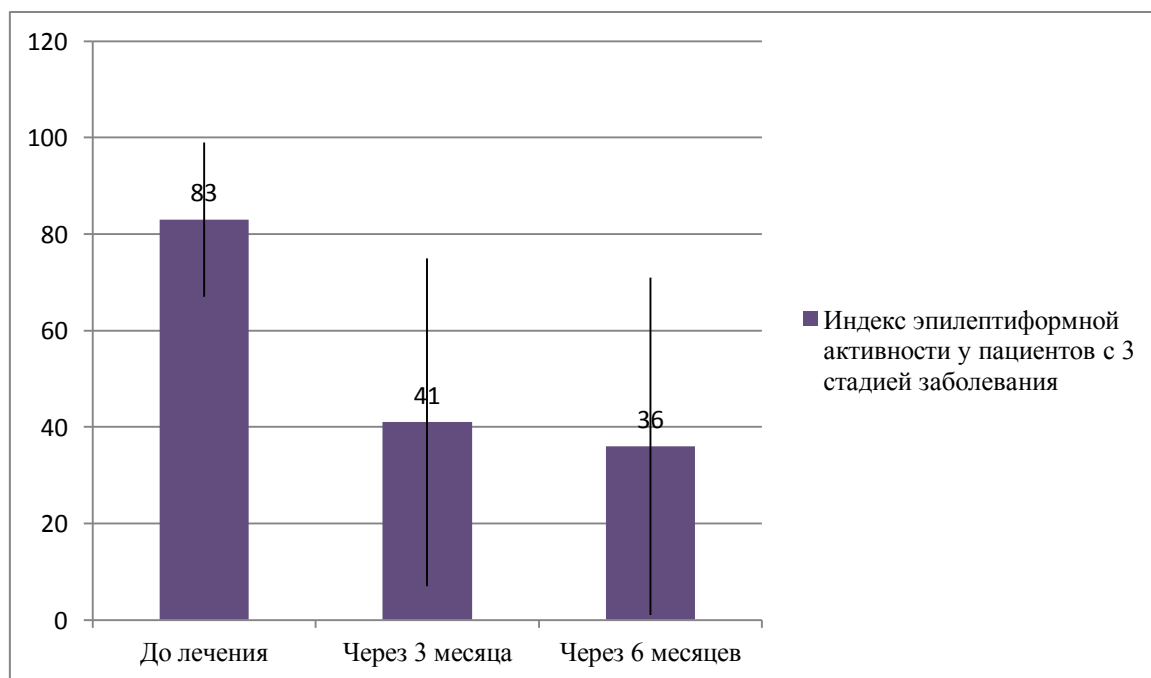


Рисунок 14. Динамика изменений среднего спайк-волнового индекса сна у пациентов с 3 стадией заболевания.

При этом у 5/23 (22%) человек через 3 месяца эпилептическая активность была полностью подавлена, а через 6 месяцев дополнительно еще у одного 6/23 (26%). Таким образом, в 26% случаев достигнута полная клинко-электроэнцефалографическая ремиссия, среди них - два пациента со структурной патологией головного мозга и четыре пациента - без нее. Еще у 9/23 (39%) детей отмечено уменьшение спайк-волнового индекса сна на 30% и более. Число пациентов, не ответивших на терапию, составило 8/23 (35%).

При проведении сравнительного анализа эффективности двух схем дифференцированного лечения метилпреднизолоном статистически достоверных различий выявлено не было - таблица 17. Суммарная результативность двух схем составила 27/43 (63%).

Таблица 17 - Сравнение эффективности дифференцированных схем гормональной терапии по влиянию на спайк-волновой индекс сна

Показатель	Пульс-терапия (n=20)	Пульс-терапия+пероральный прием (n=23)	Уровень достоверности (p)
Средний спайк-волновой индекс до лечения (%)	80±14	83±16	p=0,89
Средний спайк-волновой индекс через 3 месяца терапии (%)	59±28	41±34	p=0,69
Средний спайк-волновой индекс через 6 месяцев терапии (%)	57±26	36±37	p=0,65
Число пациентов, ответивших на терапию	12/20 (60%)	15/23 (65%)	p=0,725
Суммарный результат по снижению спайк-волнового индекса	27/43 (63%)		p=0,725
- в том числе число пациентов с сокращением эпилептиформной активности на 30% и более	8/20 (40%)	9/23 (39%)	p=0,101
- число пациентов с полным подавлением эпилептиформной активности	4/20 (20%)	6/23 (26%)	p=0,638
Число пациентов, не ответивших снижением спайк-волнового индекса	8/20 (40%)	8/23 (35%)	p=0,725

Из всей проспективной группы у 16/43 (37%) пациентов не было получено снижение спайк-волнового индекса при применении дифференцированной гормональной терапии. Причем у 9/16 отмечался идиопатический вариант CSWS

(у 2 была выявлена генетически подтвержденная синдромальная патология), и меньшее число (всего 7 пациентов) имели структурные нарушения головного мозга.

Сравнение результатов лечения дифференцированной схемой гормональной терапии в проспективной группе и недифференцированной терапии в ретроспективной группе показало повышение эффективности подавления спайк-волнового индекса при применении предложенной схемы метилпреднизолона у пациентов с синдромами с CSWS - таблица 18.

Таблица 18 - Сравнение эффективности дифференцированной и недифференцированной гормональной терапии по влиянию на индекс эпилептиформной активности

Эффект	Недифференцированная терапия (ретроспективная группа)		Дифференцированная терапия (проспективная группа)		Уровень достоверности (p)
	Пульс-терапия (n=32)	Пульс-терапия+ пероральный прием (n=40)	Пульс-терапия (n = 20)	Пульс-терапия+ пероральный прием (n=23)	
Снижение спайк-волнового индекса	17/32 (53%)	25/40 (63%)	12/20 (60%)	15/23 (65%)	-
Суммарный результат снижения спайк-волнового индекса	42/72 (58%)		27/43 (63%)		p=0,673
- в том числе полное подавление эпилептиформной активности	3/32 (9%)	7/40 (18%)	4/20 (20%)	6/23 (26%)	-
Общее число случаев с полным подавлением эпилептиформной активности	10/72 (14%)		10/43 (23%)		p=0,2

Снижение спайк-волнового индекса в ретроспективной группе было достигнуто у 42/72 (58%), в то время как в проспективной группе процент таких

случаев составил 27/43 (63%). Более выраженная динамика отмечена в уровне ремиссий: от 10/72 (14%) в ретроспективной группе до 10/43 (23%) в проспективной группе пациентов, пролеченных метилпреднизолоном по дифференцированной схеме. Тем не менее, статистической разницы не получено, что, по всей видимости, связано с недостаточным количеством наблюдений в сравниваемых группах.

3.6 Оценка эффективности дифференцированной гормональной терапии по показателям методики DP3

Целью лечения синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне является прекращение регресса и максимально возможное восстановление ранее утраченных функций. Тестирование уровня развития до и после лечения проводилось при помощи методики Developmental Profile 3. По 5 шкалам оценивались двигательные навыки, адаптивные способности, социально-эмоциональная сфера, когнитивный уровень и сфера общения. На основании чего определялся общий уровень развития.

Критерии оценки:

- >130 Развитие на много выше среднего.
- 116 - 130 Выше среднего.
- 85 - 115 Средний уровень развития.
- 70 - 84 Ниже среднего.
- <70 Задержка развития.

У пациентов со 2 стадией заболевания до лечения чаще всего выявлялась «задержка» (нарушение развития) в сфере общения - средний балл 67 ± 21 , что связано с высокой частотой приобретенных речевых нарушений у пациентов с синдромами с продолженной спайк-волновой активностью во сне. При этом в двигательной, когнитивной, адаптивной и социально-эмоциональной сфере,

уровень развития соответствовал оценке «ниже среднего» (74 ± 22 , 72 ± 25 , 75 ± 24 , 76 ± 27 соответственно). Оценка по шкале DP3 до лечения и после него приведена в таблице 19.

Таблица 19 - Динамика развития по шкале DP3 у пациентов со 2 стадией заболевания до и после пульс-терапии метилпреднизолоном (n = 20)

Раздел шкалы	Средний балл по шкале		Уровень достоверности
	до лечения	после лечения	
Двигательные способности	74 ± 22	73 ± 22	p=0,21
Адаптивные способности	75 ± 24	74 ± 28	p=0,72
Социально-эмоциональная сфера	76 ± 27	79 ± 27	p=0,4
Когнитивная сфера	72 ± 25	73 ± 20	p=0,4
Общение	67 ± 21	77 ± 23	p=0,006
Суммарный балл	67 ± 24	69 ± 32	p=0,34

Общий уровень развития пациентов до лечения соответствовал «задержке развития» (средний балл 67 ± 24). После 6 инфузионных курсов метилпреднизолона повторное тестирование по шкале DP3 не показало значимой динамики в общем уровне развития, средний балл оставался на уровне 69 ± 32 . Однако при анализе каждой сферы в отдельности была отмечена статистически достоверная положительная динамика в общении (сфера преимущественного дефицита), средний балл возрос с 67 ± 21 до 77 ± 23 (p=0,006), что соответствует уровню развития «ниже среднего». В других сферах статистической достоверной разницы получено не было, однако тенденция к улучшению отмечалась в и социально-эмоциональной сфере - рисунок 15.

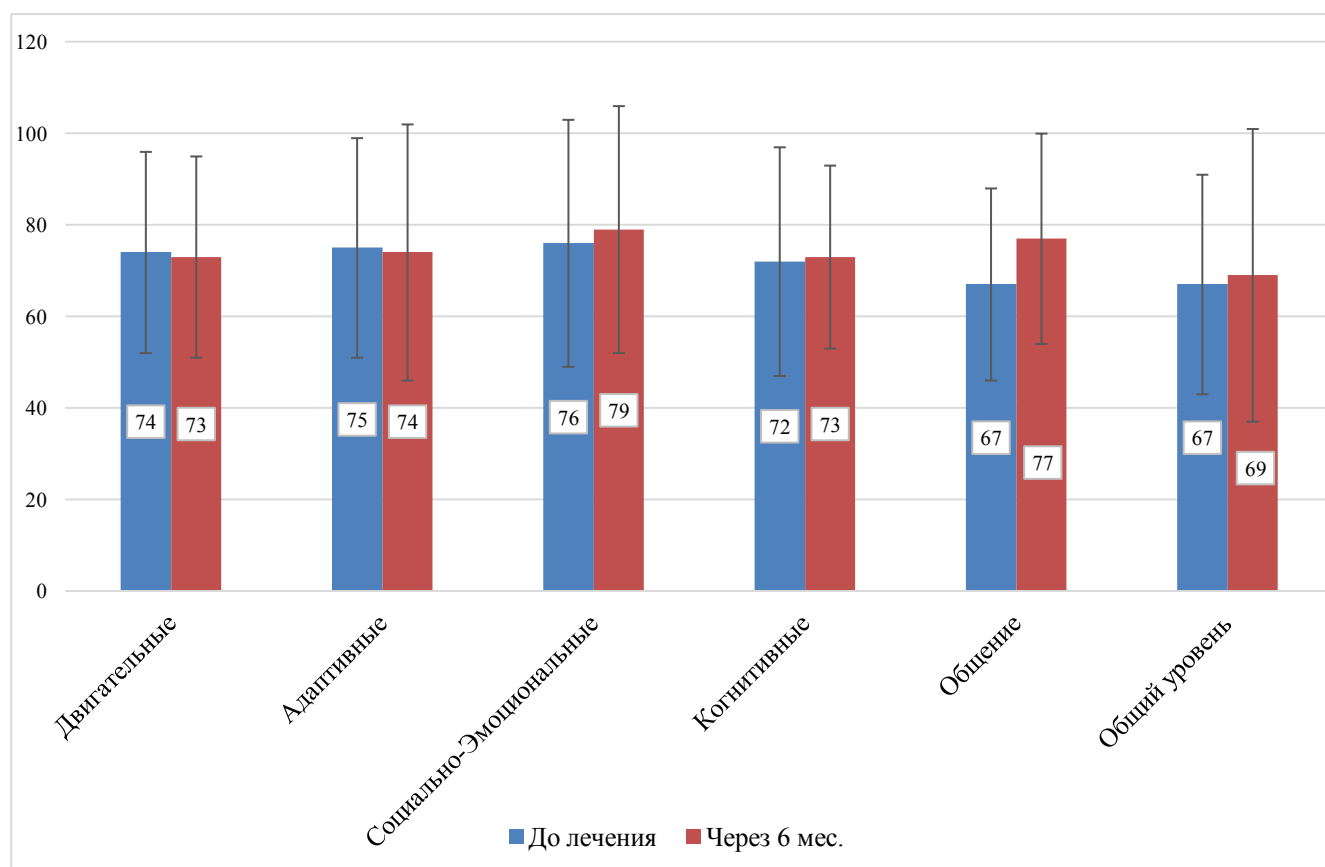


Рисунок 15. Динамика уровня развития на фоне пульс-терапии у пациентов со 2 стадией заболевания.

У пациентов с 3 стадией заболевания так же имела место «задержка развития», но исходный средний общий балл до лечения был значительно ниже, чем у пациентов со 2 стадией 46 ± 16 против 67 ± 24 соответственно - таблица 20.

Таблица 20 - Динамика развития по шкале DP3 до и после терапии метилпреднизолоном у пациентов с 3 стадией заболевания (n=23)

Раздел шкалы	Средняя оценка		Уровень достоверности
	до лечения	после лечения	
Двигательные способности	55 ± 14	57 ± 13	$p=0,33$
Адаптивные способности	54 ± 10	52 ± 5	$p=0,14$
Социально-эмоциональная сфера	60 ± 21	58 ± 17	$p=0,23$
Когнитивная сфера	58 ± 15	56 ± 13	$p=0,92$
Общение	55 ± 13	57 ± 14	$p=0,14$
Суммарный балл	46 ± 16	45 ± 14	$p=0,07$

На фоне терапии за 6 месяцев статистически достоверного улучшения по результатам тестирования по шкале DP3 не было получено. Однако тенденция к улучшению отмечалась и в двигательной, и в речевой сфере - рисунок 16.

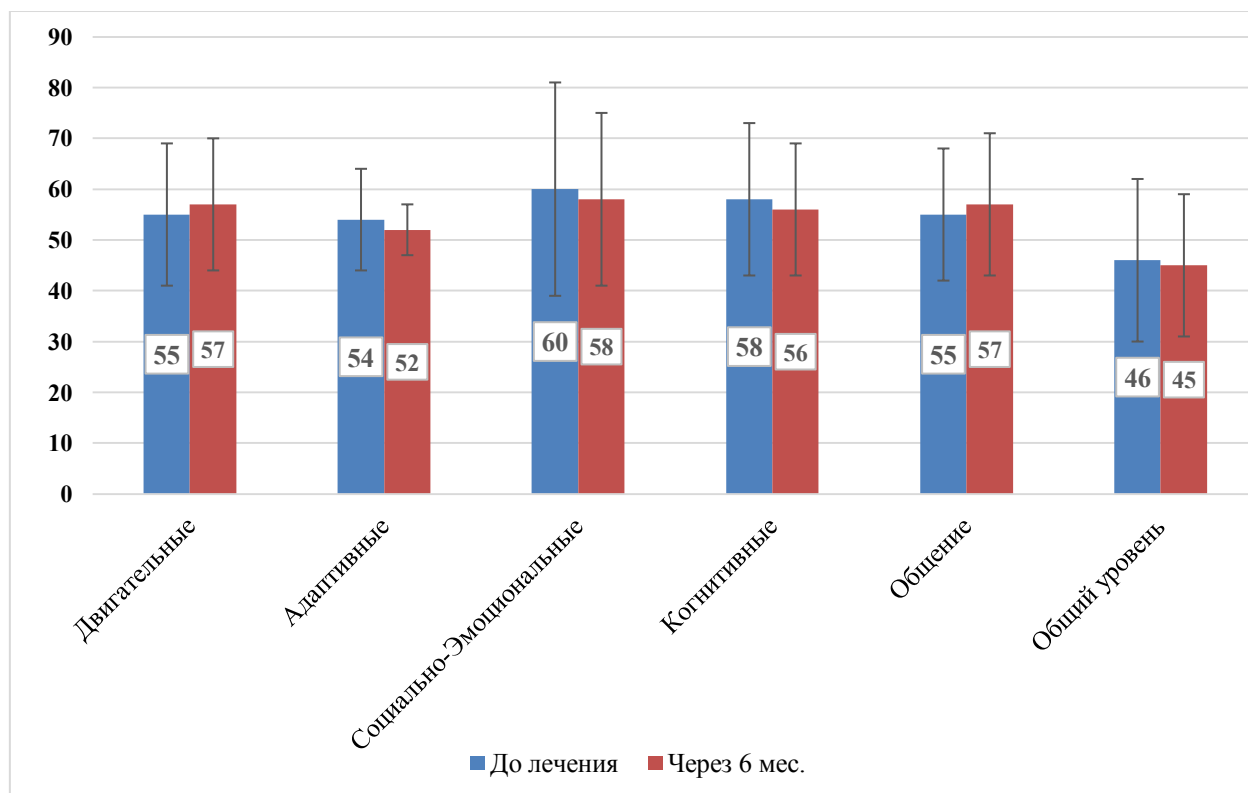


Рисунок 16. Динамика уровня развития у пациентов с 3 стадией заболевания на фоне гормональной терапии

Можно полагать, что пациенты с тяжелым регрессом требуют более длительного наблюдения для получения статистически достоверного улучшения по результатам данной шкалы. Следует так же отметить, что из 23 пациентов с 3 стадией заболевания 13 имели структурные поражения головного мозга, что само по себе ограничивает возможности улучшения развития.

Несмотря на отсутствие статистически значимых сдвигов, оцениваемых по шкале DP3 у многих пациентов отмечались значительные качественные сдвиги в указанных сферах (см. ниже).

3.7 Восстановление моторных и психоречевых функций при применении метилпреднизолона

Тестирование по шкале DP3 не выявило положительной динамики на фоне терапии метилпреднизолоном. В данном случае, по-видимому, шкала DP3 отличается малой чувствительностью в отношении состояния больных, с уже имеющимися задержками развития, и не отражает полностью те позитивные сдвиги в психоречевом развитии и поведении, произошедшие в течение 6 месяцев, которые мы наблюдали у пациентов на фоне лечения. Значительная часть пациентов имела объективную положительную динамику в неврологическом статусе, которая так же подтверждалась и при опросе родителей. Родители отмечали значительное улучшение поведения, дети становились более спокойными и послушными, менее гиперактивными, улучшалось внимание, восприятие и эмоциональный контакт с родителями. Помимо избавления от приступов, по результатам неврологического осмотра и опроса родителей было отмечено улучшение моторных и психоречевых функций, приведенных в таблице 21. Расчет процентов пациентов с восстановлением функций проводился из числа пациентов, ранее имевших регресс в той или иной сфере.

Таблица 21 - Восстановление моторных и психоречевых функций на фоне терапии метилпреднизолоном у пациентов с CSWS

Восстановление ранее утраченных способностей в различных сферах	Число пациентов (%)	
	Инфузионные курсы (n=20)	Инфузионный курс + пероральный прием (n=23)
Улучшение поведения	2/5 (40%)	7/12 (58%)
Улучшение памяти и внимания, улучшение обучения	6/14 (43%)	9/16 (56%)
Регресс атаксии	3/5(60%)	5/9 (56%)
Нормализация контроля тазовых функций	2/2 (100%)	3/7 (43%)
Появление навыков самообслуживания (самостоятельное питание, одевание)	1/2 (50%)	5/17 (29%)
Улучшение речи (расширение словарного запаса, появление способности говорить фразами)	2/4 (50%)	6/15 (40%)
Регресс дизартрии	2/5 (40%)	5/12 (42%)
Регресс апраксии	1/1 (100%)	3/5 (60%)
Улучшение походки и моторики	0/0	3/5 (60%)
Восстановление способности самостоятельно ходить	0/0	2/5 (40%)
Прекращение слюнотечения	0/0	3/5 (60%)
Нормализация сна	3/3 (100%)	8/8 (100%)

Пациенты со второй стадией заболевания изначально имели закономерно меньше нарушений, нежели пациенты с 3 стадией. Несмотря на это, вне зависимости от режима лечения, мы видели стойкое восстановление моторных и психоречевых функций с частотой от 40 до 100% от общего числа пациентов. Наиболее существенные достижения на гормональной терапии – появление способности самостоятельно ходить (у пациентов, ранее утративших этот навык), расширение словарного запаса и появление фразовой речи, прекращение

слюнотечения, нормализация контроля тазовых функций, появление способности себя обслуживать, регресс апраксии.

Клиническим примером наиболее успешного применения пульс-терапии у пациента со 2-ой стадией заболевания является случай девочки Л.А. 7 лет.

Жалобы: на повторные эпилептические приступы в виде головной боли, рвоты с потерей сознания, с мочеиспусканием 1 раз в месяц, появления трудностей в обучении из-за резкого ухудшения памяти.

Anamnesis: Перинатальный анамнез не отягощен. Раннее развитие по возрасту. Наследственный анамнез по эпилепсии не отягощен. В 5 лет впервые развился приступ в виде падения с потерей мышечного тонуса, нарушением сознания и остановкой взора длительностью до 3-х мин. Далее приступы повторялись с частотой 1 раз в месяц, как правило, после пробуждения, начинались с головной боли и рвоты, с потерей сознания до 2-3 мин. и иногда мочеиспусканием. При проведении рутинной ЭЭГ были выявлены частые разряды генерализованной эпилептиформной активности с бифронтальным преобладанием. Несмотря на назначение вальпроевой кислоты 27 мг/кг/сут., приступы продолжались. На записи ЭЭГ сна через 4 месяца приема препарата выявлена региональная эпилептиформная активность билатерально-синхронная в виде одиночных и сгруппированных разрядов острая-медленная волна в центральных и теменно-височных отделах с акцентом слева с распространением на соседние отделы, частота разрядов от низких до средних значений (спайк-волновый индекс не подсчитывался). Вальпроат был заменен на окскарбазепин, после чего стал отмечаться регресс развития - ухудшилась память, поведение, приступы с потерей сознания стали сопровождаться тонико-клоническими подергиваниями, ухудшилась картина ЭЭГ сна – развилась диффузная эпилептиформная активность, занимавшая 80-100% сна, в основном билатерально-синхронных разрядов комплексов острая-медленная волна, формируя паттерн электрического эпилептического статуса сна – рисунок 17.

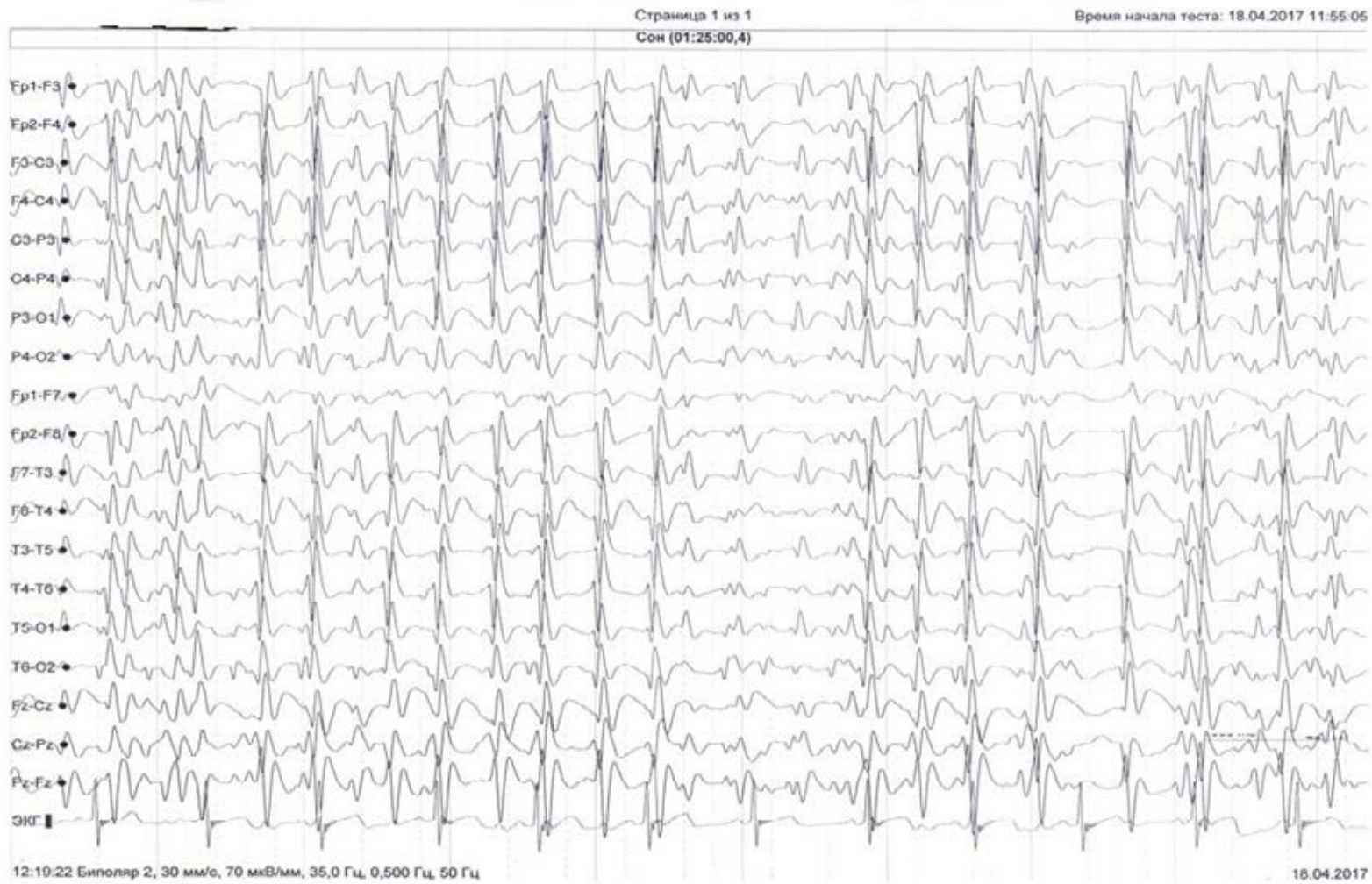


Рисунок 17. Пациентка Л.А. Эпилептиформная активность, занимающая 80-100% сна, билатерально-синхронные разряды комплексов острая-медленная волна.

По данным МРТ головного мозга: патологические изменения головного мозга не выявлены.

Неврологический статус: Больная в сознании, контакт не нарушен, на осмотр реагирует адекватно, обращенную речь понимает, команды выполняет. Интеллект не снижен. Речь – развернутая фраза, дизартрия. На момент осмотра общемозговых и менингеальных симптомов нет. Череп округлой формы, перкуторный звук – без особенностей. Черепная иннервация: I п. Обоняние: ориентировочно не нарушено. II п. Зрение: снижено. III IV VI пп. - Движения глазных яблок – в полном объеме. Косоглазия нет. Конвергенция сохранена. Зрачки округлые D=S, реакции их на свет, аккомодацию удовлетворительные. V п. - Точки выхода тройничных нервов – безболезненны. Корнеальный и конъюнктивальный рефлекс вызываются, D=S, выражены умеренно. VII п. – глазные щели D=S, лицо симметрично, мимические пробы выполняет симметрично. VIII п. - Слух – не снижен, нистагма нет. XI п. - Повороты головы в полном объёме. Поднимание плеч не затруднено. IX X XII пп. - Язык по средней линии. Глотание не нарушено, жевание не нарушено. Фонация удовлетворительная. Мягкое нёбо подвижно. Uvula по средней линии. Рефлекторно - двигательная сфера: Голову держит хорошо. Сидит устойчиво. Походка не нарушена. Пробу ходьбы на носках и пятках выполняет. Прыгает на правой и левой ноге удовлетворительно. Осанка не нарушена. Верхние конечности: активные и пассивные движения в полном объеме. Мышечный тонус физиологический. Сила мышц не снижена. Сухожильные рефлексы живые, D=S. Нижние конечности: пассивные и активные движения в полном объеме. Сила мышц не снижена. Сухожильные рефлексы живые, D=S. Патологические рефлекс кистевые и стопные не вызываются, клонусов нет. Чувствительность не нарушена. Координаторные пробы – выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчива. Тазовых нарушений нет.

По результатам тестирования по шкале DP3 общий балл - 83 (развитие ниже среднего).

Диагноз: Атипичное течение доброкачественной фокальной эпилепсии. Синдром Панайотопулоса. Синдром продолженной спайк-волновой активности во сне.

Через 7 месяцев от первой регистрации электрического эпилептического статуса сна на ЭЭГ был проведен курс пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 25 мг/кг/сут. N5, далее такие курсы повторялись 1 раз в месяц на протяжении 6 месяцев. Одновременно окскарбазепин был заменен на вальпроат.

С началом гормональной терапии приступы не повторялись, через 3 месяца от начала лечения картина ЭЭГ нормализовалась – рисунок 18. Было отмечено улучшение памяти, улучшение успеваемости в школе. По результатам тестирования по шкале DP3 через 6 месяцев от начала лечения общий балл возрос до 117 (развитие выше среднего).

Успех терапии в данном случае можно объяснить самым минимальным из всех пролеченных пациентов сроком существования CSWS (7 месяцев), отсутствием патологии на МРТ головного мозга и негрубыми нарушениями в неврологическом статусе на момент начала лечения.

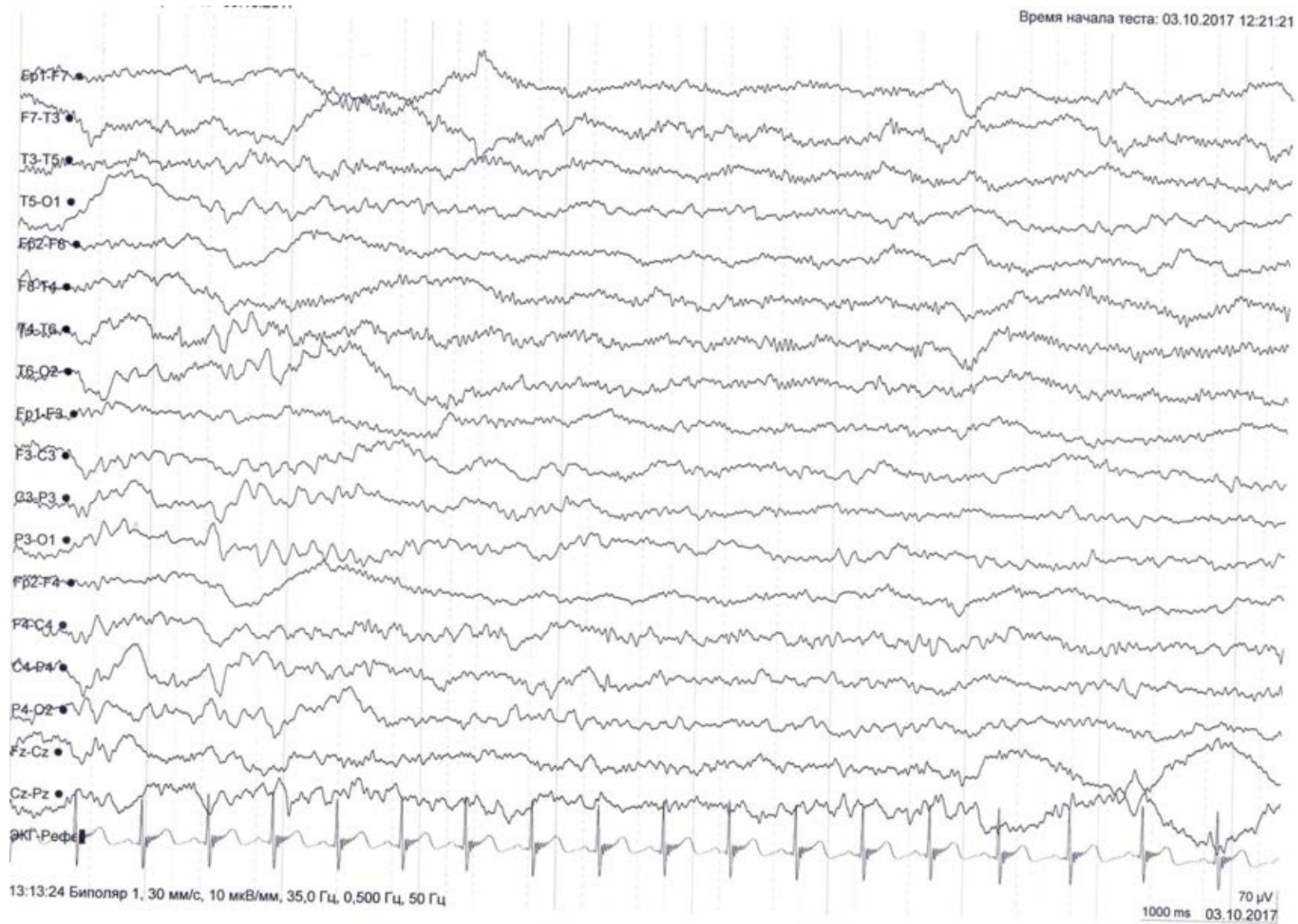


Рисунок 18. ЭЭГ пациентки Л.А. через 6 месяцев после гормональной терапии.

Другой успешный клинический пример применения инфузионной терапии – случай девочки В.А. 4-х лет.

Жалобы: на появившиеся нарушения координации при ходьбе, неловкость в правой руке, невозможность прыгать на правой ноге, однократный эпилептический приступ.

Anamnesis: перинатальный анамнез не отягощен. Наследственный анамнез по эпилепсии не отягощен. Раннее развитие по возрасту. В 3 года появились нарушения координации при ходьбе, ребенок начал резко падать при поворотах. Через 6 месяцев присоединилась неловкость правой руки (девочка перестала произвольно пользоваться правой рукой при полном сохранении силы и движений в конечности). За месяц до госпитализации на фоне повторного массивного курса стимулирующей терапии ноотропными препаратами развился фокальный приступ с переходом в билатеральный тонико-клонический длительностью до 2-х минут во время ночного сна.

При обследовании: анализ крови методом ТМС патологии не выявил, ЭНМГ–нарушений не обнаружено. По данным МРТ головного мозга: патологических изменений головного мозга нет.

Видео ЭЭГ-мониторинг сна и бодрствования: эпилептиформная активность в лобно-центральных областях с двух сторон и в левой задневисочно-теменной. Конфигурация разрядов соответствует ДЭРД. Индекс представленности в бодрствовании низкий, во сне нарастает до 50% - рисунок 19.



Рисунок 19. Пациентка В.А. Эпилептиформная активность в лобно-центральных областях с двух сторон и в левой задневисочно-теменно-затылочной, индекс представленности в бодрствовании низкий, во сне нарастает до 50%.

В неврологическом статусе: больная в сознании, контакт не нарушен, на осмотр реагирует адекватно, обращенную речь понимает. Интеллект не снижен. Речь – развернутая фраза, произношение не нарушено. Идеомоторная апраксия - при просьбе продемонстрировать символические действия (как расчесываться и кушать ложкой) не может показать правой рукой (ребенок правша). На момент осмотра общемозговых и менингеальных симптомов нет. Череп округлой формы, перкуторный звук – без особенностей. Черепная иннервация: I п. Обоняние: ориентировочно не нарушено. II п. Зрение: не снижено. III IV VI пп. - Движения глазных яблок – в полном объеме. Косоглазия нет. Конвергенция сохранена. Зрачки округлые D=S, реакции их на свет, аккомодацию удовлетворительные. V п. - точки выхода тройничных нервов – безболезненны. Корнеальный и конъюнктивальный рефлекс вызываются, D=S, выражены умеренно. VII п. – глазные щели D=S, лицо симметрично, мимические пробы выполняет симметрично. VIII п. - Слух – не снижен, нистагма нет. XI п. - Повороты головы в полном объёме. Поднимание плеч не затруднено. IX X XII пп. - Язык по средней линии. Глотание не нарушено, жевание не нарушено. Фонация удовлетворительная. Мягкое нёбо подвижно. Uvula по средней линии. Рефлекторно - двигательная сфера: Голову держит хорошо. Сидит устойчиво. Походка с негрубой атаксией, затруднен быстрый поворот вправо. Пробу ходьбы на носках выполняет, ходьба на пятках затруднена справа, ротирует правую стопу внутрь. Прыгает на левой ноге удовлетворительно, на правой - не может. Осанка не нарушена. Верхние конечности: активные и пассивные движения в полном объеме. Мышечный тонус физиологический слева, справа умеренно повышен по пластическому типу. Сила мышц не снижена. Сухожильные рефлексы живые, D=S. Нижние конечности: пассивные и активные движения в полном объеме. Сила мышц не снижена. Сухожильные рефлексы живые, D=S. В пробе Барре парезы и параличи не выявляются. Патологические рефлекс кистевые и стопные не вызываются, клонусов нет. Чувствительность не нарушена. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчива. Тазовых нарушений нет.

По результатам тестирования по шкале DP3 общий балл - 82 (развитие ниже среднего).

Диагноз: Атипичное течение доброкачественной фокальной эпилепсии. Синдром продолженной спайк-волновой активности во сне.

Гормональная терапия назначена через 8 месяцев от дебюта жалоб, проведен курс пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 25 мг/кг/сут. N5, После первого же курса гормональной терапии картина ЭЭГ нормализовалась – рисунок 20, регрессировали все приобретенные нарушения – атаксия, апраксия, ребенок стал уверенно ходить, восстановилась способность пользоваться правой рукой. По результатам тестирования по шкале DP3 через 6 месяцев - общий балл - 99 (развитие соответствует среднему уровню). Катамнез на настоящий момент 1,5 года, состояние без отрицательной динамики, приступы не повторялись.

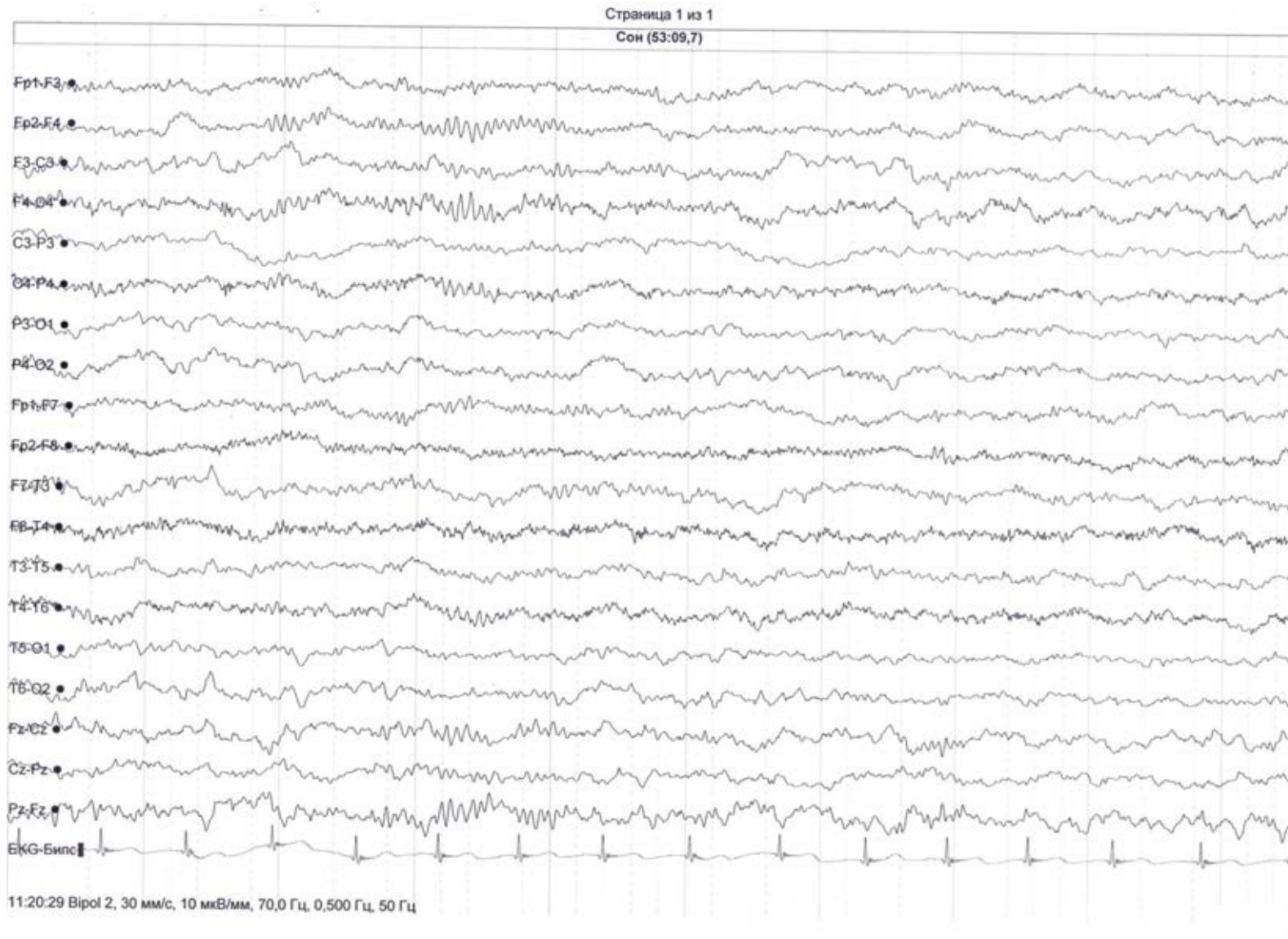


Рисунок 20. Пациентка В.А. Через 6 месяцев после проведения гормональной терапии.

Данный случай демонстрирует нетипичные неврологические проявления CSWS (они начались до развития приступов), а также драматический положительный эффект после однократного курса инфузионной терапии.

Отсутствие какой-либо значимой положительной динамики в неврологическом статусе на фоне повторных инфузионных курсов отмечалось у 3 из 15 (20%) пациентов с приобретенными нарушениями на фоне CSWS. При использовании схемы с пероральным назначением метилпреднизолона у пациентов с 3 стадией заболевания улучшения развития не удалось достигнуть у 6 из 23 (26%) пациентов.

Ниже приведен пример, когда использование гормональной терапии не позволило добиться эффекта у мальчика Р.Д. 6 лет.

Жалобы: на эпилептические приступы в виде кивков или резкого откидывания головы назад многократно за сутки, задержку психоречевого развития, нарушение моторного развития.

Anamnesis: ребенок от I беременности, протекавшей с токсикозом, на фоне фетоплацентарной недостаточности. Роды срочные, физиологические, со стимуляцией. Родился с массой тела 2880 г, длиной 49 см. Оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Раннее развитие: голову держит с 4 месяцев, сидит с 7 месяцев, ходит самостоятельно с 1 года 3 мес., отдельные слова с 2,5 лет. Дебют приступов с 1 года 8 мес. По семиологии приступы левосторонние гемиклонические во время сна длительностью до 30 сек., частой до 1-2 /мес. Видео-ЭЭГ мониторингования сна в возрасте 2-х лет: выявлена мультирегиональная эпилептиформная активность в правой височно-затылочной, правой центрально-лобно-теменной, левой затылочно-задневисочной, левой центрально-теменной области с распространением на соседние отделы полушария. По морфологии - доброкачественные эпилептиформные паттерны детства, индексом до 100%. Фармакоанамнез: вальпроат без эффекта, дуотерапия с кепрой и далее с этосуксимидом, сультиамом, клобазамом - без эффекта. Приступы повторялись с частотой до 3 раз/мес., всегда после засыпания, имели

вид левосторонних гемиклонических, длительностью до 1 мин. с постприступной дезориентацией, левосторонним параличом Тодда. С 5 лет появился второй вид приступов - в виде резких кивков, повторявшиеся ежедневно, ребенок утратил способность самостоятельно ходить. Попытка терапии высокими дозами иммуноглобулинов не повлияла на его состояние. После назначения перампанела в дозе 8 мг на ночь вне возрастных показаний по решению врачебного консилиума гемиклонические приступы не повторялись, ребенок стал более сообразителен, стал пытаться произносить слова, улучшилось поведение, менее выражена агрессия. Однако на ЭЭГ сна сохранялся высокий индекс мультирегиональной спайк-волновой активности - 90%, повторялись ежедневные приступы кивков (негативный миоклонус)- рисунок 21.



Рисунок 21. Пациент Р.Д. Мультирегиональная эпилептиформная активность в левой лобно-височной, левой височно-затылочной, правой затылочно-задневисочной, правой лобно-височной области с распространением на соседние отделы полушария.

По данным клинического секвенирования экзома патологических мутаций не выявлено. Анализ крови и мочи методом тандемной масспектрометрии - без отклонений.

МРТ головного мозга (3 Т, эпилептологический режим) патологии не выявлено.

В неврологическом статусе: Больной в сознании, контакт затруднен, обращенную речь понимает частично, команды выполняет выборочно после повторения. Интеллект грубо снижен. Речь – отдельные слова. Дизартрия. На момент осмотра общемозговых и менингеальных симптомов нет. Череп округлой формы, перкуторный звук – без особенностей. Черепная иннервация: I п. Обоняние: ориентировочно не нарушено. II п. Зрение: не снижено. III IV VI пп. - Сходящееся косоглазие с вертикальным компонентом OS. Зрачки округлые D=S, реакции их на свет, аккомодацию удовлетворительные. V п. - Точки выхода тройничных нервов – безболезненны. Корнеальный и конъюнктивальный рефлексы вызываются, D=S, выражены умеренно. VII п. – глазные щели D=S, лицо симметрично, мимические пробы выполняет симметрично. VIII п. - Слух – не снижен, нистагма нет. XI п. - Повороты головы в полном объёме. Поднимание плеч не затруднено. IX X XII пп. - Язык в полости рта отклонен влево. Глотание не нарушено, жевание не нарушено. Фонация удовлетворительная. Мягкое нёбо подвижно. Uvula по средней линии. Рефлекторно - двигательная сфера: Голову держит хорошо. Сидит неустойчиво, садится и сидит самостоятельно. Астазия, абазия, не ходит. Верхние конечности: активные и пассивные движения в полном объеме. Мышечный тонус физиологический, дистоническая установка левой кисти. Сила мышц не снижена. Сухожильные рефлексы живые, D=S. Нижние конечности: пассивные и активные движения в полном объеме. Сила мышц снижена до 4-х баллов S<D. Сухожильные рефлексы живые, D=S. Патологические рефлексы кистевые и стопные не вызываются, клонусов нет. Чувствительность не нарушена. Выраженная интенция при захвате предметов. В позе Ромберга не стоит. Тазовые функции не контролирует.

Тестирование по шкале DP3 - 40 баллов (выраженная задержка развития).

Диагноз: Эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне.

Назначена инфузионная терапия метилпреднизолоном 25 мг/кг/сут. N5 с последующим пероральным приемом метилпреднизолона в дозе 1,5 мг/кг/сут. со снижением дозы на протяжении 6 месяцев. На фоне гормональной терапии отмечался временный положительный эффект в виде купирования приступов кивков (негативный миоклонус) и появления способности самостоятельно ходить, но через 2 месяца приступы возобновились и состояние снова ухудшилось. Индекс спайк-волновой активности через 3 и 6 месяцев сохранялся высоким - 90%. Уровень развития по шкале DP3 через 6 месяцев - 40 баллов.

В отличие от первых 2-х клинических случаев у пациента изначально отмечалось отставание моторного и психоречевого развития, а так же ранний дебют приступов и одновременный ранний возраст обнаружения CSWS, исходно фармакорезистентный характер течения эпилепсии. Гормональная терапия была назначена, спустя более 3-х лет от дебюта приступов и CSWS, когда уже отмечался грубый неврологический дефицит. Можно полагать, что все эти факторы явились причиной низкой эффективности гормональной терапии.

В целом использование гормональной терапии позволило добиться частичного восстановления моторных и психоречевых функций и повысить качество жизни у 34 из 43 (79%) пациентов.

Абсолютно полное восстановление утраченных функций (в одном случае восстановление памяти, в другом регресс апраксии и атаксии) отмечалось у 2/20 пациентов со второй стадией заболевания. Оба они имели самый короткий срок существования эпилептиформной активности на ЭЭГ – 7 и 8 месяцев. Причем достигнуть полной клинико-ЭЭГ ремиссии удалось после одного и двух инфузионных курсов соответственно. Пациент с самым длительным сроком персистирования продолженной спайк-волновой активности на ЭЭГ (6 лет) на момент начала терапии уже не имел приступов, на фоне лечения снижения

индекса эпилептиформной активности достигнуто не было, улучшения развития не наблюдалось.

При проведении сравнительного анализа двух групп (случаи с выраженным подавлением эпилептиформной активности на фоне гормонального лечения и группа пациентов, не ответивших на терапию) статистически достоверной разницы средней длительности течения заболевания получено не было ($p=0,677409$), хотя в первой группе она составила 2 года и 3 мес. \pm 1 год 8 мес., а во второй 3 года и 1 мес. \pm 1 год 5 мес. За возраст дебюта CSWS в данном исследовании принят возраст обнаружения CSWS, который, как правило, соответствовал возрасту впервые записанной ЭЭГ сна. Отсутствие своевременного проведения ЭЭГ сна пациентам с эпилепсией (для регистрации CSWS в момент ее реального дебюта), ограничивает возможность суждения об отсутствии зависимости между длительностью течения заболевания и прогнозом эффективности гормонального лечения.

3.8 Переносимость терапии метилпреднизолоном

При проведении гормональной терапии осуществлялся контроль побочных эффектов с использованием лабораторных и инструментальных методов исследования. На фоне применения пульс-терапии метилпреднизолоном побочные эффекты отмечались у 3 из 20 (15%) пациентов, имели легкую степень тяжести и носили транзиторный характер. Только у одного пациента отмечалась достаточно выраженная негативная реакция – одышка (до 50 в минуту). Она наблюдалась при проведении 6-го инфузионного курса. При этом показатели газов и кислотно-щелочного равновесия в крови, картина ЭКГ оставались в норме. Общее состояние пациента также не изменилось. При завершении инфузий одышка регрессировала. У двух других пациентов отмечалось присоединение острого назофарингита с гиперпиретической реакцией и появление экхимозов под

глазами. Течение острого назофарингита потребовало временного прерывания инфузионного курса и назначения антибактериальной терапии. Экхимозы под глазами регрессировали после снижения дозы с 25 мг/кг/сут. до 20 мг/кг/сут. Снижение дозы метилпреднизолона в данном случае не повлияло на его эффективность.

Побочные эффекты при втором варианте лечения (пульсовая терапия плюс пероральный прием препарата) ожидаемо наблюдались чаще - у 8 из 23 (34%) пациентов. Наиболее значимым из них являлось проявление синдрома Кушинга в виде повышения массы тела у 6 пациентов (26%), что воспринималось родителями как косметический дефект, но не было поводом для отказа от лечения. Побочные эффекты были легкой или средней степени тяжести, не требовали отмены препарата и коррекции его дозы - таблица 22. Все нежелательные явления регрессировали либо при завершении лечения (психотропный эффект - возбуждение) или максимум через 6 месяцев после прекращения терапии (повышение массы тела, гирсутизм). Ни в одном случае нежелательные реакции не послужили поводом к преждевременному завершению лечения. Несмотря на тщательное инструментальное и лабораторное обследование не удалось выявить значимых побочных эффектов со стороны внутренних органов, включая сердце. Несмотря на ожидаемое снижение иммунитета, ни пневмоний, ни бронхитов у пациентов не отмечалось, а респираторные заболевания возникали с обычной в этом возрасте частотой – от 0 до 1-2 раз в год, и они не протекали тяжелее, чем обычно. Суммарно побочные эффекты отмечались у 11/43 (26%) пациентов. Таким образом, применение метилпреднизолона в двух дифференцированных режимах является безопасным методом лечения синдромов с CSWS.

Таблица 22 - Характер и частота побочных эффектов применения метилпреднизолона в лечении CSWS в проспективной группе пациентов (n=42)

Побочный эффект	Число пациентов (%)	
	Инфузионные курсы (n=20)	Инфузионный курс + пероральный прием (n=23)
Повышение массы тела	0	6 (26%)
Гирсутизм	0	8 (34%)
Психотропный эффект (нарушение сна, эмоциональная лабильность)	0	2 (9%)
Одышка	1 (5%)	0
Инфекции	1 (5%)	0
Стероидная язва	0	0
Гипергликемия	0	0
Остеопороз (по данным денситометрии)	0	0
Экхимозы на коже	1 (5%)	0

3.9 Отдаленные результаты терапии метилпреднизолоном

По завершении гормональной терапии всем пациентам были даны рекомендации по продолжению приема антиэпилептических препаратов и

контролю ЭЭГ сна через 6 месяцев. На настоящий момент имеются данные о состоянии 19 человек, получивших только инфузионную пульсовую терапию и 18 человек, получавших комбинированную терапию метилпреднизолоном.

За период 6 месяцев после окончания пульсовой гормональной терапии возобновление приступов зарегистрировано у 4/19 (21%) пациентов. Однако, ни у кого частота приступов не превышала нескольких эпизодов в год и не было ни одного случая эпилептического статуса. У 15/19 (79%) сохранялась клиническая ремиссия.

Значение индекса эпилептиформной активности через год уменьшилось у 10/19 (53%) пациентов без введения дополнительных препаратов, у 5 пациентов ЭЭГ нормализовалась, и ремиссия сохранялась и через 2 года. Еще у 4/19 (21%) пациентов индекс оставался высоким, несмотря на гормональную терапию. В целом через год от начала лечения средний индекс эпилептиформной активности у пациентов со 2 стадией заболевания на фоне пульс-терапии метилпреднизолоном снизился с 80 ± 14 до 47 ± 31 ($p=0,003$) - рисунок 22.

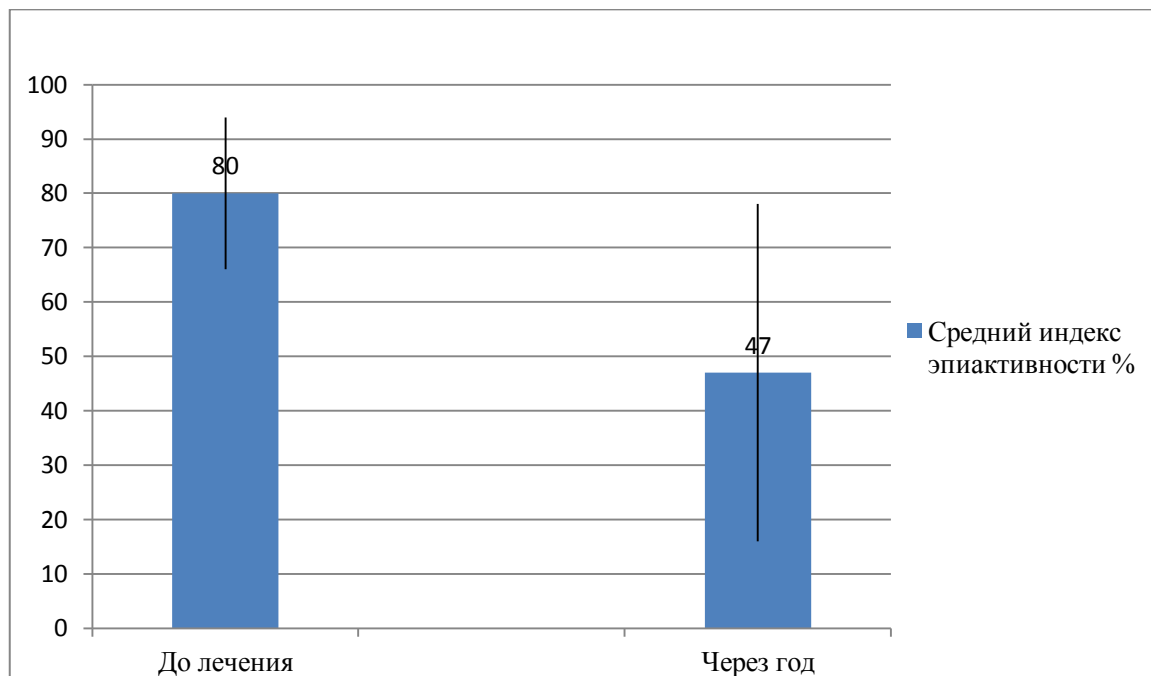


Рисунок 22. Динамика среднего спайк-волнового индекса сна у пациентов через год от начала пульс-терапии

Только у одного из пациентов, получавших пульсовую терапию метилпреднизолоном, отмечался регресс развития через год. Первоначально у

данного пациента были купированы приступы, однако индекс эпилептиформной активности оставался стабильно высоким, несмотря на гормональное лечение. После завершения курса пульс-терапии приступы возобновились, индекс эпилептиформной активности сохранялся на уровне 80-95% и в течении полугода стало отмечаться ухудшение речи, нарушение поведения, нарушение контроля тазовых функций.

После завершения курса комбинированной пульс-терапии с последующим пероральным приемом метилпреднизолона в течение 6 месяцев рецидив приступов отмечался у 1/18 (6%) пациента. У остальных сохранялась стойкая ремиссия 17/18 (94%).

Через год от начала комбинированной гормональной терапии индекс эпилептиформной активности уменьшился на 30 % и более у 7/18 (39%) человек, полное подавление эпилептиформной активности отмечено у 5/18 (28%), отсутствие эффекта на терапию у 6/18 (33%). В целом через год от начала лечения средний индекс эпилептиформной активности на фоне комбинированной терапии метилпреднизолоном снизился с 83 ± 16 до 41 ± 34 ($p=0,0004$) - рисунок 23.

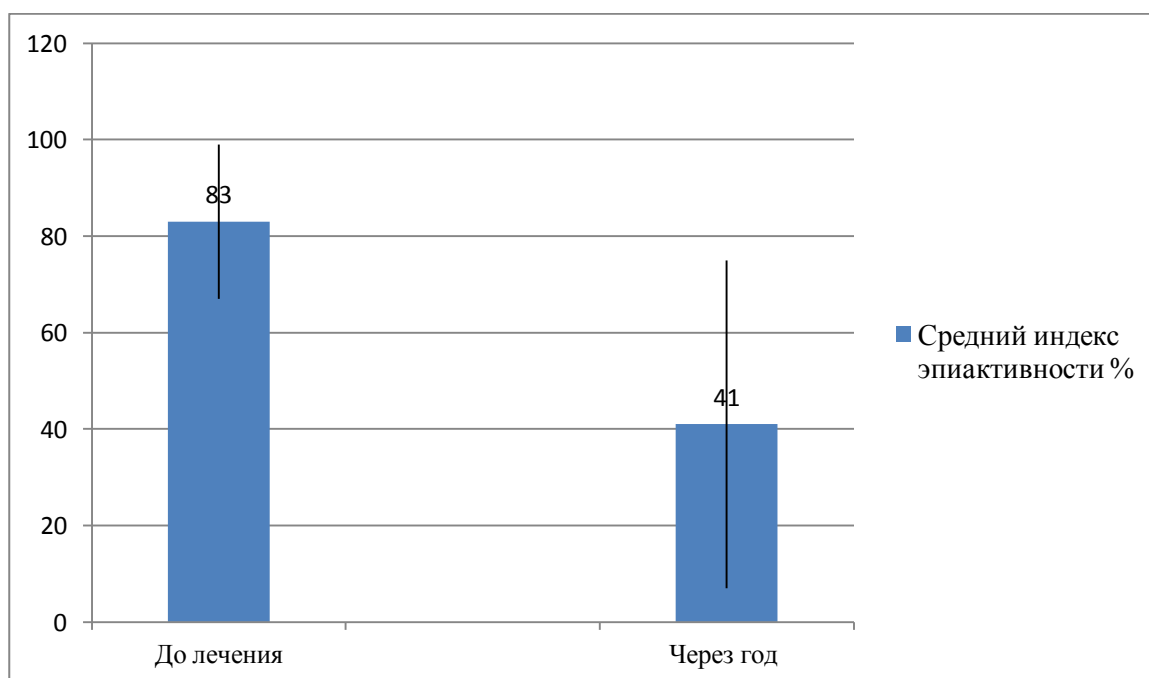


Рисунок 23. Динамика среднего спайк-волнового индекса сна у пациентов через год после завершения комбинированной гормональной терапии

Регресс развития в группе с 3 стадией заболевания отмечался у одного пациента. Данный пациент имел задержку развития и высокий индекс эпилептиформной активности до начала лечения. Несмотря на применение схемы таблетированного метилпреднизолона в течение первых 6 месяцев у пациента произошел дебют приступов, а через 6 месяцев отмечался регресс прихоречевого и двигательного развития, что потребовало введения дополнительных препаратов.

Таким образом, при исследовании отдаленной эффективности выявлено возобновление приступов в течение полугода после прекращения гормональной терапии у 5/37 человек (14%), 4 из них рецидивировали после завершения пульс-терапии терапии и только один после завершения комбинированной терапии с применением перорального метилпреднизолона - таблица 23.

В результате, возникшие рецидивы потребовали повторных гормональных курсов у 1 пациента, ранее получавшего таблетированный метилпреднизолон и у 3, пролеченных инфузионными курсами. Введение дополнительных препаратов (бензодиазепина) было необходимо у 1 пациента с возобновлением приступов.

Когнитивный регресс отмечался у двух пациентов, у которых гормональная терапия изначально не оказала влияния на индекс эпилептиформной активности, и он продолжал сохраняться высоким.

Суммарный результат терапии через год от начала лечения с использованием дифференцированного метода применения метилпреднизолона составил 32/37 (87%) случаев клинической ремиссии. По результатам ЭЭГ общая эффективность в двух группах достигла 27/37 (73%). Прекращение регресса и в том числе улучшение когнитивных функций отмечалось у 35/37 (95%) пациентов.

Таблица 23 - Результаты применения дифференцированных схем метилпреднизолона через год от начала лечения (n=37)

Показатель	Число пациентов (%)	
	Пульс-терапия (n=19)	Пульс-терапия + пероральный прием (n=18)
Клиническая ремиссия в течении 1 года	15/19 (79%)	17/18 (94%)
Суммарный результат клинической ремиссии	32/37 (87%)	
Частота рецидивов приступов	4/19 (21%)	1/18 (6%)
Суммарная частота рецидивирования	5/37 (14%)	
Динамика среднего индекса эпилепсии		
- до лечения	80±14	83±16
- после терапии	47± 31	41± 34
Снижение спайк-волнового индекса на 30% или нормализация ЭЭГ	15/19 (79%)	12/18 (67%)
Суммарный результат снижение спайк-волнового индекса на 30% или нормализация ЭЭГ	27/37 (73%)	
- в том числе полная нормализация ЭЭГ в течение года	5/19 (26%)	5/18 (28%)
Суммарный результат нормализации ЭЭГ	10/37 (27%)	
Отсутствие динамики по ЭЭГ через год от начала терапии	4/19 (21%)	6/18 (33%)
Число случаев регресса развития после окончания лечения	1/19 (5%)	1/18 (6%)

3.10 Сравнение эффективности метилпреднизолона в ретроспективной и проспективной группах

Для оценки преимуществ предложенного метода гормональной терапии над ранее использовавшимся, был проведен сравнительный анализ влияния каждого из вариантов терапии на частоту эпилептических приступов через 6 месяцев от начала лечения. В анализ включены только те пациенты, которые имели приступы до начала терапии, 50 и 31 человек в ретроспективной и проспективной группе соответственно - таблица 24.

Таблица 24 - Сравнение эффективности дифференцированной и недифференцированной гормональной терапии по влиянию на приступы

Эффективность	Число пациентов (%)				Уровень достоверности (p)
	Недифференцированная терапия (ретроспективная группа)		Дифференцированная терапия (проспективная группа)		
	Пульс-терапия (n=23)	Пульс-терапия+ пероральный прием (n=27)	Пульс-терапия (n=15)	Пульс-терапия+ пероральный прием (n=16)	
Снижение частоты и купирование приступов	18/23 (78%)	22/27 (81%)	14/15 (93%)	13/16 (81%)	
Суммарный результат в снижении частоты и купирования приступов	40/50 (80%)		27/31 (87%)		p=0,802
- в том числе сокращение числа приступов на 50% и более	11/23 (48%)	14/27 (52%)	3/15 (20%)	4/16 (25%)	

Таблица 24 - продолжение

Эффективность	Число пациентов (%)				Уровень достоверности (p)
	Недифференцированная терапия (ретроспективная группа)		Дифференцированная терапия (проспективная группа)		
	Пульс-терапия (n=23)	Пульс-терапия+ пероральный прием (n=27)	Пульс-терапия (n=15)	Пульс-терапия+ пероральный прием (n=16)	
-суммарный результат в сокращении числа приступов	25/50 (50%)		7/31 (23%)		p=0,015
- в том числе купирование приступов	7/23 (30%)	8/27 (30%)	11/15 (73%)	9/16 (56%)	
-суммарный результат купирования приступов	15/50 (30%)		20/31 (65%)		p=0,003

Применение дифференцированного подхода гормонального лечения с учетом тяжести течения заболевания позволило достигнуть двукратного превосходства в частоте клинической ремиссии - 65% по сравнению с 30% на недифференцированной схеме (без учета стадии заболевания).

Таким образом, предложенный метод дифференцированной тактики применения метилпреднизолона в зависимости от стадии заболевания статистически достоверно позволяет повысить эффективность гормональной терапии в лечении синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне.

3.11 Сравнение клинико-экономической эффективности дифференцированной гормональной терапии метидпреднизолоном и антиэпилептической терапии при синдромах с CSWS

Основное значение данной исследовательской работы заключается в демонстрации преимуществ предложенного метода гормонального лечения по сравнению с используемым стандартом антиэпилептической терапии. Для этого был проведен анализ эффективности дифференцированной гормональной терапии по сравнению с результатами, полученными при ретроспективной оценке применения антиэпилептических препаратов при синдромах с продолженной спайк-волновой активностью во сне. Группа пациентов, получавших дифференцированную гормональную терапию статистически достоверно не отличалась по основным характеристикам от ретроспективной группы пациентов, получавших антиэпилептические препараты - таблица 5.

Высокая фармакорезистентность синдромов с CSWS обуславливает низкую эффективность применения антиэпилептических препаратов как в отношении влияния на эпилептические приступы - 19/43 (44%), так и в отношении снижения спайк-волнового индекса 16/50 (32%) - таблица 25.

Для суммарной оценки результативности каждого из методов лечения предложены следующие критерии:

- терапия полностью эффективна - купирование приступов или полная нормализация ЭЭГ (при отсутствии приступов);
- частичная эффективность - снижение частоты эпилептических приступов на 50% и более или снижение спайк-волнового индекса;
- отсутствие эффекта - сохранение прежней частоты приступов и уровня спайк-волнового индекса.

Таблица 25 - Сравнение клинико-экономической эффективности дифференцированной гормональной терапии и АЭП - терапии

Показатель	Число пациентов (%)		Уровень значимости (p)
	Дифференцированная гормональная терапия (n=43)	Терапия АЭП (n=50)	
Снижение частоты приступов на 50% и купирование приступов	27/31 (87%)	19/43 (44%)	p<0,001
- в том числе снижение частоты приступов на 50%	7/31 (23%)	10/43 (23%)	p=0,946
- в том числе купирование приступов	20/31 (65%)	9/43 (21%)	p<0,001
Снижение спайк-волнового индекса	27/43 (63%)	16/50 (32%)	p<0,001
- в том числе полная нормализация ЭЭГ	10/43 (23%)	4/50 (8%)	p=0,041
Результативность метода			
Терапия полностью эффективна	20/43 (46%)	9/50 (18%)	p<0,001
Частичная эффективность	18/43 (42%)	17/50 (34%)	p=0,436
Отсутствие эффекта	5/43 (12%)	24 /50 (48%)	p<0,001

Таблица 25 – продолжение

Показатель	Число пациентов (%)		Уровень значимости (p)
	Дифференциро- ванная гормональная терапия (n=43)	Терапия АЭП (n=50)	
Побочные эффекты на терапии			
Повышение массы тела	9	1	
Психотропный эффект (нарушение сна, поведения, эмоциональная лабильность)	2	2	
Гирсутизм	8	0	
Одышка	1	0	
Инфекции	1	0	
Экхимозы на коже	1	1	
Тромбоцитопения	0	2	
Отказ от пищи, тошнота, рвота	0	5	
Аллопеция	0	2	
Энурез	0	1	
Ступор	0	1	
Появление нарушений походки (головокружение)	0	3	
Общее число побочных реакций	22/43(51%)	18/50(36%)	p=0,141
Количество пациентов, у которых отмечались побочные реакции от терапии	11/43(26%)	17/50(34%)	p=0,378
Число койко-дней, затраченных на оказание медицинской помощи	6±1	17±5	p=0,034

Гормональная терапия метилпреднизолоном показала двукратное превосходство над применением антиэпилептических препаратов по результатам лечения в течении 6 месяцев. Снижение частоты эпилептических приступов на 50% и более было достигнуто у 27/31(87%) пациентов, в том числе купирование приступов у 20/31 (65%). Снижение спайк-волнового индекса отмечено у 27/43 (63%). При этом не было получено статистически достоверной разницы в частоте развития побочных эффектов от метилпреднизолона - 11/43(26%) и антиэпилептических препаратов - 17/50 (36%) ($p=0,378$).

При использовании гормональной терапии уровень эффективности статистически достоверно возрос по сравнению АЭП с 9/50 (18%) до 20/43 (46%) ($p>0,001$). При этом частота резистентных случаев снизилась в 4 раза - с 24/50 (48%) (на АЭП-терапии) до 5/43 (12%) на гормональном лечении ($p>0,001$).

Помимо повышения клинической эффективности, использование метилпреднизолона при эпилепсии с CSWS статистически достоверно снижает количество койко-дней, затраченных на оказание медицинской помощи. Стандарт лечения эпилепсии на настоящий момент предполагает госпитализацию длительностью от 7 до 21 дней, а при использовании гормональной терапии эти сроки сокращаются от 5 до 7 суток. В ретроспективной группе пациентов, получавших антиэпилептические препараты, средний койко-день составил 17 ± 5 , в то время как в группе пациентов на дифференцированной гормональной терапии 6 ± 1 ($p=0,034$).

Повышение результативности лечения при использовании метилпреднизолона позволяет улучшить фармакоэкономические показатели терапии синдромов с CSWS. Для оценки затрат на лечение пациентов ретроспективной группы были использованы данные центра для детей, больных эпилепсией, опубликованные в Русском журнале детской неврологии том VII выпуск 3. В целом затраты на антиэпилептические препараты за год на одного пациента составили 13605,28 руб. Минимальный набор диагностических услуг на одного пациента с впервые установленным диагнозом 45280руб./год. При достижении ремиссии необходимый набор исследований составил 10570 руб./год.

При неэффективности лечения и в случае необходимости двукратной госпитализации в стационар стоимость услуг равна 72600 руб./год. Стоимость производственных потерь, обусловленных временным отсутствием родителей на работе, составила за 12 амбулаторных посещений пациентов с ремиссией - 16104,48 руб., потери за 18 визитов пациентов с частичной эффективностью - 24156,72 руб.; потери за 20 визитов пациентов с низкой эффективностью - 26840,8 рублей. Затраты на выплату пенсий по инвалидности 6900 руб./год.

Таким образом пациенты ретроспективной группы, у которых была достигнута клиническая ремиссия - 9/50 (18%) нуждаются в ежегодных затратах на лечение в размере 85559,76 руб./год/чел., (которые складываются из затрат на антиэпилептические препараты за год на одного пациента 13605,28 руб./год, диагностические услуги на одного пациента с впервые установленным диагнозом 45280руб./год и диагностические услуги при достижении ремиссии 10570 руб./год, стоимость производственных потерь, обусловленных временным отсутствием родителей на работе, составила за 12 амбулаторных посещений пациентов с ремиссией - 16104,48 руб.).

Для пациентов ретроспективной группы с частичной эффективностью лечения -17/50 (34%), лечение потребовало 162542 руб./год/чел. А именно: затраты на антиэпилептические препараты за год на одного пациента - 13605,28 руб./год, диагностические услуги на одного пациента с впервые установленным диагнозом - 45280руб./год, стоимость двукратной госпитализации в стационар равна 72600 руб./год, стоимость производственных потерь, обусловленных временным отсутствием родителей на работе, составила за 18 визитов пациентов с частичной эффективностью - 24156,72 руб., затраты на выплату пенсий по инвалидности 6900 руб./год.

Для пациентов с отсутствием эффекта на фоне применения антиэпилептических препаратов - 24/50 (48%), финансовые затраты составили 165226,08 руб./год/чел. Это сумма затрат на антиэпилептические препараты за год на одного пациента 13605,28 руб./год, диагностические услуги на одного пациента с впервые установленным диагнозом 45280 руб./год, стоимость

двукратной госпитализации в стационар равна 72600 руб./год, стоимость производственных потерь, обусловленных временным отсутствием родителей на работе, составила за 20 визитов пациентов с низкой эффективностью - 26840,80 рублей, затраты на выплату пенсий по инвалидности 6900 руб./год.

Суммарные затраты на 50 пациентов, получавших терапию антиэпилептическими препаратами, с учетом анализа эффективности лечения составили 7498678 руб., на одного человека - 149974 руб./год.

Финансовые затраты на обследование и лечение пациентов с использованием дифференцированной гормональной терапии рассчитаны в протоколе клинической апробации № 35-4 от 31.08.2015г. МЗ РФ «Метод лечения эпилепсий с продолженной спайк-волновой активностью во сне с использованием пульсовой гормональной терапии». Сумма на 1 пациента на 1 год составила 95425 руб., что на 36% меньше, чем при использовании АЭП-терапии.

Сравнительный анализ метода лечения эпилепсий с продолженной спайк-волновой активностью во сне с использованием гормональной терапии метилпреднизолоном показал превосходство над ранее применявшимся методом лечения с использованием антиэпилептической терапии. Достигнуто двукратное увеличение показателей эффективности лечения синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне при использовании гормональной терапии (снижение спайк-волнового индекса у 63% пациентов, получавших гормоны и у 32% пациентов, получавших антиэпилептические препараты, снижение частоты приступов соответственно у 87% и 44% пациентов). Не было выявлено статистически достоверной разницы в частоте развития побочных эффектов при использовании метилпреднизолона по сравнению с АЭП-препаратами, кроме того, все побочные эффекты не являлись жизнеугрожающими и не служили поводом к досрочному прекращению терапии. Высокая клиническая эффективность предложенного способа гормональной терапии позволила уменьшить объем финансовых затрат на 1 пациента на 36% (с 149974 руб./год до 95425 руб./год). Результативность лечения гормонами по анализу числа пациентов, достигших клинической ремиссии, также показала более чем

двукратное превосходство над предложенным методом сравнения 46% против 18%. Отсутствие эффекта отмечалось у 48% пациентов, получавших только антиэпилептические препараты, применение гормонов сократило этот показатель до 12%.

Таким образом, метод лечения эпилепсий с продолженной спайк-волновой активностью во сне с использованием дифференцированной гормональной терапии является более результативным, эффективным, экономическим более выгодным и достаточно безопасным по сравнению с используемым на настоящий момент стандартом антиэпилептической терапии.

3.12 Предикторы эффективности гормональной терапии

По результатам лечения была выдвинута гипотеза о зависимости эффективности терапии от нескольких факторов: длительности заболевания, этиологии, величины индекса эпилептиформной активности на момент начала терапии, распространенности разрядов, частотной характеристики разрядов на ЭЭГ.

Для определения влияния продолжительности заболевания на эффективность лечения все пациенты проспективного наблюдения были разделены на две группы: со значительным снижением индекса эпилептической активности на фоне лечения и без динамики на ЭЭГ - таблица 26.

Таблица 26 - Сравнение возможных факторов резистентности к гормональной терапии

Фактор	Пульс-терапия		Пульс-терапия+пероральный прием	
	Резистентные пациенты (n=8)	Пациенты со снижением спайк-волнового индекса на >30% (n=12)	Резистентные пациенты (n=8)	Пациенты со снижением спайк-волнового индекса на >30% (n=15)
Средняя длительность заболевания до начала терапии	29 мес.	24 мес.	45мес.	32 мес.
Структурные случаи/идиопатические	3/5	3/9	6/2	9/6
Среднее значение индекса эпилептиформной активности до лечения	78±18	66±17	87±18	84±16
Диффузные /региональные разряды	1/7	1/11	6/2	6/9
Частота разрядов менее 3Гц/более 3 Гц	4/4	5/7	4/4	8/7

Использование U-теста Манна-Уитни в группе, пролеченных инфузионными курсами, не показало достоверной разницы в длительности заболевания у пациентов с хорошим ответом на гормоны и резистентных пациентов ($p=0,66$), однако средняя длительность заболевания у ответивших на терапию оказалась ниже – 24 месяца по сравнению с резистентными пациентами –

29 месяцев. Аналогично не было получено статистических различий в длительности течения заболевания у пациентов, получавших пероральный метилпреднизолон после однократного курса пульсовой терапии, средняя длительность заболевания - 32 и 45 месяцев соответственно ($p=0,39$).

Анализ эффективности лечения в отношении подавления epileptiformной активности в зависимости от этиологии не позволил выявить статистически значимую разницу в резистентности к терапии в зависимости от наличия структурных дефектов головного (по результату теста $\chi^2 = 0,56$, $p=0,4541$). Статистическая связь эффективности терапии и этиологии заболевания слабая (коэффициент ассоциации $\phi=0,114$). Несмотря на это нельзя не отметить более высокий процент встречаемости органической патологии головного мозга у пациентов резистентных к терапии (56% против 44% соответственно) - рисунок 24.

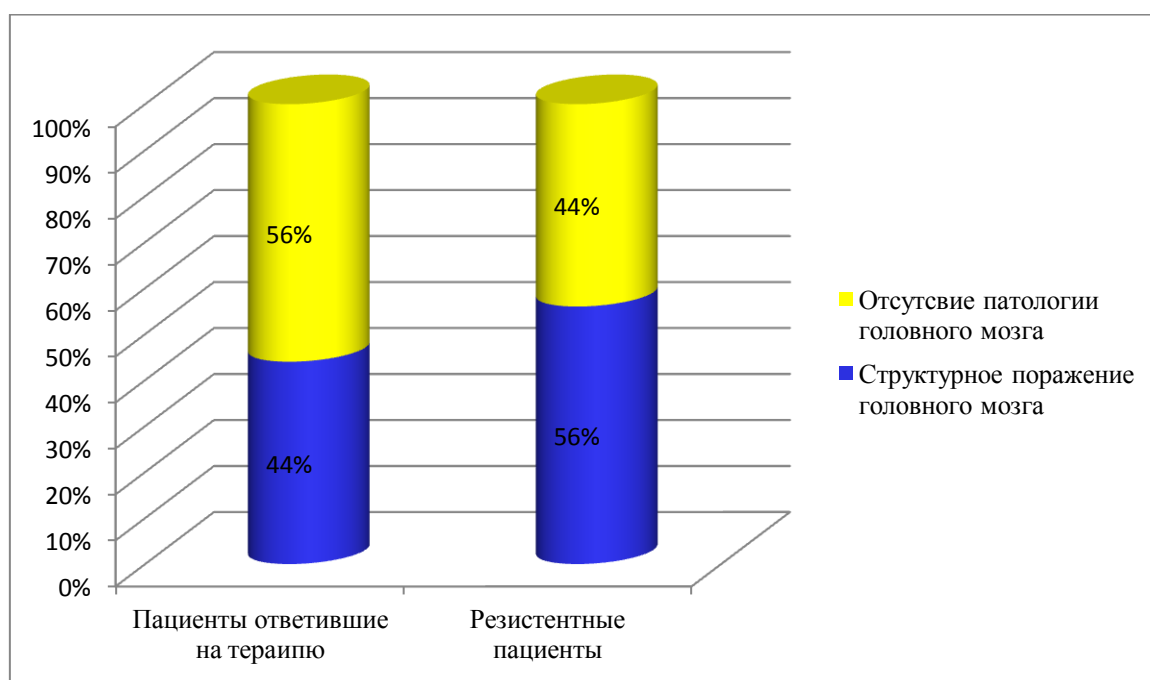


Рисунок 24. Сравнение этиологии заболевания у пациентов, ответивших на лечение и резистентных к терапии.

Сравнение средних значений индекса epileptiformной активности до лечения у пациентов с хорошим ответом на терапию и резистентных с использованием t-критерия для несвязанных выборок, статистически значимой разницы не показало. В тоже время среднее значение исходного индекса в группе

пациентов с высокой эффективностью пульс-терапии было ниже, чем в резистентных случаях (66 и 78, соответственно, $t=0,48$, $p=0,63$). Аналогичный результат со статистически незначимым различием был получен у пациентов, получавших таблетированный метилпреднизолон (средний индекс в группах с хорошим ответом и резистентных пациентов - 84 и 87 соответственно, $t=0,12$, $p=0,9$).

Исследование связи эффективности терапии с распространением разрядов (диффузные или региональные) с использованием коэффициента ассоциации ϕ , значимой зависимости по этим параметрам не выявило вне зависимости от варианта применяемой терапии ($\phi=0,184$).

Оценка частотной характеристики разрядов на ЭЭГ в группе резистентных пациентов показала практически равное распределение случаев с более быстрыми разрядами (менее 3 Гц) на ЭЭГ и медленными (от 3 Гц и выше). Тот же результат был получен при анализе частотной характеристики разрядов на ЭЭГ у пациентов, с хорошим ответом на гормональную терапию.

Таким образом, нам не удалось статистически достоверно показать зависимость эффективности терапии от каких-либо факторов. Скорее всего это связано с небольшим объемом выборки. Обращает на себя внимание очевидное преобладание пациентов со структурным поражением головного мозга в группе резистентных к лечению. Хотя не удалось подтвердить зависимость эффективности лечения от длительности течения заболевания и уровня индекса эпилептической активности, полученные данные свидетельствуют о тенденции худшего прогноза у пациентов с большей продолжительностью заболевания и большей величиной индекса эпилептиформной активности до лечения. По результатам оценки особенностей ЭЭГ (распространенность разрядов и их частотные характеристики) показано отсутствие взаимосвязи данных параметров и реакции на гормональную терапию.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на высокий интерес в мире к диагностике и лечению синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне, единого подхода в этих вопросах до сих пор не разработано. Данная научная работа особенно актуальна в связи с отсутствием завершенных сравнительных исследований по тактике терапии при синдромах с CSWS в РФ и в международной практике. Привлечение внимания специалистов к этой проблеме должно позволить улучшить диагностику и повысить эффективность терапии заболеваний, прогноз которых находится в широком диапазоне от полного восстановления при правильном лечении до катастрофического неврологического дефицита при отсутствии своевременной помощи.

Этиология спектра CSWS в нашем исследовании, в целом соответствовала данным отечественных и зарубежных авторов. Наиболее частой причиной оказалось гипоксически-ишемическое поражение ЦНС в перинатальном периоде, обнаруженное у 39% (63/163) пациентов. В исследовании Fernandez I.S. et al группа пациентов из 100 человек с эпилепсией и CSWS сравнивалась с группой из 47 пациентов с эпилепсией без CSWS, перинатальное поражение ЦНС чаще отмечалось в первой группе (48% против 19,2%), так же как и поражение таламуса (14% и 2,1% соответственно) [93]. При обследовании 32 пациентов с перинатальным поражением таламуса, паттерн продолженной спайк-волновой активности во сне обнаружился у 29 пациентов, у 91% из них было затронуто ретикулярное ядро таламуса [59]. Однако в нашей выборке не удалось выявить ни одного случая поражения таламуса, хотя именно этому типу патологии отводится важнейшая роль в генезе синдромов с CSWS. Возможно это связано с трудностью визуализации малых по размеру очагов, при наличии явной перивентрикулярной лейкомаляции и расширения желудочков вследствие перинатальной гипоксии. Такое предположение подтверждается данными других исследователей [95]. У

пациентов без явного структурного поражения на МРТ головного мозга могут иметь место функциональные или ультраструктурные нарушения в таламусе [95]. Исследование метаболизма F-18 фтордезоксиглюкозы при проведении позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) выявило, что функциональные аномалии метаболизма глюкозы в таламусе односторонние и двусторонние отмечаются у 18 из 23 пациентов с CSWS [22]. Другими исследователями было выдвинуто предположение повреждении ГАМК-ергических нейронов в ретикулярном ядре таламуса, что приводит к снижению ингибирования и последующей активации спайк-волновых разрядов [77]. Именно этим объясняется высокая частота развития CSWS у детей с перинатальным поражением таламуса [59].

Следующая по частоте причина возникновения CSWS - пороки развития головного мозга. Наиболее часто в нашей выборке встречалась пахигирия (5/163), далее фокальная кортикальная дисплазия (4/163) и только один случай полимикрогирии. Вопреки этим результатам высокая частота именно полимикрогирии отмечена в нескольких исследованиях. В группе из 117 пациентов с продолженной спайк-волновой активностью во сне, полимикрогирия отмечалась у 45 человек [36]. Важная роль полимикрогирии подчеркивается еще в 3-х нижеприведенных исследованиях. Среди 21 пациента с односторонним паттерном CSWS у 11 была выявлена полимикрогирия [53]. А в группе из 40 пациентов с полимикрогирией продолженная спайк-волновая активность была обнаружена в 10% случаев [61]. В другом анализе пациентов с односторонней полимикрогирией, CSWS с индексом более 80% отмечался у 43 из 66 человек (65%) [37]. Несмотря на отсутствие высокой частоты встречаемости данного порока в нашей выборке, роль его несомненна, и можно заключить, что пациенты с ранее выявленной полимикрогирией находятся в группе риска по развитию CSWS. Кроме того при обследовании таких пациентов перед проведением гормонального лечения следует учитывать высокую частоту сочетания корковых дисгенезий с аномалиями развития внутренних органов [14].

Окклюзионная гидроцефалия, состояние после вентрикулоперитонеального шунтирования как этиологический фактор была обнаружена у 10/163 (6%) обследованных нами пациентов. Это несколько меньше, чем в вышеупомянутом исследовании, включавшем 117 пациентов, где выявлено 12 случаев гидроцефалии (10%) [36].

В нашем исследовании у 54/163 (33%) пациентов этиологический фактор не был установлен с помощью применяемых методов исследования. Можно предположить, что вероятной причиной развития заболевания в таком случае является генетическая патология. Этому существует множество прямых и косвенных подтверждений. Зарегистрированы случаи проявления синдромов с CSWS у монозиготных близнецов. Часть пациентов имеет положительный семейный анамнез по эпилепсии и фебрильным приступам, по данным одного из авторов – в 15% случаев [39]. Сравнительное исследование выявило, что отягощенный семейный анамнез по эпилепсии в 2 раза чаще отмечается у больных с идиопатическими вариантами CSWS по сравнению с пациентами с симптоматическими формами (9,7% против 5,0%, $p < 0,05$). Такие же данные получены относительно фебрильных судорог. Причем у пациентов симптоматической группы эти значения не превышают общепопуляционные [4]. В нашей выборке семейная отягощенность по эпилепсии отмечалась у 6/43 (14%) пациентов проспективной группы, по фебрильным приступам у 1/43 (2%). Прямыми доказательствами генетической природы заболевания являются результаты ДНК - диагностики. Несмотря на крайне низкую частоту ее проведения в данном исследовании - 13 случаев из 163, достаточно высокой оказалась частота выявления генетических причин - 10/13 (77%). В том числе впервые было установлена возможность существования CSWS при таких нейродегенеративных заболеваниях как синдром Ретта, туберозный склероз - 2 случая, нейрональный цероидный липофусциноз 2 типа. Также впервые выявлено течение эпилептической энцефалопатии с CSWS в рамках синдрома Коффина-Лоури и сочетание CSWS с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна. У одного пациента обнаружена ранее не описанная мутация *GRIN2A*, которая

несомненно имеет отношение к фенотипу пациента. Несмотря на то, что широкомасштабных исследований по изучению генетических причин развития CSWS не проводилось, на настоящий момент уже существует представление о некоторых ответственных генах. Учеными Doose H. и Baier W. была установлена связь мутаций в гене *GRIN2A* с доброкачественной фокальной эпилепсией с центрально-темпоральными спайками [103]. При прицельном поиске мутаций в *GRIN2A* частота выявляемости составила 11,1% (1/9) для синдрома Ландау-Клеффнера и 7,2% (3/42) для вариантов атипичного течения доброкачественной фокальной эпилепсии при полном отсутствии их у 26 обследованных пациентов с эпилептической энцефалопатией с CSWS [91]. Также недавние исследования показали, что дети с типичными или атипичным вариантом доброкачественной фокальной эпилепсии детства могут иметь мутации не только в гене *GRIN2A*, но и в *PRRT2*. Это ген, кодирующий трансмембранный белок, его мутации приводят к широкому спектру неврологических заболеваний, начиная от умственной отсталости до пароксизмальных неврологических состояний, таких как пароксизмальная кинезиогенная дискинезия, эпилепсия и мигрень [49].

Мутации в генах ионных каналов также являются частой причиной развития эпилептических синдромов с CSWS. Описан один случай развития ESES у пациента с мутацией с.1214 C>T (p.Pro405Leu) в гене *KCNA2*. Ген кодирует калиевый канал центральной нервной системы Kv1.2. Дебют эпилепсии в данном случае был в 1 год, CSWS обнаружен к возрасту 3 лет. Заболевание было резистентно к терапии левитирацетамом, топираматом, клоназепамом, клобазамом и стимуляцией блуждающего нерва. Генерализованные тонико-клонические приступы сохранялись с частотой до 3 раз в месяц, на фоне применения кетогенной диеты они сократились до 0 - 1 раза в месяц, отмечалось улучшение речи, и по данным ЭЭГ через 10 месяцев индекс эпилептической активности уменьшился до 50% [92]. Описано развитие CSWS у пациента с мутацией в гене *KCNQ2*, он тоже отвечает за вольтаж-зависимые калиевые каналы, но мутации в нем ранее были отмечены только при доброкачественных

семейных неонатальных судорогах [73]. В нашей выборке 1 из 5 пациентов, обследованных по панели генов, ответственных за развитие наследственных форм эпилепсии, имел мутацию в *KCNQ2*. У второго пациента этой группы выявлена мутация *KCND3*, ответственная за развитие синдрома Бругада тип 9, ее описание при CSWS в литературе отсутствует. По зарубежным данным среди других каналопатий при CSWS встречаются мутаций в генах *SCN2A* и *KCNBI* [68].

Хромосомная патология так же, несомненно, может сочетаться с синдромами с CSWS. Важное открытие было сделано при изучении особенностей ЭЭГ у пациентов с дупликацией 15q11.2-13.1, исследователи обнаружили, что 29 пациентов имели эпилепсию, из них у 15 имел место CSWS с индексом > 50%. Данный синдром дупликации ранее описан как характеризующийся умственной отсталостью, задержкой моторного развития, расстройствами аутистического спектра, нарушениями речи, поведения и эпилепсией. Но впервые было выявлено, что 36% пациентов могут иметь CSWS [27]. Высокой частотой такого сочетания характеризуется и другая дупликация - dup (X)(p11.22-p11.23). У 5 из 9 пациентов с этой хромосомной перестройкой был выявлен электрический эпилептический статус медленного сна [33]. К иным хромосомным перестройкам, ответственным за развитие CSWS относятся: делеция Xp22.12 захватывающая ген *CNKSR2* (n=6), делеция 16p13, включающая ген *GRIN2A* (n=4), дупликация 3q29 (n=11), дупликация 11p13 (n=2), делеция 10q21.3 (n=2), делеция 3q25 (n=2), делеция 8p23.3 (n=2) и 9p24.2 (n=2), микродупликация хромосомы 22q11.2 (n = 1), в том числе поломки, захватывающие гены, участвующие в синаптической связи (*CNKSR2*, *SHANK3* и *DLG2*) и участвующие в клеточной адгезии (*CDH13*, *CTNNA3*, *DIAPH3*, *CDH9*, *CDH6*, *KIF26B*, *CDH4*, *CNTNAP2*, *SGCZ*, *HIPK3*, *CSTF3* и *CNTN6*) [109], [68]. В нашей выборке одна пациентка с выраженными чертами дизморфизма имела крупную делецию короткого плеча X хромосомы, выявленную при кариотипировании (46, X, del(X)(q26)). У нее отмечалась грубая задержка психомоторного и речевого развития, резистентные к терапии эпилептические приступы с возраста 3-х лет. Мультирегиональный паттерн

CSWS обнаружен в 5 лет. Гормональная терапия была проведена в 8 лет и позволила сократить частоту ежедневных приступов более чем на 50%, но она не повлияла на когнитивное развитие.

Проведении сравнительной геномной гибридизации в нашем исследовании позволило выявить патогенную мутацию в гене *ZEB2*, ответственная за развитие синдрома Моват-Вильсона. В мировой литературе описано всего 5 случаев обнаружения CSWS при синдроме Моват-Вильсона [32]. Данный пациент хорошо отреагировал на пероральную гормональную терапию в виде снижения спайк-волнового индекса и снижения частоты в том числе статусных приступов более чем на 50%, однако глубокий интеллектуальный дефицит, обусловленный генетической патологией, закономерно улучшить не удалось. Сочетание CSWS с синдромальной патологией описано также для синдрома Christianson [57].

Недостаточная изученность генетической гетерогенности эпилептических синдромов, а также дополнительное влияние на мутации генов – модификаторов создают значительные трудности для интерпретации результатов ДНК-анализов. В пример можно привести клинический случай, когда при проведении секвенирования ядерной ДНК пациенту с атипичным течением доброкачественной фокальной эпилепсии детства, были найдены ранее не описанные мутации в генах *SCN9A*, *CPA6*, *SCN11*. Первые две унаследованы от матери, последняя – от отца. Ген *SCN9A* – кодирует белки натриевого канала, мутации в нем связаны с фебрильными и афебрильными приступами и фармакорезистентной фокальной эпилепсией. *CPA6* ген, кодирующий белки неионного канала, который отвечает за широкий спектр нейронных функций в головном мозге. А ген *SCN11* является одним из немногих известных генов-модификаторов натриевого канала, он модифицирует сплайсинг *SCN8A*, гена, ответственного за развитие эпилептических энцефалопатий [23]. И несмотря на то, что все мутации ранее не были описаны, такое их сочетание несомненно связано с фенотипом пациента.

Исходя из выше сказанного, особенно важным представляется накопление знаний по генетике эпилептических синдромов и изучение широкого спектра

фенотипов различных мутаций. При отсутствии патологии по результатам МРТ головного мозга необходимо проведение генетических исследований, включающих ДНК - анализы: кариотипирование, секвенирование ядерной ДНК и сравнительную геномную гибридизацию. Такой путь позволит уточнить природу заболевания большему числу пациентов и вероятно скажется на терапевтической тактике.

Изучение результатов применения антиэпилептической терапии в нашей выборке показало, что несмотря на лечение приступы сохранялись у 127/141 (90%) пациентов. Наиболее часто назначаемым препаратом являлся вальпроат натрия при том, что в 40% случаев он неэффективен. У левитирацетама эффективность еще ниже – он не оказывал эффекта у 44% пациентов. Из доступных в России препаратов наилучших результат достигается при использовании комбинированной терапии с этосуксимидом, но и он неэффективен более чем у 30% пациентов. Следует отметить, что по данным отечественных и зарубежных исследователей наиболее эффективно применение бензодиазепинов, однако в нашей выборке ни один пациент не получал клоназепам, а успешно использовавшийся клобазам не доступен в РФ, и он назначался единичным пациентам по решению врачебного консилиума и согласию родителей пациентов. На втором месте по эффективности после клобазамы оказался перампанел, но выборка была ограничена по количеству (8 пациентов получали препарат) и для достоверного суждения о его эффективности необходим больший опыт применения при CSWS. Следовательно, течение синдромов с CSWS характеризуется резистентностью к АЭП даже в отношении влияния на эпилептические приступы. А основной цели лечения – снижение спайк-волнового индекса - удается добиться только у 33% пациентов. То есть на настоящий момент существует острая необходимость в новых терапевтических подходах, способных изменить прогноз для пациентов с выше указанными синдромами. Таким подходом и является гормональная терапия. В отделе психоневрологии и эпилептологии НИКИ Педиатрии для синдромов с CSWS

использовались две схемы назначения гормональной терапии – повторные высокодозные пятидневные курсы пульс-терапии и пролонгированное назначение метилпреднизолона после однократного курса пульс-терапии. Обе эти схемы показали высокую эффективность в виде снижения частоты приступов у 48% и 52% пациентов, купирования у 30% и 30%, снижения спайк-волнового индекса у 52% и 63%, улучшения развития у 56% и 50% пролеченных, соответственно. Так же отмечена приемлемая переносимость, особенно что касается курса пульс-терапии. Закономерно больше побочных эффектов отмечалось при использовании таблетированного метилпреднизолона, однако не было ни одного случая серьезных побочных эффектов, требующих прекращения лечения. Сравнение эффективности этих двух схем не показало статистически достоверной разницы ни по одному из вышеприведенных параметров. Хотя, в целом, результативность применения перорального метилпреднизолона была выше, как в отношении влияния на приступы, так и по снижению спайк-волнового индекса. Уровень эффективности, полученный при использовании данных схем метилпреднизолона, соответствует результатам зарубежных исследований [28], [40]. Однако, всеми авторами подчеркивался высокий уровень побочных эффектов. На основании сведений о лучшей переносимости инфузионных курсов был сделан вывод о возможности повышения безопасности лечения за счет использования персонафицированного подхода к гормональной терапии. Этот принцип лег в основу разработки предложенной схемы дифференцированной тактики, отталкиваясь от стадии заболевания. Кроме того, необходимость определения стадии заболевания обусловлена корреляцией с восприимчивостью к лечению в разные периоды. Этот факт важно учитывать при выборе тактики лечения и при проведении анализа сравнительной эффективности различных методов терапии [93].

Новый подход к назначению гормональной терапии сразу же позволил повысить и эффективность лечения. Это особенно заметно в отношении курсов пульс-терапии, которые назначались пациентам с более «мягким течением» на 2

стадии заболевания, и уже не применялись без пролонгированного применения препарата у пациентов с 3 стадией заболевания, отличающихся большей резистентностью. В отношении эпилептических приступов на пульс-терапии эффективность возросла с 78% до 93%, а по снижению спайк-волнового индекса с 53% до 60%, в том числе полное подавление эпилептиформной активности с 9% до 20%.

Основная цель лечения синдромов с CSWS – возвращение утраченных навыков или остановка текущего регресса, который может выражаться в любом неврологическом дефиците. Поведенческие и познавательные нарушения возникают вслед за появлением паттерна CSWS, как правило, спустя 2-3 года от начала приступов, в среднем к возрасту 5-6 лет [81]. У 25% пациентов нейрокогнитивные нарушения являются первым симптомом CSWS, опережая появление приступов [54]. В ряде случаев отмечается бессудорожный вариант CSWS [26], [43]. Нейрокогнитивные нарушения могут иметь тяжелый характер и затрагивать различные сферы [50]. В тоже время, учитывая высокий процент структурных форм CSWS, только 2/3 пациентов не имеют нарушений в психоречевом развитии до дебюта заболевания [94]. В нашей группе обследованных пациентов (n = 163) их доля была меньше, только 46% исходно не имели когнитивных нарушений. А на момент включения в исследование их число сократилось до 14%. Регресс развития произошел у 51% пациента, получавших антиэпилептическую терапию, в среднем через 3 года после дебюта приступов. До сих пор не установлен точный патогенез формирования неврологического дефицита при CSWS. Существует несколько взглядов на этот вопрос. Основным механизмом генеза нарушений развития считается срыв формирования нейрональных сетей, которое приходится на возраст 1-8 лет. Существование эпилептической активности в этот период приводит к безвозвратному нарушению процессов созревания. Кроме того, длительность заболевания определяет степень неврологического дефицита [97]. Дополнительным фактором формирования неврологических нарушений рассматривается «гипотеза ингибирования нейрональных сетей» [52]. По результатам ПЭТ 18 пациентов с продолженной

активностью во сне, у 10 отмечалась локальная активация теменно-височной области коры и таламуса при соответствующем снижении метаболизма в лобных долях [71]. Предполагается, что действие эпилептической активности распространяется шире границ очага, влияя на организацию и созревание по средствам механизма дистанционного торможения [114], [47]. Локальная активация коры оказывает тормозящее действие на подкорковые системы возбуждения, следствием чего является широко распространенное снижение активности других регионов [52]. Снижение метаболизма в лобных долях связывают с развитием синдрома гиперактивности и дефицита внимания и других когнитивных нарушений [76]. Очень важно, что отмечено исчезновение областей гиперметаболизма после лечения глюкокортикоидами, из чего можно заключить, что локальный гиперметаболизм свидетельствует об активном течении CSWS [71].

Таким образом, подтверждено, что эпилептиформная активность является фактором нейрокогнитивных нарушений при синдромах с CSWS [45], [104], [60], [105], [31], [7], [17]. И это еще раз доказывает необходимость как можно раннего подавления патологической активности для возможности восстановления утраченных функций.

В нашем исследовании успеха в снижении спайк-волнового индекса удалось добиться при использовании обеих схем гормональной терапии. Применение комбинированного варианта назначения метилпреднизолона у пациентов с 3-ей стадией заболевания показало более существенную динамику снижения среднего индекса с 83% до 41% через 3 месяца, 36% через 6 месяцев и до 41% через год от начала лечения ($p=0,0004$). Пульсовая инфузионная терапия продемонстрировала пролонгированное снижение эпилептиформной активности с 80% до 59% через 3 месяца, 57% через 6 месяцев и далее до 47% через 12 месяцев ($p=0,003$). Таким образом, помимо первоначального улучшения картины ЭЭГ, полученного через 6 месяцев от старта инфузионной гормональной терапии, индекс эпилептиформной активности уменьшился в динамике через год у 53% пациентов, без дополнительного лечения. Представленные данные, доказывающие постепенное

снижение спайк-волнового индекса через 3 месяца после начала терапии и продолжение этого снижения через 6 месяцев, служат обоснованием выбранной длительности курса гормональной терапии. По результатам собственных исследований и литературным данным первичную эффективность гормональной терапии, как правило, можно оценивать уже через неделю после применения глюкокортикоидов, так как частота приступов уменьшается и сокращается индекс эпилептиформной активности на ЭЭГ. Несмотря на это, продолжительность курса не должна быть менее 3-х месяцев, поскольку именно за этот период можно понять, имеются ли улучшения в неврологическом статусе, которые происходят не так быстро, как снижается спайк-волновой индекс. После чего уже можно делать выводы об эффективности или неэффективности данной терапии. В научных публикациях описывается всего 3 пациента из 24, которые не показали первичной эффективности после 4-х курсов пульс-терапии, но в результате продолжения лечения избавились от приступов [28]. Таким образом, у большинства пациентов через 3 месяца должен быть получен эффект либо принято решение о коррекции терапии [20].

Группой авторов при изучении эффективности гормональной терапии у 47 пациентов было показано, что когнитивное улучшение на фоне лечения связано со снижением спайк-волнового индекса в среднем на 40%, не смотря на то, что около половины пациентов с когнитивным улучшением все еще имели индекс выше 50% [84]. То есть, кроме случаев, когда удается достигнуть нормализации ЭЭГ, несомненной эффективностью признается снижение спайк-волнового индекса, сопровождающееся улучшением способностей пациента. В нашем исследовании средний спайк-волновой индекс в обеих группах не превышал 50% через год от начала лечения, что позволило добиться выраженной положительной динамики в неврологическом статусе пролеченных пациентов.

В ретроспективной части исследования была оценена частота улучшений неврологического статуса по данным историй болезней пациентов. При использовании недифференцированного подхода в назначении гормональной терапии в виде инфузионных курсов и комбинированного лечения инфузиями и

таблетированным метилпреднизолоном частичное восстановления утраченных функций отмечено у 56% пациентов и у 50% соответственно. Улучшение когнитивных функций отмечено у 43% пациентов на инфузионных курсах и у 56%, получавших метилпреднизолон в таблетках. Расширение словарного запаса достигнуто у 50% и 40%, а регресс дизартрии - у 40% и 42%, соответственно. Улучшение моторики наблюдалось у 60% пациентов с 3 стадией заболевания. Таким образом, частичное восстановление утраченных способностей при использовании недифференцированного способа назначения гормональной терапии отмечалось у 38/72 (53%) пациентов, а внедрение дифференцированной схемы лечения позволило повысить этот показатель до (34/43) 79% ($p=0,005$), что является наиболее важным достижением нового метода терапии.

На настоящий момент не существует нейропсихологических шкал, специально предназначенных для тестирования пациентов с CSWS. В литературе имеются данные о проведении теста IQ с целью оценки эффективности лечения. Исследователям не удалось достигнуть статистически значимого результата при использовании данной методики. Не было обнаружено связи между субъективным улучшением состояния пролеченных и увеличением IQ, а также увеличением IQ и снижением спайк-волнового индекса. Кроме того уровень IQ не коррелировал с индексом и до лечения [84].

В нашей работе была использована методика DP3, поскольку она позволяет всесторонне оценить состояние ребенка и получить представление об общем уровне развития. Кроме того шкала универсальна и предназначена для детей в широком возрастном диапазоне от 0 до 12 лет. Ее использование было высоко эффективно для отдельных пациентов, имевших минимальные приобретенные неврологические нарушения. Так в вышеописанном примере девочки В.А. 4 лет, применение методики DP3 позволило диагностировать падение уровня развития ниже возрастной нормы (82 балла) и кроме очевидных двигательных нарушений, помогло выявить негрубое интеллектуальное отставание, проблемы общения и адаптации, на которые не обращали внимания родители, но которые могли усугубиться со временем без лечения. На фоне инфузионной гормональной

терапии за 6 месяцев общий балл по тестированию DP3 возрос до 99, и развитие достигло среднестатистического возрастного уровня, при этом улучшились показатели когнитивной сферы и общения. Такой же наглядный результат был получен и в другом клиническом примере девочки Л.А., 7 лет. Изначально жалобы предъявлялись на появлении трудностей в обучении из-за резкого ухудшения памяти, по тестированию общий балл составлял – 83 (развитие ниже среднего), а после 6 месяцев инфузионных курсов оценка увеличилась до 117 баллов, что соответствует развитию выше среднего. Несмотря на такие яркие отдельные примеры, анализ суммарных результатов тестирования обеих проспективных групп по методике DP3 не показал достоверной динамики состояния пациентов. В группе со 2 стадией заболевания общий балл через 6 месяцев лечения возрос с 67 до 69, но данное увеличение не было статистически достоверным. Единственная сфера навыков, в которой был получен убедительный прирост – общение. У пациентов с третьей стадией заболевания шкала не позволила выявить статистически значимые улучшения. Такие результаты не коррелируют с частотой случаев улучшения/возвращения утраченных функций, которые оценивались по динамике жалоб и неврологическому осмотру. Можно сделать вывод о низкой чувствительности шкалы в отношении состояния пациентов с более грубыми нарушениями развития. К примеру, ребенок с ДЦП, спастическим тетрапарезом, изначально отставанием психоречевого развития, с жалобами на появившееся вслед за возникновением приступов нарушение функции тазовых органов, слюнотечение, появление атаксии, нарушений поведения и сна будет оценен по шкале DP3 на 40 баллов. При полном избавлении от вышеописанных жалоб такой пациент все еще будет иметь оценку 40 баллов, хотя объективно уже излечен от всех приобретенных на фоне CSWS изменений. В связи с этим тестирование детей с тяжелыми двигательными и интеллектуальными нарушениями должно проводиться при помощи более чувствительных методик. В тоже время для пациентов с нормальным изначально развитием и незначительными или отсутствием видимых неврологических отклонений методика DP3 может позволить выявить

минимально выраженные нарушения и эффективно оценить динамику состояния на терапии.

Два вопроса, которые больше всего волнуют клиницистов при использовании гормонального лечения, - это переносимость и возможность рецидива после окончания терапии. Из всех известных глюкокортикоидов метилпреднизолон был выбран для синдромов с CSWS именно ввиду его преимуществ перед другими препаратами в вопросе безопасности при длительном применении высоких доз. Сравнение частоты нежелательных реакций показало значительно более редкое развитие стероидной язвы, повышения артериального давления, остеопороза и стероидной миопатии, проявлений синдрома Кушинга, гирсутизма, повышения аппетита по сравнению с преднизолоном, гидрокортизоном, дексаметазоном [8]. Ранее представленное исследование переносимости метилпреднизолона по схеме трехдневных инфузионных курсов на протяжении 4-х недель показало высокую частоту развития побочных явлений - 50%, среди них были инфекции, раздражительность и утомляемость, повышение веса, появление кушингоидных черт лица, повышение уровня глюкозы в крови, повышение давления [28]. Наш ретроспективный анализ применения двух схем метилпреднизолона показал преимущества инфузионных курсов в вопросе безопасности, частота побочных эффектов составила 9%, применение комбинированной терапии повысило уровень нежелательных реакций до 43%, общее их число на двух схемах - 28% побочных реакций, развившихся у 18% пациентов. В проспективном наблюдении частота побочных эффектов была выше, что может быть связано с более тщательным прицельным обследованием пациентов и регулярными осмотрами, которые проводились на протяжении года после окончания терапии. Общая частота побочных эффектов при использовании дифференцированной схемы метилпреднизолона составила 22/43 (51%) и отмечены они были только у 26% пациентов, при отсутствии случаев, требовавших прекращения лечения. И в тоже время эта частота статистически достоверно не превышала показатель нежелательных явлений при применении АЭП в группе сравнения 18/50 (36%) ($p=0,141$). Сходные результаты были

представлены в исследовании эффективности 147 терапевтических подходов, включавших гормональное лечение и антиэпилептическую терапию у 47 пациентов. При этом не было выявлено различий в частоте развития побочных эффектов между применением стероидов и АЭП [84]. Таким образом, использование дифференцированной гормональной терапии метилпреднизолоном не приводит к повышению частоты нежелательных явлений при лечении синдромов с CSWS.

Для надежной оценки эффективности гормонального лечения необходимо как можно дольше отслеживать пациентов в катамнезе. В литературе наиболее точные данные по рецидивированию представлены в трех исследованиях по гормональной терапии. Самая короткая схема, продолжительностью 6 месяцев, предложенная для метилпреднизолона показала рецидивирование через год у 62% пациентов [40]. Назначение дексаметазона было более длительным - курс 6 - 10 месяцев, при этом рецидив отмечался несколько реже - у 57% пациентов [42]. И самой длительной в этом ряду была терапия гидрокортизоном - 21 месяца, но все равно уровень рецидивов был очень высок - 41% [34]. Наше исследование с применением дифференцированной схемы назначения метилпреднизолона показало несравнимо низкий уровень рецидивов при обоих вариантах лечения: на инфузионной терапии 21% и только 6% после комбинированного лечения инфузиями и таблетированным метилпреднизолоном. Суммарная частота рецидивов приступов через год от начала лечения составила 5/37 (14%), среди них у 2-х пациентов отмечался и регресс развития. Такая высокая надежность сохранения ремиссии не была достигнута ни в одной из работ в мире по применению гормональной терапии.

Для оценки результативности дифференцированного метода применения метилпреднизолона были введены критерии клинической ремиссии и частичной эффективности, суммарный результат которых достиг 88%. Те же критерии были применены для оценки АЭП терапии, проведенной у сравнимой по характеристикам группы. Гормональное лечение показало результат на 36% выше по отношению к АЭП терапии. Кроме того, полученный уровень

результативности применения метилпреднизолона по предложенной методике превышает эффективность гормональной терапии (81%), отраженной в метанализе всех методов лечения CSWS [82]. За счет высокой эффективности, доступности, простоты воспроизведения в любом стационаре, новая схема применения гормональной терапии при CSWS превзошла антиэпилептические препараты и по фармакоэкономическим показателям.

В целом можно заключить, что метилпреднизолон является препаратом выбора в лечении синдромов с CSWS, а предложенная схема имеет лучшую переносимость за счет дифференцированного подхода, высокую эффективность в сравнении с применением АЭП, и другими методами гормональной терапии, экономическую выгоду и низкий процент рецидивов, что в целом улучшает показатели работы неврологических стационаров. Применение метилпреднизолона позволяет достигнуть главной цели лечения - снижение уровня инвалидизации детского населения.

Важный аспект любого вида терапии - прогноз развития заболевания и прогноз эффективности его лечения. Вопрос о необходимости более «агрессивной» терапевтической тактики при нарастании индекса эпилептиформной активности очень часто поднимается в настоящее время. Особенно сложно определиться с решением об «агрессивной» тактике терапии, когда при наличии продолженной спайк-волновой активности на ЭЭГ еще не проявились когнитивные нарушения. Сравнительное исследование двух групп пациентов с типичным течением доброкачественных фокальных эпилепсий и с индексом эпилептической активности во сне менее 50% - 19 человек и более 50% - 15 человек, не выявило никаких различий в нейрокогнитивном развитии. Однако показатели были достоверно ниже, чем в популяции в целом. В результате у пациентов с большим индексом был идентифицирован более ранний дебют эпилепсии, и чаще возникала необходимость в политерапии из-за плохого контроля приступов. Несмотря на это, авторами был сделан вывод, что в отсутствии клинических проявлений когнитивного регресса высокий индекс эпилептической активности не является поводом к более агрессивной терапии, и

такая тактика не профилактирует в дальнейшем возникновение неврологического дефицита [86]. Другими исследователями были предприняты попытки оценить индекс эпилептиформной активности как фактор влияющий на прогноз эффективности терапии, но никакой зависимости между группами пациентов с индексом более 85% и менее 85% не выявили. Было замечено, что индекс >85% чаще встречается в симптоматических случаях ESES (40% пациентов, против 9% с индексом ниже 85%). В этом же исследовании проводилась попытка сравнения групп с амплитудным акцентом эпилептиформной активности в передних или задних областях мозга, но различий в прогнозе и контроле приступов не обнаружили [55]. В нашем исследовании была выполнен анализ от обратного, ЭЭГ пациентов с резистентностью к терапии было проанализировано на предмет выявления более высокого индекса по сравнению с пациентами с хорошим ответом на лечение. Несмотря на то, что индекс оказался выше именно в группе не отреагировавших на лечение, статистически достоверной разницы обнаружить не удалось.

Возможная корреляция прогноза с этиологией заболевания также подчеркивалась разными авторами. По их мнению структурные случаи являются предикторами негативного прогноза [36], [84]. Собственный анализ числа структурных случаев в группе резистентных к гормональной терапии пациентов, показал их превалирование над идиопатическими, однако также без статистически достоверной разницы.

Распространенным является мнение о зависимости эффективности лечения от сроков существования CSWS. Группы пациентов, не ответивших на терапию гормонами, имели более длительный срок от дебюта до начала лечения, но статистически подтвердить эту зависимость не удалось. Подобно нашим результатам в исследовании по применению метилпреднизолона авторы так же сделали вывод, что результативность терапии не зависит от возраста дебюта приступов и длительности существования CSWS [40].

Значительная полиморфность паттерна CSWS у разных пациентов породила попытки установить связь между характером CSWS и эффективностью лечения. В

одном из исследований была оценена частота различных вариантов локализации: фокальная активность наблюдалась в 62,7% случаев, мультифокальная в 25,4% и генерализованная в 11,9% [26]. В нашей выборке региональная и мультирегиональная активность регистрировалась у 80% пациентов, диффузная - у 20%. Было выдвинуто предположение о более сложном подавлении именно диффузной активности. Однако, зависимости эффективности лечения от распространенности разрядов выявлено не было, также не было выявлено и такой связи с частотной характеристикой разрядов. Этот результат согласуется с данными других исследователей [26].

Несмотря на то, что нам не удалось выявить корреляцию успеха терапии с различными факторами, исследование в этом направлении должно быть продолжено. Можно предполагать, что при расширении количества наблюдений удастся достоверно подтвердить зависимость прогноза лечения от длительности заболевания и этиологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение эпилептических синдромов с CSWS является одной из наиболее актуальных проблем современной педиатрической эпилептологии. Существование эффективного препарата и одновременно отсутствие знаний и опыта по его правильному применению явились основанием для выполнения данного исследования. Кроме того, имеющийся дисбаланс между количеством научных трудов на эту тему и дефицитом знаний по ключевым вопросам также порождают необходимость более глубокого изучения проблемы.

Рассмотрение этиологии синдромов с CSWS позволило установить, что наиболее частой их причиной является гипоксически-ишемическое поражение ЦНС в перинатальном периоде с формированием перивентрикулярной лейкомаляции у 63/163 (39%) пациентов. Пороки развития головного мозга выявлены у 17/163 пациентов (10%), шунтированная гидроцефалия - у 10/163 (6%) человек, последствия перенесенной нейроинфекции - у 5/163 (3%), инсульт в перинатальном периоде - у 4/163 (3%). В тех случаях, когда этиологию CSWS установить не удалось, детям показано генетическое обследование. В связи с трудностями его проведения, оно было осуществлено у небольшого числа пациентов, но оказалось высоко информативным. У 10 из 13 обследованных (77%) была обнаружена генетическая причина заболевания. Ранее не описанное сочетание нейродегенеративной патологии с CSWS доказано у 4 пациентов: 2 случая туберозного склероза, синдром Ретта, нейрональный цероидный липофусциноз 2 типа. Кариотипирование, выполненное одному из пациентов, показало делецию короткого плеча X хромосомы. Таргетной ДНК-диагностикой удалось подтвердить случай синдрома Коффина-Лоури. Хромосомный микроматричный анализ, выполненный одному из пациентов, доказал наличие синдрома Моват-Вильсона. Секвенирование генов, ответственных за развитие наследственных форм эпилепсии, обнаружило ранее не описанную гетерозиготную мутацию в гене *GRIN2A*, и два случая мутаций в генах калиевых

каналов - *KCND3* и *KCNQ2*. Интересным представляется случай сочетания атипичного течения доброкачественной фокальной эпилепсии и генетически подтвержденной прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна. В данной семье два сибса также имеют диагноз дистрофии Дюшенна, но ни у кого не отмечалось эпилепсии. Число случаев с неустановленной этиологией составило 54/163 (33%), что соответствует мировым данным [54].

Проведенный анализ АЭП терапии так же очень важен, поскольку в России отсутствуют работы по изучению эффективности АЭП на крупных выборках пациентов с CSWS. Согласно нашим результатам лишь у 48% пациентов отмечалось купирование или снижение частоты приступов на 50% и более на фоне фармакотерапии. При этом, в лечении были использованы от 1 до 9 АЭП, а приступы сохранялись у 90% пациентов. Не менее опасна ситуация бессудорожного варианта CSWS, обнаруженного у 22/163 (14%) пациентов, когда основным проявлением заболевания являются нейропсихические нарушения. В связи с этим, пациентам с приобретенными неврологическими и поведенческими отклонениями рекомендуется проведение ЭЭГ сна для исключения CSWS. Наиболее эффективными в борьбе с приступами были комбинации с этосуксимидом (22/33 (67%)) и вальпроатами (64/107 (60%)). Данная комбинация может быть рекомендована в качестве выбора для пациентов со 2 стадией заболевания. В резистентных случаях, при оформлении решения врачебного консилиума, возможно подключение к терапии незарегистрированного в РФ бензодиазепамина, клобазама, который эффективен у 14/17 (82%) пациентов. Перампанел так же может быть полезен в лечении приступов у пациентов с CSWS, на небольшой группе он показал высокий результат - 6/8(75%) эффективности. Сокращения спайк-волнового индекса на ЭЭГ не удалось достигнуть у 67% пациентов. Это значит, что более половины пациентов, получающих АЭП-терапию, не имеют шанса на восстановление когнитивных функций. Опираясь на отдельные работы в небольших по числу группах пациентов в качестве эффективного и безопасного, доступного кортикостероида для лечения синдромов с CSWS мы выбрали метилпреднизолон.

Критерии оценки предложенного метода гормональной терапии в сравнении с применявшимся ранее антиэпилептическим лечением были следующие:

- терапия полностью эффективна - купирование приступов или полная нормализация ЭЭГ;

- частичная эффективность - снижение частоты эпилептических приступов на 50% и более или снижение спайк-волнового индекса;

- отсутствие эффекта - сохранение прежней частоты приступов и уровня спайк-волнового индекса.

С целью определения наиболее безопасной и эффективной тактики гормональной терапии было проведено ретроспективное сравнение эффективности двух схем применения метилпреднизолона:

1. повторная пятидневная внутривенная инфузионная пульс-терапия дозами 25-30 мг/кг/сут. 1 раз в месяц на протяжении 6 месяцев;
2. комбинированная терапия, когда после однократного пятидневного инфузионного курса назначался таблетированный метилпреднизолон с дозы 1,5 мг/кг/сут. ежедневно с постепенным снижением дозы на протяжении 6 месяцев.

Обе схемы показали высокую эффективность в снижении частоты и купировании приступов у 78% и 82% пациентов ($p=0,78$), соответственно, а также в снижении спайк-волнового индекса - у 53% и 63% ($p=0,68$), соответственно. Гормональная терапия позволила восстановить утраченные функции у 56% и 50% пациентов ($p=0,77$) в зависимости от схемы лечения. Статистически достоверной разницы между результатами применения двух вариантов назначения метилпреднизолона выявлено не было. Побочные эффекты были описаны только у 9% пролеченных инфузионными курсами и у 25% на комбинированной терапии, при этом ни одного случая тяжелых негативных реакций не отмечалось. С целью улучшения переносимости гормональной терапии и для повышения ее результативности была предложена дифференцированная схема применения метилпреднизолона. Для пациентов со 2 стадией заболевания без значимого

нейрокогнитивного регресса показано назначение пятидневных инфузионных курсов по 25-30 мг/кг/сут. 1 раз в месяц на протяжении 6 месяцев. Пациентам с 3-ей стадией заболевания и выраженным приобретенным неврологическим дефицитом назначается комбинированный курс в виде пятидневных инфузий метилпреднизолона дозами 25-30 мг/кг/сут. с переходом на пероральный прием, начиная с 1,5 мг/кг/сут. продолжительностью 6 месяцев. Такая тактика позволила уменьшить спайк-волновой индекс на 30% и более у 60% пациентов со 2 стадией заболевания и у 65% с третьей стадией заболевания. Нормализация ЭЭГ достигнута у 20% пациентов на инфузионных курсах и у 26% пациентов на комбинированной терапии. Возросло число случаев снижения частоты эпилептических приступов (по сравнению с АЭП) до 93% и 81%, в том числе купирования приступов - до 73% и 56% у пациентов со 2 и 3 стадией заболевания соответственно. Для тестирования уровня развития пациентов была использована методика DP3, которая показала статистически достоверное улучшение сферы общения (с 67 до 77 баллов, $p=0,005$) у пациентов со 2 стадией заболевания через 6 месяцев от начала гормональной терапии. В остальных сферах и в том числе суммарная оценка не отличалась до и после лечения. Также не удалось получить статистически значимой динамики по шкале DP3 у пациентов с третьей стадией заболевания. С учетом объективного улучшения неврологического статуса у большинства пролеченных можно сделать вывод о недостаточной чувствительности методики DP3 для пациентов с грубыми нарушениями в неврологическом статусе и задержкой развития. Помимо тестирования DP3 также проводился анализ восстановления утраченных ранее двигательных и психических функций. Восстановление отмечено с частотой от 40% до 100% для пациентов со 2 стадией заболевания. Лучшие результаты в виде полного регресса атаксии, апраксии, нарушений памяти, обучения получены в случаях с минимальной продолжительностью заболевания до старта гормональной терапии (7 месяцев и 8 месяцев у двух пациентов). При этом отсутствие результата отмечалось только у 20% пациентов, получавших инфузионную терапию. Пациенты с 3-ей стадией заболевания изначально имели более грубые

неврологические нарушения и закономерно больший срок до назначения гормональной терапии, но и у них было достигнуто восстановление утраченных функций с частотой от 29% до 100% в зависимости от сферы дефицита. Наиболее значимые результаты гормональной терапии – восстановление способности самостоятельно ходить, восстановление контроля тазовых органов, улучшение речи в виде регресса дизартрии и расширения словарного запаса, улучшение поведения в виде исчезновения агрессии, гиперактивности. Отсутствие улучшения развития отмечалось у 26% пролеченных пациентов с 3 стадией заболевания. Обобщенная оценка применения дифференцированной схемы метилпреднизолона у пациентов с CSWS показала частичное восстановление утраченных функций у 79% пациентов.

Предложенная тактика назначения метилпреднизолона показала высокую безопасность. В группе пациентов со 2 стадией заболевания негативные реакции зафиксированы у 3/20 (15%) человек. Отмечался однократный случай одышки во время инфузии без изменений в кислотно-щелочном равновесии крови и показателей ЭКГ, состояние нормализовалось после окончания введения препарата. Один случай назофарингита с гипертермической реакцией, потребовавший назначения антибактериальной терапии. И один случай появления экхимозов под глазами, регрессировавших самостоятельно. Наиболее частым побочным эффектом комбинированной терапии был гирсутизм, отмечавшийся у 8/23 (34%) пациентов и повышение веса в рамках синдрома Кушинга у 6/23 (26%) человек. Суммарно на двух схемах негативные реакции отмечены у 11/43 (26%) пациентов. Все побочные эффекты регрессировали не позднее 6 месяцев после прекращения лечения, и не было ни одного случая вынужденного прекращения терапии.

Контроль состояния пациентов (n=37) через год показал сохранение клинической ремиссии у 15/19 (79%) пациентов со 2 стадией заболевания и у 17/18 (94%) в группе с 3 стадией заболевания. Снижение спайк-волнового индекса в среднем с 80% до 47% (p=0,003) через год от начала терапии достигнуто у 79% пациентов на инфузионной терапии и с 83% до 41% (p=0,0004) у 67%

пролеченных комбинированной схемой метилпреднизолона. Рецидив приступов отмечался чаще после инфузионных курсов - 21%, значительно большей надежностью отличалась комбинированная терапия – 6% рецидивов. Суммарно предложенная схема показала срыв ремиссии через год только у 5/37 (14%) человек. Ни у одного пациента не отмечалось эпилептических статусов после терапии. При этом при рецидиве отмечено всего по 1 случаю регресса развития в каждой из групп.

Применение предложенной дифференцированной схемы метилпреднизолона позволило повысить частоту купирования приступов в сравнении с назначением гормональной терапии метилпреднизолоном без учета стадии заболевания с 30% до 65% ($p=0,003$), увеличение случаев восстановления утраченных функций с 53% до 79% ($p = 0,005$).

Кроме того, по сравнению с АЭП-терапией применение дифференцированной гормональной схемы повышает частоту купирования приступов с 21% до 65% ($p<0,001$). Снижение спайк-волнового индекса отмечалось в 2 раза чаще у пролеченных метилпреднизолоном (63%), чем АЭП препаратами (32%) ($p<0,001$).

По результатам оценки дифференцированная гормональная терапия превзошла по эффективности метод сравнения (АЭП-терапию) в 2,5 раза, показатель соответствовал 46% против 18% ($p<0,001$). Применение метилпреднизолона резко снизило процент резистентных случаев с 48% до 12% ($p<0,001$). При этом не было выявлено статистически достоверной разницы в частоте развития побочных эффектов между двумя способами лечения - 51% на гормональной терапии и 36% на АЭП ($p=0,38$). Рациональная гормональная терапия позволила сократить пребывание пациентов в стационаре до 5-7 дней ($p=0,034$), в отличие от группы сравнения, получавшей только АЭП, их длительность госпитализации составила от 12 до 22 суток. Фармакоэкономический анализ двух методов лечения показал снижение затрат на лечение одного пациента в год на 36% при использовании метилпреднизолона.

Изучение прогностических факторов эффективности гормональной терапии не позволило выявить статически достоверной корреляции с длительностью заболевания, этиологией, значением спайк-волнового индекса, распространенностью и частотными характеристиками эпилептиформных разрядов. Однако структурное поражение ЦНС, большая продолжительность заболевания до назначения гормональной терапии и большая величина спайк-волнового индекса были связаны с более резистентным к лечению течением заболевания.

Таким образом дифференцированная гормональная терапия метилпреднизолоном доказала свою высокую эффективность и безопасность для синдромов с CSWS. Сравнение результативности предложенного метода гормонального лечения и антиэпилептической терапии убедительно подтвердило преимущества метилпреднизолона в отношении подавления спайк-волнового индекса, купирования приступов, восстановления утраченных навыков. Предложенный метод фармакоэкономически более выгодный и позволяет повысить эффективность работы неврологических стационаров.

ВЫВОДЫ

1. Применение антиэпилептической терапии снижает частоту приступов у 48%, а спайк-волновой индекс у 33% у пациентов с CSWS.

2. Приоритетной комбинацией для начальных стадий заболевания является сочетание вальпроатов с этосуксимидом, которое эффективно у 67% пациентов. Введение в терапию бензодиазепинов помогает повысить этот показатель до 82%. При отсутствии эффекта от проводимой противосудорожной терапии ребенку показана гормональная терапия метилпреднизолоном.

3. В резистентных случаях для пациентов без психоречевого и моторного регресса рекомендована повторная пульсовая гормональная терапия метилпреднизолоном в дозах 25-30 мг/кг/сут. № 5 - 1 раз в месяц на протяжении 6 месяцев. Если регресс очевиден, то целесообразно сочетать пульсовую терапию - однократный курс метилпреднизолона в дозах 25-30 мг/кг/сут. № 5 с последующим длительным пероральным приемом, начиная с дозы 1,5 мг/кг/сут. (не менее 6 месяцев).

4. Применение разработанной дифференцированной тактики назначения метилпреднизолона повысило эффективность лечения эпилептических приступов до 87%, позволило достигнуть снижения спайк-волнового индекса у 63% пациентов, при отсутствии побочных эффектов у 74% пролеченных.

5. Дифференцированная гормональная терапия метилпреднизолоном позволила добиться частичного восстановления моторных и психоречевых функций у 79% пациентов с CSWS.

6. Предложенная тактика гормональной терапии показала низкий процент рецидивирования через год от начала лечения - 14%.

7. После завершения гормональной терапии пациент должен не менее года находиться под наблюдением с проведением ЭЭГ сна. Пациент, с выявленной продолженной спайк-волновой активностью во сне должен

проходить тестирование психоречевого и моторного развития не реже, чем 1 раз в 6 месяцев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обнаружении патологической активности на рутинной ЭЭГ у детей с жалобами на задержку или регресс психоречевого и моторного развития в обязательном порядке должно проводиться видео-ЭЭГ мониторингования сна с подсчетом индекса спайк-волновой активности.

2. Проведение видео-ЭЭГ мониторингования сна с подсчетом спайк-волнового индекса необходимо всем пациентам с эпилепсией при возникновении необъяснимого нейрокогнитивного регресса или задержки развития, даже при достижении клинической ремиссии на фоне АЭП-терапии, для исключения развития продолженной спайк-волновой активности. Группой риска являются пациенты с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, пороками развития головного мозга (особенно полимикрогирией), состоянием после вентрикулоперитонеального шунтирования по поводу окклюзионной гидроцефалии.

3. При обнаружении продолженной спайк-волновой активности во сне для уточнения этиологии необходимо проведение МРТ головного мозга. Пациентам с неуточненными причинами заболевания показано проведение секвенирования генов, ответственных за развитие наследственных форм эпилепсий. При подозрении на синдромальные формы заболевания рекомендовано проведение кариотипирования, при отрицательном результате - хромосомного микроматричного анализа.

4. Обнаружение продолженной спайк-волновой активности во сне является показанием для обязательного тестирования уровня моторного и психоречевого развития пациента. Кроме того, показано наблюдение

нейропсихолога с динамической оценкой когнитивных и речевых функций с частотой не реже чем 1 раз в 6 месяцев.

5. При наличии вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ у пациента с эпилепсией следует избегать назначения противосудорожных препаратов, которые могут ее усиливать – карбамазепина и окскарбазепина. Пациентам, не имеющим когнитивного или моторного регресса с феноменом CSWS на ЭЭГ назначается антиэпилептическая терапия препаратами вальпроевой кислоты, при недостаточной эффективности - в комбинации с этосуксимидом или с бензодиазепином. При неэффективности антиэпилептической терапии применяется гормональное лечение.

6. Гормональная терапия строго рекомендована пациентам с эпилептическими синдромами с CSWS, у которых нет противопоказаний к ее применению. Показаниями к применению метилпреднизолона являются:

- неэффективность или недостаточная эффективность противосудорожных препаратов;
- частые эпилептические приступы и/или статусное течение приступов;
- нейрокогнитивный регресс, а именно появление двигательных, поведенческих или речевых нарушений (даже при отсутствии эпилептических приступов);
- эффективность ранее проведенной гормональной терапии при рецидиве заболевания.

7. Рекомендуемой схемой гормональной терапии является в/в капельное введение метилпреднизолона в дозах 25-30 мг/кг/сут. N5. Далее, для пациентов без регресса развития, проводятся повторные курсы 1 раз в месяц на протяжении 6 месяцев, а пациентам с регрессом развития назначается пероральный прием метилпреднизолона в дозе 1,5 мг/кг/сут. с постепенным уменьшением дозы. Минимальная продолжительность лечения должна составлять 6 месяцев.

8. Для оценки эффективности гормональной терапии ЭЭГ сна с подсчетом спайк-волнового индекса можно проводить через 2-3 месяца от начала лечения. Для последующего наблюдения за CSWS видео-ЭЭГ мониторинг сна проводится 1 раз в 6 месяцев, при возрастном обратном развитии синдромов (4 стадия CSWS) – 1 раз в 12 месяцев.

9. Через 3 месяца применения инфузионных курсов в случае отсутствия снижения спайк-волнового индекса рекомендуется переход на пероральный прием метилпреднизолона, начиная с дозы 1,5-2 мг/кг/сут. с постепенным снижением.

10. Учитывая возможные риски рецидивирования заболевания после отмены гормональной терапии пациент в течении не менее года должен находиться под наблюдением с проведением ЭЭГ сна (допустимо дневного) и нейропсихологического тестирования 1 раз в 6 месяцев.

11. При достижении положительной динамики в лечении синдромов с CSWS большинство пациентов должны заниматься с логопедом - дефектологом.

12. Рекомендуемый алгоритм ведения пациента с эпилептическими синдромами с CSWS, получающего гормональную терапию представлен на рисунке 25.

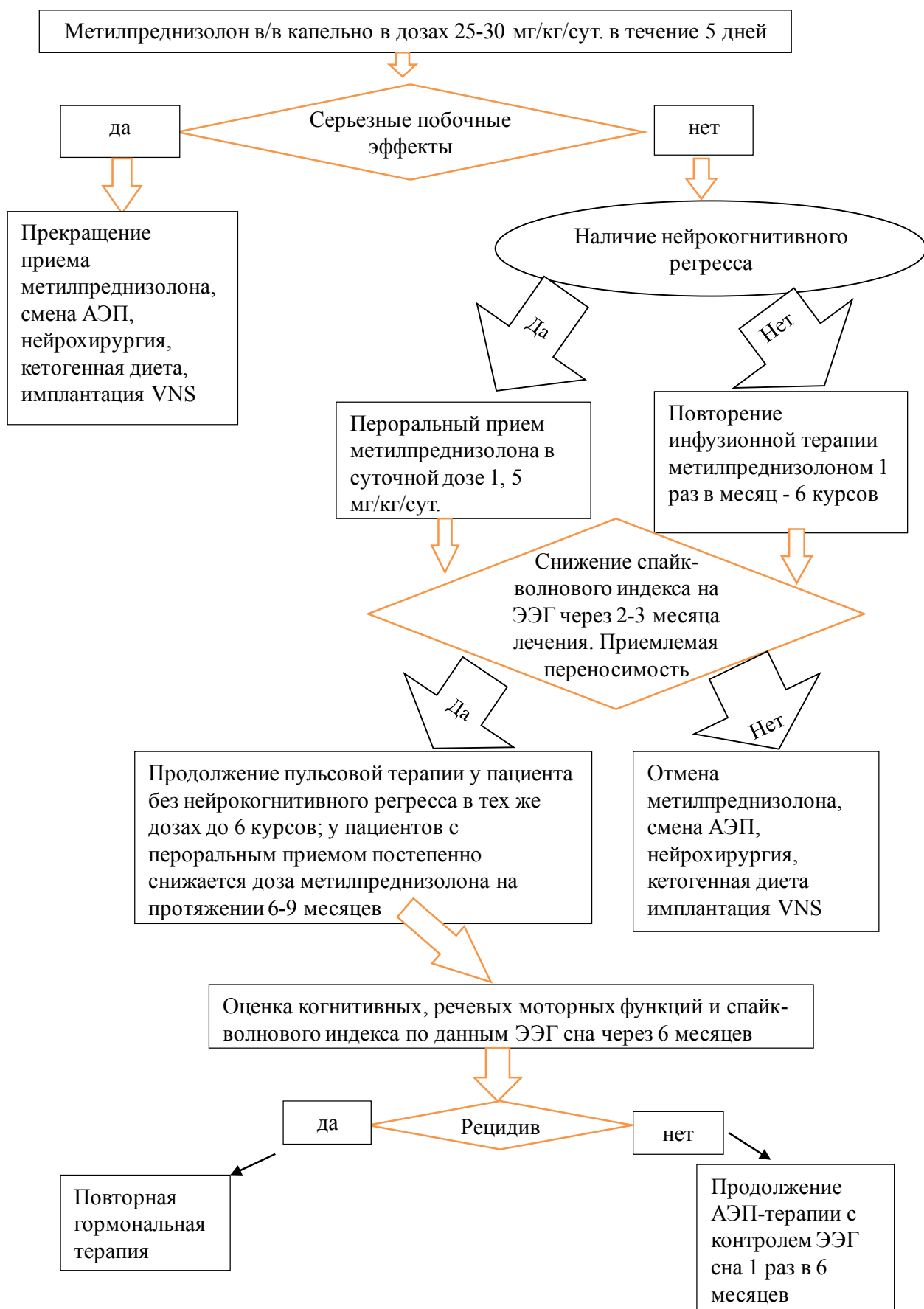


Рисунок 25. Алгоритм ведения пациента с CSWS.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	Артериальное давление
АТ	Антитела
АЭП	Антиэпилептические препараты
ТТГ	Тиреотропный гормон
ГАМК	γ - аминокислотная кислота
ЛКС	Ландау-Клеффнера синдром
МРТ	Магнито-резонансная томография
Т3	Тироксин
Т4	Трийодтиронин
ТПО	Тиреопероксидаза
ЦНС	Центральная нервная система
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ЭКГ	Электрокардиография
ЭХО-КГ	Эхокардиография
ЭЭГ	Электроэнцефалография
ESES	Electrical status epilepticus during sleep (электрический эпилептический статус сна)
CSWS	Continuous spike and wave activity in sleep (продолженная спайк-волновая активность во сне)
DP3	Developmental Profile 3 (профиль развития, 3 издание)
IL	Interleukin (интерлейкин)
NMDA	N-метил-D-аспартат
VNS	Vagus nerve stimulations (стимуляция блуждающего нерва)

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бахтин, И.С. Электрический статус сна без когнитивных нарушений. Редкий клинический случай. / И.С. Бахтин, В.Д. Калиниченко, Л.В. Царегородцева // Клиническая эпилептология. – 2010. – С. 1.
2. Белоусова, Е. Д. Эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне / Е.Д. Белоусова // Русский Журнал Детской Неврологии. – 2012. – Т. VII – № 1 – С. 37.
3. Белоусова, Е. Д. Эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне / Е.Д.Белоусова, А.Ю.Ермаков // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С. Корсакова. – 2014. – С. 52–58.
4. Бучнева, И. А. Особенности течения эпилепсий у детей и подростков с продолженной эпилептиформной активностью во сне: дис....канд.мед.наук :14.01.11/ Бучнева Ирина Алексеевна. – Воронеж 2010. –158 с.
5. Власов, П.Н. Перспективы применения новых противоэпилептических препаратов / П.Н. Власов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2015. – Т. 7 – № 4 – С. 40–48.
6. Власов, П.Н. Применение вальпроата и карбамазепина в терапии эпилепсии (в помощь практическому врачу / П.Н. Власов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т.10 – №4 – С. 129-138.
7. Гамирова, Р.Г. Особенности электроэнцефалографических изменений у детей с нарушениями речевого развития / Р.Г. Гамирова ,М.В.Белоусова, М.А.Уткузова, Ф.М. Зайкова // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т.3 – № 7 – С. 15–20.

8. Городецкий, В.В. Глюкокортикоидная терапия сегодня: эффективность и безопасность / В.В.Городецкий, А.В. Тополянский, А.О. Лаптев // Лечащий врач. – 2002. – № 3 –4 с.
9. Ермоленко, Н.А. Клинико-нейрофизиологические особенности эпилептических синдромов, ассоциированных с доброкачественными эпилептиформными разрядами детского возраста / Н.А. Ермоленко, И.А. Бучнева, Е.И. Захарова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. –Т.6. –№1S. – С. 9–12.
10. Зенков, Л.Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства: руководство для врачей / Л.Р. Зенков . — 3-е изд. – Москва: МЕДпресс-информ, 2016. – 280 с.
11. Зыков, В.П. Особенности высших корковых функций у пациентов, страдающих эпилепсией [Электронный ресурс] / В.П. Зыков , О.А. Милованова, Д.Л. Сафронов и др. // Здоровье и образование в XXI веке. – 2008. – Т. 10 – № 3 – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/v/osobennosti-vysshih-korkovyh-funktsiy-u-patsientov-stradayuschih-epilepsiey>.
12. Карлов, В.А. Эпилептическая энцефалопатия / В.А. Карлов //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2006. — Т. 106 (2). — С. 4–12.
13. Козлова, Е.В. Дисфазия (алалия): изучение роли нейробиологических факторов и особенностей развития / Е.В. Козлова, Н.Н. Заваденко, И.О. Щедеркина. – 2013. – № 4 – С. 13–17.
14. Милованова, О.А. Клинико-морфологический анализ корковых дисгенезий, сопровождающихся эпилептическими синдромами и симптоматической эпилепсией у детей / О.А. Милованова О.А., А.П. Милованов, Л.В.Калинина

- и др. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2015. – Т. 9 – № 2 – С. 20.–27.
15. Мухин, К.Ю. Электrokлиническая характеристика синдрома Ландау-Клеффнера / К.Ю.Мухин, А.А. Холин, А.С. Петрухин // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2003.–N 9.–С.16–27.
16. Мухин, К.Ю. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция: дефиниция, диагностика, терапия / Мухин К.Ю. // *Русский журнал детской неврологии*. – 2012. – Т. 7 – № 1. –С.3–20.
17. Ноговицын, В.Ю. Клинико-электроэнцефалографический полиморфизм доброкачественных эпилептиформных нарушений детства : дис....канд.мед.наук :14.00.13/ Ноговицын Василий Юрьевич. – Москва 2006. –121 с.
18. Холин, А.А. Эффективность и безопасность применения леветирацетама у детей с электрическим эпилептическим статусом медленноволнового сна (electrical status epilepticus during slow-wave sleep - ESES) [Электронный ресурс] / А.А.Холин , Н.Н. Заваденко., И.Д. Федонюк, Е.С. Ильина// *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. – 2017. – Т. 9 – № 2 – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-i-bezopasnost-primeneniya-levetiratsetama-u-detey-s-elektricheskim-epilepticheskim-statusom-medlennovolnovogo-sna>.
19. Шагрова, Е.В. Структура затрат на антиэпилептическую терапию по данным центра для детей, больных эпилепсией / Е.В. Шагрова, Н.В. Орехова, М.В. Леонова, П.Н. Власов // *Русский журнал детской неврологии* . – 2012. – Т. 7. – № 3. – С. 17–24.
20. Шидловская, О.А. Гормональная терапия эпилептических синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне / О.А. Шидловская, Е.Д. Белоусова // *Фарматека*. – 2016. – № s4-16 – С. 19–23.

21. Шидловская, О.А. Преимущества нового метода дифференцированной гормональной терапии синдромов с CSWS/ESES / О.А. Шидловская // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – С. 301–306.
22. Agarwal, R. Thalamic abnormalities in children with continuous spike-wave during slow-wave sleep: An F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography perspective / R. Agarwal, A. Kumar, V.N. Tiwari, H. Chugani // *Epilepsia*. – 2016. – Т. 57 – № 2 – С. 263–271.
23. Allen, N.M. Atypical benign partial epilepsy of childhood with acquired neurocognitive, lexical semantic, and autistic spectrum disorder / N.M. Allen, J. Conroy, T. Deonna, D. McCreary, P. McGettigan, C. Madigan, I. Carter, S. Ennis, S.A. Lynch, A. Shahwan, M.D. King // *Epilepsy & Behavior Case Reports*. – 2016. – Т. 6 – С. 42–48.
24. Alpern, G.D. *Developmental Profile 3, DP3 Manual*. [Электронный ресурс] / Alpern G.D. – Los Angeles: Western Psychological Services – 2009. – URL: <https://www.wpspublish.com/store/p/2743/dp-3-developmental-profile-3>.
25. Altunel, A. Response to adrenocorticotrophic in attention deficit hyperactivity disorder-like symptoms in electrical status epilepticus in sleep syndrome is related to electroencephalographic improvement: A retrospective study / A. Altunel, E.Ö. Altunel, A. Sever // *Epilepsy & Behavior: E&B*. – 2017. – Т. 74 – С. 161–166.
26. Arhan, E. Epileptic encephalopathy with electrical status epilepticus: an electroclinical study of 59 patients / E. Arhan, A. Serdaroglu, K. Aydin, T. Hirfanoglu, A.S. Soysal // *Seizure*. – 2015. – Т. 26 – С. 86–93.
27. Arkilo, D. Electroencephalographic patterns during sleep in children with chromosome 15q11.2-13.1 duplications (Dup15q) / D. Arkilo, O. Devinsky, B. Mudigoudar, S. Boronat, M. Jennesson, K. Sassower, O.E. Vaou, J.T. Lerner, S.S. Jeste, K. Luchsinger, R. Thibert // *Epilepsy & Behavior: E&B*. – 2016. – Т. 57 – № Pt A – С. 133–136.

28. Bast, T. Efficacy and tolerability of methylprednisolone pulse therapy in childhood epilepsies other than infantile spasms / T. Bast, S. Richter, F. Ebinger, D. Rating, A. Wiemer-Kruel, S. Schubert-Bast // *Neuropediatrics*. – 2014. – T. 45 – № 6 – C. 378–385.
29. Bebek, N. Lack of Prominent Cognitive Regression in the Long-term Outcome of Patients Having Electrical Status Epilepticus During Sleep With Different Types of Epilepsy Syndromes / N. Bebek, C. Gürses, B. Baykan, A. Gökyiğit // *Clinical EEG and neuroscience*. – 2015. – T. 46 – № 3 – C. 235–242.
30. Bensalem-Owen, M.K. Continuous spikes and waves during slow sleep in an adult / M.K. Bensalem-Owen, T.A. Fakhoury // *Epilepsy & Behavior: E&B*. – 2008. – T. 12 – № 3 – C. 489–491.
31. Bölsterli Heinzle, B.K. Spike wave location and density disturb sleep slow waves in patients with CSWS (continuous spike waves during sleep) / B.K. Bölsterli Heinzle, S. Fattinger, S. Kurth, M.K. Lebourgeois, M. Ringli, T. Bast, H. Critelli, B. Schmitt, R. Huber // *Epilepsia*. – 2014. – T. 55 – № 4 – C. 584–591.
32. Bonanni, P. Electrical status epilepticus during sleep in Mowat-Wilson syndrome / P. Bonanni, S. Negrin, A. Volzone, N. Zanotta, R. Epifanio, C. Zucca, E. Osanni, E. Petacchi, F. Fabbro // *Brain & Development*. – 2017. – T. 39 – № 9 – C. 727–734.
33. Broli, M. Definition of the neurological phenotype associated with dup (X)(p11.22-p11.23) / M. Broli, F. Bisulli, M. Mastrangelo, E. Fontana, I. Fiocchi, C. Zucca, M.C. Bonaglia, S. Buono, S.A. Musumeci, C. Romano, S. Reitano, M. Savio, G.A. Vitello, B. Bernardi, D. Cevolani, R. Agati, R. Poda, R. Gallassi, R. Giorda, O. Zuffardi, B.D. Bernardina, M. Seri, P. Tinuper // *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape*. – 2011. – T. 13 – № 3 – C. 240–251.

34. Buzatu, M. Corticosteroids as treatment of epileptic syndromes with continuous spike-waves during slow-wave sleep / M. Buzatu, C. Bulteau, C. Altuzarra, O. Dulac, P. Van Bogaert // *Epilepsia*. – 2009. – T. 50 Suppl 7 – C. 68–72.
35. Camfield, P. Regression in children with epilepsy / P. Camfield, C. Camfield // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2019. – T. 96 – C. 210–218.
36. Caraballo, R.H. Encephalopathy with status epilepticus during sleep or continuous spikes and waves during slow sleep syndrome: a multicenter, long-term follow-up study of 117 patients / R.H. Caraballo, P. Veggiotti, M.C. Kaltenmeier, E. Piazza, B. Gamboni, M.F. Lopez Avaria, D. Noli, J. Adi, R. Cersosimo // *Epilepsy Research*. – 2013. – T. 105 – № 1–2 – C. 164–173.
37. Caraballo, R.H. Congenital hemiparesis, unilateral polymicrogyria and epilepsy with or without status epilepticus during sleep: a study of 66 patients with long-term follow-up / R.H. Caraballo, R.O. Cersósimo, P.S. Fortini, L. Ornella, M.C. Buompadre, C. Vilte, J.P. Princich, N. Fejerman // *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape*. – 2013. – T. 15 – № 4 – C. 417–427.
38. Caraballo, R.H. Landau-Kleffner syndrome: a study of 29 patients / R.H. Caraballo, N. Cejas, N. Chamorro, M.C. Kaltenmeier, S. Fortini, A.M. Soprano // *Seizure*. – 2014. – T. 23 – № 2 – C. 98–104.
39. Caraballo, R.H. Encephalopathy with status epilepticus during sleep: unusual EEG patterns / R.H. Caraballo, S. Fortini, S. Flesler, M.C. Pasteris, L. Caramuta, E. Portuondo // *Seizure*. – 2015. – T. 25 – C. 117–125.
40. Chen, J. Efficacy of methylprednisolone therapy for electrical status epilepticus during sleep in children / J. Chen, Z. Yang, X. Liu, T. Ji, N. Fu, Y. Wu, H. Xiong, S. Wang, X. Chang, Y. Zhang, X. Bao, Y. Jiang, J. Qin // *Zhonghua Er Ke Za Zhi* = *Chinese Journal of Pediatrics*. – 2014. – T. 52 – № 9 – C. 678–682.

41. Chen, J. A prospective study of dexamethasone therapy in refractory epileptic encephalopathy with continuous spike-and-wave during sleep / J. Chen, F. Cai, L. Jiang, Y. Hu, C. Feng // *Epilepsy & Behavior: E&B.* – 2016. – T. 55 – C. 1–5.
42. Chen, J. A prospective study of dexamethasone therapy in refractory epileptic encephalopathy with continuous spike-and-wave during sleep / J. Chen, F. Cai, L. Jiang, Y. Hu, C. Feng // *Epilepsy & Behavior: E&B.* – 2016. – T. 55 – C. 1–5.
43. Chen, X.-Q. Syndrome of Electrical Status Epilepticus During Sleep: Epileptic Encephalopathy Related to Brain Development / X.-Q. Chen, W.-N. Zhang, L.-Y. Hu, Meng-Jia, L.-P. Zou // *Pediatric Neurology.* – 2016. – T. 56 – C. 35–41.
44. Choi, J. Increased levels of HMGB1 and pro-inflammatory cytokines in children with febrile seizures / J. Choi, H.J. Min, J.-S. Shin // *Journal of Neuroinflammation.* – 2011. – T. 8 – C. 135.
45. Dang-Vu, T.T. Spontaneous neural activity during human slow wave sleep / T.T. Dang-Vu, M. Schabus, M. Desseilles, G. Albouy, M. Boly, A. Darsaud, S. Gais, G. Rauchs, V. Sterpenich, G. Vandewalle, J. Carrier, G. Moonen, E. Balteau, C. Degueldre, A. Luxen, C. Phillips, P. Maquet // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 2008. – T. 105 – № 39 – C. 15160–15165.
46. De Giorgis, V. Neurobehavioral consequences of continuous spike and waves during slow sleep (CSWS) in a pediatric population: A pattern of developmental hindrance / V. De Giorgis, M. Filippini, J.A. Macasaet, S. Masnada, P. Veggiotti // *Epilepsy & Behavior: E&B.* – 2017. – T. 74 – C. 1–9.
47. De Tiège, X. Neurophysiological activity underlying altered brain metabolism in epileptic encephalopathies with CSWS / X. De Tiège, N. Trotta, M. Op de Beeck, M. Bourguignon, B. Marty, V. Wens, A. Nonclercq, S. Goldman, P. Van Bogaert // *Epilepsy Research.* – 2013. – T. 105 – № 3 – C. 316–325.

48. Değerliyurt, A. Electrical status epilepticus during sleep: a study of 22 patients / A. Değerliyurt, D. Yalnizoğlu, E.E. Bakar, M. Topçu, G. Turanlı // *Brain & Development*. – 2015. – T. 37 – № 2 – C. 250–264.
49. Dimassi, S. A subset of genomic alterations detected in rolandic epilepsies contains candidate or known epilepsy genes including GRIN2A and PRRT2 / S. Dimassi, A. Labalme, G. Lesca, G. Rudolf, N. Bruneau, E. Hirsch, A. Arzimanoglou, J. Motte, A. de Saint Martin, N. Boutry-Kryza, R. Cloarec, A. Benitto, A. Ameil, P. Edery, P. Ryvlin, J. De Bellescize, P. Szepetowski, D. Sanlaville // *Epilepsia*. – 2014. – T. 55 – № 2 – C. 370–378.
50. Eksioğlu Y. Z. Clinical presentation and acute treatment of electrical status epilepticus in sleep and sleep potentiated spikes / Eksioğlu Y. Z., Tas E., Takeoka M. // *Neurology*. – 2009. – C. A434.
51. Fejerman, N. Atypical rolandic epilepsy / N. Fejerman // *Epilepsia*. – 2009. – T. 50 Suppl 7 – C. 9–12.
52. Filippini, M. Neuropsychological approaches to epileptic encephalopathies / M. Filippini, A. Arzimanoglou, G. Gobbi // *Epilepsia*. – 2013. – T. 54 Suppl 8 – C. 38–44.
53. Fortini, S. Encephalopathy with hemi-status epilepticus during sleep or hemi-continuous spikes and waves during slow sleep syndrome: a study of 21 patients / S. Fortini, L. Corredera, A.L. Pastrana, G. Reyes, L. Fasulo, R.H. Caraballo // *Seizure*. – 2013. – T. 22 – № 7 – C. 565–571.
54. Galanopoulou, A.S. The spectrum of neuropsychiatric abnormalities associated with electrical status epilepticus in sleep / A.S. Galanopoulou, A. Bojko, F. Lado, S.L. Moshé // *Brain & Development*. – 2000. – T. 22 – № 5 – C. 279–295.
55. Gencpinar, P. Electrical status epilepticus in sleep (ESES)/continuous spikes and waves during slow sleep (CSWS) syndrome in children: An electroclinical

- evaluation according to the EEG patterns / P. Gencpinar, N.O. Dundar, H. Tekgul // *Epilepsy & Behavior: E&B.* – 2016. – T. 61 – C. 107–111.
56. Gordon, N. Cognitive functions and epileptic activity / N. Gordon // *Seizure.* – 2000. – T. 9 – № 3 – C. 184–188.
57. Gröppel, G. Immediate termination of electrical status epilepticus in sleep after hemispherotomy is associated with significant progress in language development / G. Gröppel, C. Dorfer, A. Dressler, A. Mühlebner, B. Porsche, J.A. Hainfellner, T. Czech, M. Feucht // *Developmental Medicine and Child Neurology.* – 2017. – T. 59 – № 1 – C. 89–97.
58. Grosso, S. Lacosamide efficacy in epileptic syndromes with continuous spike and waves during slow sleep (CSWS) / S. Grosso, P. Parisi, L. Giordano, R. di Bartolo, P. Balestri // *Epilepsy Research.* – 2014. – T. 108 – № 9 – C. 1604–1608.
59. Guzzetta, F. Early thalamic injury associated with epilepsy and continuous spike-wave during slow sleep / F. Guzzetta, D. Battaglia, C. Veredice, V. Donvito, M. Pane, D. Lettori, F. Chiricozzi, D. Chieffo, T. Tartaglione, C. Dravet // *Epilepsia.* – 2005. – T. 46 – № 6 – C. 889–900.
60. Huber, R. Local sleep and learning / R. Huber, M.F. Ghilardi, M. Massimini, G. Tononi // *Nature.* – 2004. – T. 430 – № 6995 – C. 78–81.
61. Hughes, J.R. A review of the relationships between Landau-Kleffner syndrome, electrical status epilepticus during sleep, and continuous spike-waves during sleep / J.R. Hughes // *Epilepsy & Behavior: E&B.* – 2011. – T. 20 – № 2 – C. 247–253.
62. Inutsuka, M. Treatment of epilepsy with electrical status epilepticus during slow sleep and its related disorders / M. Inutsuka, K. Kobayashi, M. Oka, J. Hattori, Y. Ohtsuka // *Brain & Development.* – 2006. – T. 28 – № 5 – C. 281–286.

63. Jeong, A. Hemispherotomy in children with electrical status epilepticus of sleep / A. Jeong, J. Strahle, A.K. Vellimana, D.D. Limbrick, M.D. Smyth, M. Bertrand // *Journal of Neurosurgery. Pediatrics*. – 2017. – T. 19 – № 1 – C. 56–62.
64. Johannesen, K.M. Defining the phenotypic spectrum of SLC6A1 mutations / K.M. Johannesen, E. Gardella, T. Linnankivi, R.S. Møller // *Epilepsia*. – 2018. – T. 59 – № 2 – C. 389–402.
65. Kalueff, A.V. Intranasal administration of human IL-6 increases the severity of chemically induced seizures in rats / A.V. Kalueff, K.A. Lehtimäki, A. Ylinen, J. Honkaniemi, J. Peltola // *Neuroscience Letters*. – 2004. – T. 365 – № 2 – C. 106–110.
66. Kelley, S.A. How effective is the ketogenic diet for electrical status epilepticus of sleep? / S.A. Kelley, E.H. Kossoff // *Epilepsy Research*. – 2016. – T. 127 – C. 339–343.
67. Kersbergen, K.J. Neonatal thalamic hemorrhage is strongly associated with electrical status epilepticus in slow wave sleep / K.J. Kersbergen, L.S. de Vries, F.S.S. Leijten, K.P.J. Braun, R.A.J. Nivelstein, F. Groenendaal, M.J.N.L. Benders, F.E. Jansen // *Epilepsia*. – 2013. – T. 54 – № 4 – C. 733–740.
68. Kessi, M. Genetic etiologies of the electrical status epilepticus during slow wave sleep: systematic review / M. Kessi, J. Peng, L. Yang, J. Xiong, H. Duan, N. Pang, F. Yin // *BMC genetics*. – 2018. – T. 19 – № 1 – C. 40.
69. Kim, E.-H. Attention-deficit/hyperactivity disorder and attention impairment in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes / E.-H. Kim, M.-S. Yum, H.-W. Kim, T.-S. Ko // *Epilepsy & Behavior: E&B*. – 2014. – T. 37 – C. 54–58.

70. Kotagal, P. Current Status of Treatments for Children with Electrical Status in Slow-Wave Sleep (ESES/CSWS) / P. Kotagal // *Epilepsy Currents*. – 2017. – T. 17 – № 4 – C. 214–216.
71. Kramer, U. Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES) / U. Kramer, L. Sagi, H. Goldberg-Stern, N. Zelnik, A. Nissenkorn, B. Ben-Zeev // *Epilepsia*. – 2009. – T. 50 – № 6 – C. 1517–1524.
72. Lee, Y.J. The Clinical Spectrum of Benign Epilepsy with Centro-Temporal Spikes: a Challenge in Categorization and Predictability / Y.J. Lee, S.K. Hwang, S. Kwon // *Journal of Epilepsy Research*. – 2017. – T. 7 – № 1 – C. 1–6.
73. Lee, I.-C. A KCNQ2 E515D mutation associated with benign familial neonatal seizures and continuous spike and waves during slow-wave sleep syndrome in Taiwan / I.-C. Lee, J.-J. Yang, S.-Y. Li // *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan Yi Zhi*. – 2017. – T. 116 – № 9 – C. 711–719.
74. Lehtimäki, K.A. The serum level of interleukin-6 in patients with intellectual disability and refractory epilepsy / K.A. Lehtimäki, S. Liimatainen, J. Peltola, M. Arvio // *Epilepsy Research*. – 2011. – T. 95 – № 1–2 – C. 184–187.
75. Lerman, P. Effect of Early Corticosteroid Therapy for Landau-Kleffner Syndrome / P. Lerman, T. Lerman-Sagie, S. Kivity // *Developmental Medicine & Child Neurology*. – 1991. – Vol. 33 – № 3 – P. 257–260.
76. Ligot, N. Default mode network hypometabolism in epileptic encephalopathies with CSWS / N. Ligot, F. Archambaud, N. Trotta, S. Goldman, P. Van Bogaert, C. Chiron, X. De Tiège // *Epilepsy Research*. – 2014. – T. 108 – № 5 – C. 861–871.
77. Loddenkemper, T. Continuous spike and waves during sleep and electrical status epilepticus in sleep / T. Loddenkemper, I.S. Fernández, J.M. Peters // *Journal of*

Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society. – 2011. – Т. 28 – № 2 – С. 154–164.

78. Losito, E. Sleep-potentiated epileptiform activity in early thalamic injuries: Study in a large series (60 cases) / E. Losito, D. Battaglia, D. Chieffo, M. Raponi, D. Ranalli, I. Contaldo, C. Giansanti, V. De Clemente, M. Quintiliani, E. Antichi, T. Verdolotti, C. de Waure, T. Tartaglione, E. Mercuri, F. Guzzetta // *Epilepsy Research*. – 2015. – Т. 109 – С. 90–99.
79. Marchi, N. Efficacy of anti-inflammatory therapy in a model of acute seizures and in a population of pediatric drug resistant epileptics / N. Marchi, T. Granata, E. Freri, E. Ciusani, F. Ragona, V. Puvenna, Q. Teng, A. Alexopoulos, D. Janigro // *PloS One*. – 2011. – Т. 6 – № 3 – С. e18200.
80. Medscape FDA Expands Epilepsy Drug Perampanel (Fycompa) to Younger Kids [Электронный ресурс] / Medscape. – 2018. – Режим доступа: <https://www.medscape.com/viewarticle/902760>.
81. Munckhof, B. van den Treatment of electrical status epilepticus in sleep: A pooled analysis of 575 cases / B. van den Munckhof, V. van Dee, L. Sagi, R.H. Caraballo, P. Veggiotti, E. Liukkonen, T. Loddenkemper, I. Sánchez Fernández, M. Buzatu, C. Bulteau, K.P.J. Braun, F.E. Jansen // *Epilepsia*. – 2015. – Т. 56 – № 11 – С. 1738–1746.
82. Munckhof, B. van den Treatment of electrical status epilepticus in sleep: A pooled analysis of 575 cases / B. van den Munckhof, V. van Dee, L. Sagi, R.H. Caraballo, P. Veggiotti, E. Liukkonen, T. Loddenkemper, I. Sánchez Fernández, M. Buzatu, C. Bulteau, K.P.J. Braun, F.E. Jansen // *Epilepsia*. – 2015. – Т. 56 – № 11 – С. 1738–1746.
83. Munckhof, B. van den Serum inflammatory mediators correlate with disease activity in electrical status epilepticus in sleep (ESES) syndrome / B. van den Munckhof, E.E. de Vries, K.P.J. Braun, H.M. Boss, M.A. Willemsen, A. van

- Royen-Kerkhof, W. de Jager, F.E. Jansen // *Epilepsia*. – 2016. – T. 57 – № 2 – C. e45-50.
84. Munckhof, B. van den Treatment of electrical status epilepticus in sleep: Clinical and EEG characteristics and response to 147 treatments in 47 patients / B. van den Munckhof, C. Alderweireld, S. Davelaar, H.C. van Teeseling, S. Nikolakopoulos, K.P.J. Braun, F.E. Jansen // *European journal of paediatric neurology: EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society*. – 2018. – T. 22 – № 1 – C. 64–71.
85. Nickels, K. Electrical status epilepticus in sleep / K. Nickels, E. Wirrell // *Seminars in Pediatric Neurology*. – 2008. – T. 15 – № 2 – C. 50–60.
86. Nissenkorn, A. Influence of epileptic activity during sleep on cognitive performance in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes / A. Nissenkorn, A. Pappo, Y. Feldmann, G. Heimer, O. Bar-Yosef, M. Tzadok, O. Polack, A. Bord, M. Levav, B. Ben-Zeev // *European journal of paediatric neurology: EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society*. – 2017. – T. 21 – № 6 – C. 858–863.
87. Panayiotopoulos, C.P. A clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. Revised Second Edition. / Panayiotopoulos C.P. – Revised Second Edition – Springer Healthcare Ltd, 2010. – C.309–312.
88. Patry, G. Subclinical «electrical status epilepticus» induced by sleep in children. A clinical and electroencephalographic study of six cases / G. Patry, S. Lyagoubi, C.A. Tassinari // *Archives of Neurology*. – 1971. – T. 24 – № 3 – C. 242–252.
89. Peltola, M.E. The effect of surgery in encephalopathy with electrical status epilepticus during sleep / M.E. Peltola, E. Liukkonen, M.-L. Granström, R. Paetau, E. Kantola-Sorsa, L. Valanne, B. Falck, G. Blomstedt, E. Gaily // *Epilepsia*. – 2011. – T. 52 – № 3 – C. 602–609.

90. Pesántez-Ríos, G. The atypical developments of rolandic epilepsy are predictable complications / G. Pesántez-Ríos, A. Martínez-Bermejo, J. Arcas, M. Merino-Andreu, A. Ugalde-Canitrot // *Revista De Neurologia*. – 2015. – T. 61 – № 3 – C. 106–113.
91. Qian, P. [Study of GRIN2A mutation in epilepsy-aphasia spectrum disorders] / P. Qian, X. Yang, X. Xu, X. Liu, Y. Zhang, Z. Yang // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi = Zhonghua Yixue Yichuanxue Zazhi = Chinese Journal of Medical Genetics*. – 2018. – T. 35 – № 3 – C. 314–318.
92. Sachdev, M. Novel clinical manifestations in patients with KCNA2 mutations / M. Sachdev, M. Gaínza-Lein, D. Tchapyjnikov, Y.-H. Jiang, T. Loddenkemper, M.A. Mikati // *Seizure*. – 2017. – T. 51 – C. 74–76.
93. Sánchez Fernández, I. Electrical status epilepticus in sleep: clinical presentation and pathophysiology / I. Sánchez Fernández, T. Loddenkemper, J.M. Peters, S.V. Kothare // *Pediatric Neurology*. – 2012. – T. 47 – № 6 – C. 390–410.
94. Sánchez Fernández, I. Continuous Spikes and Waves during Sleep: Electroclinical Presentation and Suggestions for Management / I. Sánchez Fernández, K.E. Chapman, J.M. Peters, C. Harini, A. Rotenberg, T. Loddenkemper // *Epilepsy Research and Treatment*. – 2013. – T. 2013 – C. 583531.
95. Sánchez Fernández, I. Reduced thalamic volume in patients with Electrical Status Epilepticus in Sleep / I. Sánchez Fernández, J.M. Peters, A. Akhondi-Asl, J. Klehm, S.K. Warfield, T. Loddenkemper // *Epilepsy Research*. – 2017. – T. 130 – C. 74–80.
96. Scheltens-de Boer, M. Guidelines for EEG in encephalopathy related to ESES/CSWS in children / M. Scheltens-de Boer // *Epilepsia*. – 2009. – T. 50 Suppl 7 – C. 13–17.

97. Scholtes, F.B.J. Cognitive deterioration and electrical status epilepticus during slow sleep / F.B.J. Scholtes, M.P.H. Hendriks, W.O. Renier // *Epilepsy & Behavior: E&B*. – 2005. – T. 6 – № 2 – C. 167–173.
98. Seri, S. Neurophysiology of CSWS-associated cognitive dysfunction / S. Seri, J.N. Thai, D. Brazzo, F. Pisani, A. Cerquiglioni // *Epilepsia*. – 2009. – T. 50 Suppl 7 – C. 33–36.
99. Sinclair, D.B. Corticosteroids for the treatment of Landau-kleffner syndrome and continuous spike-wave discharge during sleep / D.B. Sinclair, T.J. Snyder // *Pediatric Neurology*. – 2005. – T. 32 – № 5 – C. 300–306.
100. Singhal, N.S. Continuous Spike-Wave during Slow Wave Sleep and Related Conditions / N.S. Singhal, J.E. Sullivan // *ISRN neurology*. – 2014. – T. 2014 – C. 619079.
100. Stefanatos, G. Changing perspectives on Landau-Kleffner syndrome / G. Stefanatos // *The Clinical Neuropsychologist*. – 2011. – T. 25 – № 6 – C. 963–988.
102. Stevens, S.J. Hormonal therapy for epilepsy / S.J. Stevens, C.L. Harden // *Current Neurology and Neuroscience Reports*. – 2011. – T. 11 – № 4 – C. 435–442.
103. Striano, P. Epileptic encephalopathy with continuous spikes and waves during sleep / P. Striano, G. Capovilla // *Current Neurology and Neuroscience Reports*. – 2013. – T. 13 – № 7 – C. 360.
104. Supekar, K. Development of functional and structural connectivity within the default mode network in young children / K. Supekar, L.Q. Uddin, K. Prater, H. Amin, M.D. Greicius, V. Menon // *NeuroImage*. – 2010. – T. 52 – № 1 – C. 290–301.
105. Tassinari, C.A. Encephalopathy with electrical status epilepticus during slow sleep or ESES syndrome including the acquired aphasia / C.A. Tassinari, G. Rubboli, L.

- Volpi, S. Meletti, G. d'Orsi, M. Franca, A.R. Sabetta, P. Riguzzi, E. Gardella, A. Zaniboni, R. Michelucci // *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. – 2000. – T. 111 Suppl 2 – C. S94–S102.
106. Tassinari, C.A. Cognition and paroxysmal EEG activities: from a single spike to electrical status epilepticus during sleep / C.A. Tassinari, G. Rubboli // *Epilepsia*. – 2006. – T. 47 Suppl 2 – C. 40–43.
107. Tuft, M. Landau-Kleffner syndrome / M. Tuft, M. Årva, M. Bjørnvold, J.A. Wilson, K.O. Nakken // *Tidsskrift for Den Norske Laegeforening: Tidsskrift for Praktisk Medicin, Ny Raekke*. – 2015. – T. 135 – № 22 – C. 2061–2064.
108. Uliel-Sibony, S. Benign childhood epilepsy with Centro-Temporal spikes (BCECTSs), electrical status epilepticus in sleep (ESES), and academic decline--how aggressive should we be? / S. Uliel-Sibony, U. Kramer // *Epilepsy & Behavior: E&B*. – 2015. – T. 44 – C. 117–120.
109. Valvo, G. 22q11.2 Microduplication syndrome and epilepsy with continuous spikes and waves during sleep (CSWS). A case report and review of the literature / G. Valvo, F. Novara, P. Brovedani, A.R. Ferrari, R. Guerrini, O. Zuffardi, F. Sicca // *Epilepsy & Behavior: E&B*. – 2012. – T. 25 – № 4 – C. 567–572.
110. Velíšková, J. Sex and hormonal influences on seizures and epilepsy / J. Velíšková, K.A. Desantis // *Hormones and Behavior*. – 2013. – T. 63 – № 2 – C. 267–277.
111. Ville, D. The ketogenic diet can be used successfully in combination with corticosteroids for epileptic encephalopathies / D. Ville, C. Chiron, J. Laschet, O. Dulac // *Epilepsy & Behavior: E&B*. – 2015. – T. 48 – C. 61–65.
112. Vrielynck, P. Topiramate in childhood epileptic encephalopathy with continuous spike-waves during sleep: A retrospective study of 21 cases / P. Vrielynck, P. Marique, S. Ghariani, F. Lienard, V. de Borchgrave, K. van Rijckevorsel, C.

- Bonnier // European journal of paediatric neurology: EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society. – 2017. – T. 21 – № 2 – C. 305–311.
113. Wilson, R.B. Amantadine: A new treatment for refractory electrical status epilepticus in sleep / R.B. Wilson, Y. Eliyan, R. Sankar, S.A. Hussain // *Epilepsy & Behavior: E&B*. – 2018. – T. 84 – C. 74–78.
114. Yilmaz, S. Clinical characteristics and outcome of children with electrical status epilepticus during slow wave sleep / S. Yilmaz, G. Serdaroglu, A. Akcay, S. Gokben // *Journal of Pediatric Neurosciences*. – 2014. – T. 9 – № 2 – C. 105–109.
115. Yuan, Q. Early diagnosis, treatment and prognosis of epilepsy with continuous spikes and waves during slow sleep / Q. Yuan, F. Li, H. Zhong // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2015. – T. 8 – № 3 – C. 4052–4058.
116. Yudkoff, M. Ketogenic diet, brain glutamate metabolism and seizure control / M. Yudkoff, Y. Daikhin, I. Nissim, A. Lazarow, I. Nissim // *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*. – 2004. – T. 70 – № 3 – C. 277–285.