

На правах рукописи

ОХАПКИНА ТАТЬЯНА ГРИГОРЬЕВНА

ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФАНТИЛЬНЫХ СПАЗМОВ

3.1.24. Неврология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2021 г.

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Белоусова Елена Дмитриевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Милованова Ольга Андреевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии детского возраста, профессор кафедры

доктор медицинских наук, профессор

Власов Павел Николаевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нервных болезней лечебного факультета, профессор кафедры

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 202__г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.058.05 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться на сайте <http://rsmu.ru> и в научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Автореферат разослан «_____» _____ 202__ г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Боголепова Анна Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Инфантильные спазмы (ИС) – особый тип эпилептических приступов, входящих в симптомокомплекс синдрома Веста (формы эпилепсии).

По международным данным, на долю инфантильных спазмов приходится около 30% всех ранних эпилепсий у детей. Частота встречаемости в общей популяции составляет 2–4 на 10 тысяч новорожденных [Yuskaitis, C.J, 2019]. ИС могут развиваться как у изначально здоровых детей, так и у детей с тяжелыми пороками развития и ведут к инвалидизации ребенка [Taghdiri, M.M, 2014]. Существует несколько основных патогенетических теорий возникновения ИС: повышение содержания кортикотропина в крови, сверхактивация глутаматных рецепторов, диссинхрония развития коры головного мозга, рассинхронизация в работе коры и подкорковых структур головного мозга [Frost, J.D 2005]. Их возникновению предшествует появление гипсаритмии на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) [Yuskaitis, C.J, 2019].

В многочисленных исследованиях доказано, что одним из главных предикторов хорошего прогноза у детей с ИС, является быстрое их купирование [Wilmshurst, J.M, 2017; Song, J.M, 2017]. Основной задачей в лечении ИС является наиболее ранее прекращение ИС и подавление гипсаритмии на ЭЭГ. Несмотря на длительность изучения ИС, вопросы их терапии дискуссионны. В настоящее время на территории Российской Федерации (РФ) отсутствует единая схема лечения детей с ИС. За рубежом препаратом первой линии в лечении ИС у детей без туберозного склероза (ТС) является аденокортикотропный гормон (АКТГ) или его синтетический аналог, у детей с ИС и ТС – вигабатрин, что не исключает использование АКТГ [NICE, 2020]. Высокая стоимость данных препаратов диктует необходимость поиска других схем лечения. В отечественной и зарубежной литературе встречаются данные о попытках использования других гормональных и различных антиэпилептических (АЭП) препаратов у детей с ИС [Зенков, Л.Р, 2007; Миронов М.Б., 2013, Chang, Y.H, 2019; Glauser, T, 2006]. Использование натурального АКТГ, его синтетического аналога тетракозактида и вигабатрина, ограничено не только в связи с их высокой стоимостью, но и отсутствием регистрации на территории РФ, что создаёт значительное препятствие в лечении пациентов с ИС. Увеличение сроков от начала заболевания до купирования приступов достоверно ухудшает прогноз пациентов и ведёт к необратимым когнитивным, моторным и речевым нарушениям [Мухин К.Ю, 2014; Wilmshurst, J.M, 2017; Song, J.M, 2017; Yuskaitis, C.J, 2019]. Остро стоящая проблема лечения детей с ИС диктует необходимость поиска доступной и эффективной схемы терапии.

В настоящее время актуальным представляется разработка схемы лечения ИС с использованием доступных на территории РФ препаратов, что позволит оптимизировать терапию и значительно улучшить прогноз и качество жизни детей с ИС.

Степень разработанности темы исследования. Несмотря на актуальность проблемы своевременной терапии ИС, достоверно улучшающий прогноз заболевания и интенсивно ведущийся поиск эффективного метода лечения, подходы к терапии ИС остаются дискуссионными, ряд вопросов остаётся не разрешённым: выбор препарата, схема лечения, продолжительность лечения. В настоящее время, на территории РФ отсутствуют единая схема терапии ИС. Дозы препаратов и длительность терапии достаточно вариабельны. Часто назначение гормональной терапии откладывается в связи с опасением перед ее возможными побочными эффектами. Разработка схемы лечения инфантильных спазмов с использованием доступного на территории РФ препарата представляет несомненный интерес для детской неврологии и эпилептологии и позволит оптимизировать терапию ИС и улучшить прогноз таких детей. Представляет несомненный интерес для детской неврологии и эпилептологии. Разработка схемы лечения ИС с использованием доступного препарата, в результате применения которого появилась возможность оптимизировать возможность улучшить прогноз заболевания детей с ИС.

Цель исследования – разработать доступную, эффективную и безопасную схему гормонального лечения инфантильных спазмов у детей

Задачи исследования:

1. Оценить эффективность различных антиэпилептических препаратов в лечении ИС.
2. Провести сравнительный анализ эффективности тетракозактида и метилпреднизолона в лечении ИС в ретроспективной группе пациентов.
3. Определить эффективность разработанной схемы гормональной терапии ИС в проспективной группе пациентов.
4. Оценить характер и частоту побочных эффектов терапии метилпреднизолоном ИС в проспективной группе пациентов.
5. Определить частоту ранних рецидивов ИС (через 6 месяцев после старта гормональной пульс-терапии) в проспективной группе пациентов.
6. Провести сравнительный фармакоэкономический анализ терапии ИС с использованием АКТГ, тетракозактидом, вигабатрином и метилпреднизолоном.

Научная новизна исследования.

Впервые разработана и научно обоснована схема лечения ИС с применением пульс-терапии метилпреднизолоном с переходом на пероральный пролонгированный прием метилпреднизолона (патент на изобретение (RU 2648957)); Доказана сравнимая эффективность разработанной нами схемы применения метилпреднизолона с общепринятой схемой лечения ИС тетракозактидом. Получены сопоставимые данные по эффективности метилпреднизолона и тетракозактида.

Впервые нами доказана безопасность и хорошая переносимость предложенной схемы лечения ИС с применением метилпреднизолона: отсутствовали жизнеугрожающие побочные эффекты. Большинство

выявленных побочных эффектов были легкой и средней тяжести: у 34,8% детей отмечалось беспокойство, у 34,8% прибавка в весе, у 4,34% снижение аппетита, у 4,34% снижение массы тела. В проспективной группе (n-23) возникшие побочные эффекты не были причиной отмены терапии и носили обратимый характер.

Нами продемонстрирован низкий уровень ранних рецидивов при применении данной схемы терапии. В катамнезе через 6 месяцев после пульс-терапии эффект сохранялся у 60% детей.

Проведена оценка эффективности АЭТ у детей с ИС.

Теоретическая и практическая значимость:

1. Разработана и внедрена в клиническую практику эффективная схема лечения детей с ИС, позволяющая добиться прекращения приступов и исчезновения гипсаритмии у 69,5% пациентов ($\chi^2=13,652$, $p=0,0011$). Доказана ее статистически достоверная эффективность по сравнению с общепринятой схемой с применением тетракозактида. Зафиксирован низкий процент рецидивов после курса терапии метилпреднизолоном 12,5% ($\chi^2=0,5$, $p=0,4795$).

2. Продемонстрирована безопасность и хорошая переносимость предложенной нами схемы. Не зафиксировано жизнеугрожающих побочных эффектов явившихся причиной отмены кортикостероидной терапии.

3. Установлено, что разработанная нами схема лечения ИС с использованием метилпреднизолона является экономически доступной. Стоимость курса метилпреднизолона примерно в 12 раз ниже аналогичной продолжительности лечения вигабатрином и в 10 раз ниже стоимости лечения общепринятым тетракозактидом.

4. Нами отмечена достаточно низкая эффективность антиэпилептической терапии (АЭТ) в лечении ИС (исключение вигабатрин у детей с ТС).

5. Установлено, что детям с регрессом/задержкой темпов психомоторного и речевого развития показано проведение ЭЭГ сна для раннего выявления гипсаритмии или предгипсаритмии.

Дальнейшее внедрение предложенной нами схемы лечения ИС с применением метилпреднизолона позволит оптимизировать подходы к терапии, обеспечить её доступность, более раннее начало от момента старта заболевания, улучшить прогноз детей с ИС. И как следствие улучшить качество жизни пациентов с ИС и их родителей.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту.

1. ИС полиэтиологичны. Наиболее частой причиной возникновения ИС является гипоксически-ишемическое поражение головного мозга. Часто ИС ассоциированы с ТС.

2. Терапия АЭП не является эффективным методом лечения ИС. Эффективность АЭТ составляла 14,3% и менее. Исключение составляет вигабатрин у детей с ТС – его эффективность в этой группе 70,2% ($\chi^2 = 11,9$, $p \geq 0,050$).

3. Существует задержка со стартом кортикостероидной терапии – она была стартовой только у 4,5% детей. Число АЭП в различных комбинациях до начала гормональной терапии колеблется от 1 до 8.

4. Разработана схема гормональной терапии ИС метилпреднизолоном, эффективность которой составила 69,5% ($\chi^2=13,652$, $p=0,0011$). Статистически доказана ее сопоставимость с эффективностью тетракозактида, одобренного в странах Европы и США. Процент рецидивов через 6 месяцев составил 12,5% (Тест МакНемара – $\chi^2=0,5$, $p=0,4795$).

5. Доказана относительная безопасность и хорошая переносимость предложенной нами схемы лечения ИС с применением метилпреднизолона. Не было зафиксировано ни одного жизнеугрожающего побочного эффекта от проводимой терапии.

Степень обоснованности и достоверности результатов исследования.

Степень достоверности изложенных данных подтверждается большим числом наблюдений, длительностью наблюдения, качественным анализом, системным подходом к наблюдению.

Апробация работы

Основные результаты доложены и обсуждены на: XVII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (23–25 октября 2018 года), XIV Ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество» (6–7 октября 2019 г.), VII Балтийском конгрессе по детской неврологии с международным участием (7–8 июня 2018 г.).

Апробация диссертации состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики имени академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врачей психоневрологического отделения -1, психоневрологического отделения -2 ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, психоневрологического отделения -2, отделения медицинской генетики ОСП Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (протокол № 8/20-21 от "25" марта 2021 г.)

Личный вклад автора

Автором проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. Сформулирована цель и задачи исследования. Разработан дизайн исследования. Проведена обработка историй болезни детей, ранее проходивших обследование и лечение в ОСП Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, в психоневрологическом отделении ОСП Российской детской клинической больнице ФГАОУ ВО Минздрава России,

Белгородском государственном национальном исследовательском университете. При необходимости и возможности производилась телефонная беседа с родителями пациентов ретроспективной группы. Проведены отбор, обследование пациентов, включенных в проспективную группу. Осуществлялось наблюдение за пациентами во время консультаций, повторных госпитализаций и путем телефонных бесед с родителями. Проводилась оценка присылаемых родителями результатов исследований на электронную почту. Выполнена статистическая обработка результатов. Проведен анализ полученных данных об эффективности и переносимости метода лечения. Выполнена оценка экономической доступности метода. Подготовлены выступления на конференциях и статьи на тему исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

В соответствии с формулой специальности 3.1.24. Неврология, включающей проблемы этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики заболеваний нервной системы у детей, в диссертационной работе предложена схема лечения детей с ИС (эпилепсия). Исследование заключалось в разработке и внедрении в неврологическую практику схемы лечения одного из типов эпилептических приступов. Работа соответствует области исследования паспорта специальности 3.1.24. Неврология. Медицинские науки.

Реализация и внедрение полученных результатов в практику.

Полученный метод лечения внедрен в клиническую практику и активно применяется в психоневрологических отделениях 1 и 2 ОСП Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, в психоневрологическом отделении ОСП Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО Минздрава России. Описание метода включено в образовательный процесс на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них: 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, один патент на изобретение.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа выполнена на 121 листе. Включает в себя список сокращений, оглавление, введение, обзор литературы, полученные результаты, выводы, практические рекомендации. Содержит 26 таблиц, 18 рисунков, 1 приложение, содержащее 1 таблицу и 5 рисунков. Список литературы содержит 86 источников, в том числе 25 отечественных и 61 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методология и методы исследования. Исследование носило ретроспективно-проспективный характер.

Предмет исследования- оценка частоты прекращения ИС у детей на фоне проведения терапии метилпреднизолоном по схеме.

Объект исследования- дети с ИС.

Всего в исследование было включено 203 ребенка с ИС в возрасте от 1,5 мес. до 6 лет.

Для выполнения задач исследования были сформированы две группы исследования: ретроспективная (n=180) и проспективная (n=23). Группа контроля, включавшая детей, не получавших терапию, в исследовании отсутствовала, так как гормональная терапия назначалась по жизненным показаниям, и применение плацебо было этически невозможным.

Критерии включения для всех пациентов были общими:

1. Возраст дебюта инфантильных спазмов от 0 до 2 лет.
2. Наличие инфантильных спазмов (ИС).
3. Регресс развития ребенка (не обязательно).
4. Гипсаритмия, в том числе модифицированная на межприступной ЭЭГ.

Критерии исключения:

1. Возраст дебюта эпилепсии после 2-х лет.
2. Наличие противопоказаний к гормональной терапии.
3. Отсутствие комплаентности у родителей пациентов.

Ретроспективная группа составила 180 детей, из них мальчиков – 95/180 (52,7%), девочек – 85/180 (47,3%) ($\chi^2=0,9$, $p=0,3428$) в возрасте от 1,5 мес. до 6 лет. Средний возраст детей на момент последнего наблюдения составил 3,3 года. Возраст дебюта эпилептических приступов – с первых дней жизни до 1 г. 11 мес.

Проспективная группа. Группа составила 23 ребенка, из них мальчиков – 13/23 (56,5%), девочек – 10/23 (43,5%) ($\chi^2 = 0,3478$, $p = 0,5553$) в возрасте от 8 мес. до 4 лет. Средний возраст детей составил 1,8 года. Возраст дебюта эпилептических приступов – с 2 месяцев до 1 г. 7 мес.

Ретроспективная часть исследования была посвящена эффективности обычно применяемых в РФ противозепилептических препаратов (n=180). Также был ретроспективно проведен сравнительный анализ двух вариантов гормональной терапии ИС метилпреднизолоном и тетракозактидом (n=107). Ретроспективный анализ эффективности лечения проводился по историям болезни детей, наблюдавшихся и проходивших обследование и лечение на базе отделения психоневрологии и эпилептологии ОСП Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, в психоневрологическом отделении 2 ОСП Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО Минздрава России (РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России), Белгородском государственном национальном исследовательском университете в период с 2012 по 2019 гг.

В ОСП Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России подавляющее число детей получало метилпреднизолон, отдельные пациенты – тетракозактид. Метилпреднизолон всем детям вводился по схеме: 30 мг/кг – 3 дня, затем 20 мг/кг – 1 день, затем 10 мг/кг – 1 день, с последующим переходом на пероральный прием препарата в дозе 2 мг/кг/сут в течение одной недели, затем в дозе 1,5 мг/кг/сут в течение трех месяцев и далее с еженедельным уменьшением дозы на 4 мг каждую последующую неделю до отмены препарата. У пациентов РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России преимущественно использовался тетракозактид, который всем детям вводился по схеме: 0,1 мг в/м с наращиванием дозы по 0,1 мг каждый 4 день, до достижения эффекта, максимально до 1 мг, затем снижение по той же схеме. Среднее число инъекций за курс около 20. Та же схема применялась у отдельных пациентов, получавших тетракозактид в ОСП Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России

Проспективная часть исследования была запланирована для подтверждения выводов об эффективности метилпреднизолона, сделанных в ретроспективной части, для более тщательного наблюдения и обследования пациентов (n-23), в том числе для оценки переносимости гормональной терапии. Перед проведением пульс-терапии метилпреднизолоном всем детям проводились: оценка неврологического и соматического статуса, тестирование по шкале когнитивных и моторных функций Developmental Profile 3 (DP-3), ЭЭГ 20 минут проводилась всем пациентам до начала гормональной терапии, на аппарате электроэнцефалографе Nicolet EEG (Nicolet Biomedical) с использованием международной системы монтажа "10-20" до начала терапии и повторно по завершению пульсовой гормональной терапии. Третий раз исследование проводилось спустя 6 месяцев от проведения гормональной пульс-терапии по месту жительства. Фиксировался факт наличия/отсутствия межприступной классической/модифицированной гипсаритмии, а также другой эпилептиформной активности на межприступной ЭЭГ (n-69). При необходимости (неясность типа приступов, наличие фокальных приступов и инфантильных спазмов) проводилось видео-ЭЭГ-мониторирование дневного или ночного сна.

Всем детям проводилась магнитно-резонансная томография 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 до начала кортикостероидной терапии (n-23).

Также до начала кортикостероидной терапии и через 3 месяца после, проводился контроль клинического анализа крови с лейкоцитарной формулой, биохимии крови (общий белок, щелочная фосфатаза, общий билирубин, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), холестерин, калий, кальций, фосфор, мочевины, креатинин), УЗИ органов брюшной полости,

Дети наблюдались в стационаре в течение 10–14 дней, им подтверждалось наличие инфантильных спазмов и соответствующей картины на ЭЭГ, проводилась пульсовая терапия метилпреднизолоном с переходом на пероральный прием препарата. За все время госпитализации и после выписки родители в обязательном порядке вели дневник приступов с указанием:

1. Частоты приступов и их характера.
2. Времени их возникновения.
3. Серийности, с подсчетом числа спазмов в серию.

На пероральном приеме препарата ребенок выписывался домой.

Через 3 месяца после выписки из стационара у всех детей (n-23) проводился контроль клинического анализа крови с лейкоцитарной формулой, биохимии крови (общий белок, щелочная фосфатаза, общий билирубин, АСТ, АЛТ, холестерин, калий, кальций, фосфор, мочевины, креатинин), консультация невролога/эпилептолога и педиатра по месту жительства.

Через 6 месяцев после выписки из стационара проводилось ЭЭГ (n-23), по показаниям (при сохранении эпилептических спазмов, продолжении регресса или отсутствия приобретения новых навыков при условии нормальной ЭЭГ) видео–ЭЭГ-мониторинг сна и бодрствования, проводилась консультация по телефону по следующим вопросам:

1. Исчезновение эпилептических спазмов или их число и серийность при их сохранении. Запрашивалось видео приступа для верификации типа приступа.
2. Данные анализов крови (клинический анализ крови, биохимия крови).
3. Результаты ЭЭГ в динамике через 6 месяцев после проведения пульс-терапии.
4. Оценка динамики психомоторного и речевого развития, в том числе появления новых навыков.
5. Оценка развития ребенка по шкале DP3.
6. Побочные эффекты от гормональной терапии, степень их тяжести, их влияние на прием препарата (уменьшение дозы или отмена) и скорость их исчезновения после прекращения гормональной терапии.

Результаты ЭЭГ и видео приступов, а также видео приобретенных навыков ребенка консультировались по электронной почте.

Критерии оценки эффективности терапии:

А) Основной: процент пациентов, ответивших на лечение. Ответившими на лечение считались пациенты, у которых терапия (АЭП или гормоны) вызывала прекращение ИС и исчезновение гипсаритмии. При этом допускалось сохранение на ЭЭГ негрубой фокальной эпилептиформной активности, особенно на ЭЭГ сна.

Б) Дополнительные:

- процент пациентов, у которых число ИС сокращалось на 50% и более.
- процент пациентов с сохранением/купированием других типов приступов (кроме ИС).

- процент пациентов с рецидивом ИС на протяжении 6 месяцев наблюдения после завершения лечения.
- процент пациентов, у которых отмечалось улучшение нервно-психического развития.

Критерии оценки переносимости терапии. Переносимость учитывалась на основании спонтанных сообщений родителей пациентов о побочных эффектах и инициативного телефонного опроса по специально разработанной анкете после выписки ребенка из стационара. Определялся процент пациентов с тем или иным побочным эффектом, а также степень их тяжести.

Алгоритмы клинической и лабораторной диагностики ИС и синдрома Веста (инфантильных спазмов) соответствуют международным стандартам, одинаковым и в Российской детской клинической больнице, и в НИКИ педиатрии, поэтому мы приводим общий список методов исследования.

Статистическая оценка выполнялась с использованием программ Microsoft Excel. Анализ категориальных переменных проводился с использованием теста χ^2 с аппроксимацией распределения тестовой статистики методом Монте-Карло, в случае таблиц сопряженности 2×2 использовался точный тест Фишера, что позволило провести более статистически точную оценку в малых выборках. Оценка эффективности терапии в связанных выборках оценивалась с помощью теста МакНемара – χ^2 для увеличения статистической мощности. Ассоциация считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

Этиология инфантильных спазмов

По нашим данным, наиболее частой причиной ИС было гипоксически-ишемическое поражение головного мозга 75/180 (41,6%), реже, однако, достаточно часто причиной является ТС 69/180 (38,3%), далее по распространенности следуют различные пороки развития головного мозга 12/180 (6,6%), среди которых 4/12 (33,3%) ребенка с фокально-корковой дисплазией коры головного мозга (ФКД), у 2/12 (16,6%) – микроцефалия, 6/12 (50%) – пахигирия. У 8/180 детей были диагностированы различные генетические аномалии: у 5/8 диагностирован синдром Дауна, у 2/8 – синдром Ретта (MECP2), у 1/8 – CDKL5. Последствия перенесённого менингоэнцефалита у 4/180 (2,2%), неясной оставалась этиология у 12/180 (6,6%) детей.

В неврологическом статусе у детей ретроспективной группы только у 17/180 (9,%) пациентов не отмечалось патологии в неврологическом статусе. У 22/180 (12,2%) детей был диагностирован спастический тетрапарез, у 9/180 – (5%) спастическая диплегия, у 3/180 (1,6%) – спастический гемипарез. У 21/180 (11,6) детей отмечался низкий мышечный тонус и элементы атаксии.

Нормальное развитие до дебюта ИС было у 95/180 (52,7%), задержка темпов психомоторного развития до дебюта эпилептических приступов – у 70/180 (38,8%); у 15/180 (8,3%) оценить уровень развития не представлялось возможным в связи с ранним дебютом эпилептических приступов.

В проспективной группе: как и в ретроспективной группе, наиболее часто встречающаяся причина ИС – это гипоксически-ишемическое поражение головного мозга 17/23 (73,9%). У 3/23 (13%) детей были диагностированы различные генетические аномалии: у одного ребенка диагностирован синдром Дауна, у одного – патогенная мутация в гене *DOCK7*, еще у одного диагностирован нейрональный цероидный липофусциноз 2 типа. У 1/23 выявлен порок развития головного мозга – пахигирия (генетическое обследование пока не проведено), туберозный склероз у 1/23 (4,3%), последствия перенесённого менингоэнцефалита 1/23 (4,3%).

Высокий процент гипоксически – ишемического поражения ЦНС и низкий процент генетических причин вероятнее всего обусловлен недостаточным генетическим обследованием детей в связи с высокой стоимостью данных исследований.

Нормальное развитие в проспективной группе, до дебюта инфантильных спазмов, было у 7/23 (30,5%), задержка темпов психомоторного развития до дебюта эпилептических приступов – у 15/23 (65,2%); у 1/23 (4,3%) оценить уровень развития не представлялось возможным в связи с ранним дебютом эпилептических приступов.

У 19/23 (82,6%) детей отмечался регресс психомоторного развития после дебюта инфантильных спазмов, у 4/23 (17,4%) детей оценить регресс не представлялось возможным в связи с выраженной изначальной задержкой психомоторного развития.

В неврологическом статусе у детей проспективной группы на момент первичного осмотра: у 23/23 (100%) детей отмечалась задержка психомоторного развития. У 9/23 (39%) детей отмечался спастический тетрапарез, у 3/23 (13%) – спастическая диплегия, у 5/23 (22%) – низкий мышечный тонус. У 6/23 (26%) детей в неврологическом статусе не было нарушений мышечного тонуса, и отмечалась только задержка психомоторного развития.

Сравнительная эффективность различных антиэпилептических препаратов в лечении эпилептических спазмов (ретроспективный анализ)

Число принимаемых АЭП проанализировано в ретроспективной и проспективной группах (n-203) и варьировало от 1 до 10 различных препаратов в течение жизни. Среднее число АЭП на одного ребенка в ретроспективной группе составило 3,3 препарата.

Кортикостероидная терапия в ретроспективной группе проводилась у 132/180 (73,3%). На момент старта гормональной терапии большинство пациентов получали от одного до трех АЭП. Максимальное число принимаемых в анамнезе АЭП, на момент старта кортикостероидной терапии, составило 8.

В связи с разными подходами в выборе АЭП, в зависимости от наличия у ребенка ТС, в данной работе мы анализировали эффективность АЭП, разделив детей в зависимости от наличия или отсутствия у них ТС.

Таблица 1 – Сравнительный эффект антиэпилептической терапии в ретроспективной группе детей в зависимости от наличия/отсутствия туберозного склероза (ТС, n=111).

Препарат	Без ТС		С ТС		p*
	Частота назначения препарата	Частота прекращения приступов и подавления гипсаритмии, n (%)	Частота назначения препарата	Частота прекращения приступов и подавления гипсаритмии, n (%)	
Вальпроевая кислота	98/111 (88%)	14/98 (14,3%)	62/69 (89,8%)	12/62 (19,3%)	0,5099
Вигабатрин	38/111 (34%)	8/38 (21%)	47/69 (68%)	33/47 (70,2%)	<0,0001
Топирамат	40/111 (36%)	5/40 (12,5%)	30/69 (43,5%)	5/30 (16,6%)	0,7348
Леветирацетам	48/111 (43%)	3/48 (6,3%)	28/69 (40,5%)	7/28 (25%)	0,03234
Окскарбазепин	15/111 (13,5%)	–	14/69 (20,3%)	2/14 (14%)	
Бензодиазепины	24/111 (21,6%)	–	13/69 (18,8%)	1/13 (7,7%)	
Карбамазепин	16/111 (14,4%)	1/16 (6,3%)	11/69 (15,9%)	–	
Ламотриджин	17/111 (15,3%)	–	10/69 (14,5%)	1/10 (10%)	
Этосуксимид	17/111 (15,3%)	–	6/69 (8,7%)	–	
Фенобарбитал	13/111 (11,7%)	1/13 (7,8%)	6/69 (8,7%)	1/6 (8,7%)	Около 1,000
Зонисамид	4/111 (3,6%)	–	2/69 (2,9%)	–	
Лакосамид	2/111 (1,8%)	–	2/69 (2,9%)	1/2 (50%)	
Перампанел	1/111 (0,9%)	1/1 (100%)	–	–	
Руфинамид	–	–	3/69 (4,3%)	–	

Примечание: * p-значения, полученные с помощью точного теста Фишера при сравнении эффективности терапии у пациентов с ТС и без ТС.

Согласно проанализированным данным, отраженным в таблице 1, следует, что наиболее часто назначаемым препаратом в независимости от наличия у ребенка ТС являлась вальпроевая кислота. Реже назначался вигабатрин, чаще детям с ТС. Также из данных, приведенных в таблице 1, становится очевидным, что в попытке справиться с ИС доктора применяли весь спектр зарегистрированных в РФ препаратов, часто выходя за рамки возрастных ограничений.

Полученные данные говорят о невысокой в целом эффективности всех препаратов, включая вигабатрин в терапии ИС, не обусловленных ТС.

В нашей когорте достаточно редко применялись альтернативные методы терапии. Можно упомянуть только одного ребенка с туберозным склерозом, у которого возникла стойкая ремиссия после оперативного лечения (резекция эпилептогенного тубера), и одного пациента из 180, у которого наблюдалось значительное сокращение числа эпилептических приступов и подавление гипсаритмии на ЭЭГ на фоне кетогенной диеты. Также был один пациент, у которого прекращение приступов возникло на одновременном введении сернокислой магнезии и витамина В6, но ребенок не был обследован генетически на пиридоксин-зависимые судороги.

Гормональная терапия ИС

Среди 180 детей 132/180 (73%) ребенка получали кортикостероидную терапию, 48/180 (26,6%) никогда не получали гормональную терапию (таблица 2).

Таблица 2 – Гормональные препараты в ретроспективной группе (n=180).

Гормональный препарат	Число детей (n)	Процент детей (%)
Метилпреднизолон (пульс + пероральный прием)	38/132	28,8
Метилпреднизолон (только таблетированная форма)	3/132	2,27
Тетракозактид	46/132	34,8
Дексаметазон	13/132	9,8
Гидрокортизон	5/132	3,8
Преднизолон	3/132	2,3
Тетракозактид (иная схема)	1/132	0,8

Эффективность гормональной терапии по данным ретроспективного исследования

В исследуемой группе 132/180 (73,3%) получали кортикостероидную терапию, однако стартовой она была только для 6/132 (4,5%). Эффективность кортикостероидной терапии удалось проанализировать у 109 из 132 детей, у остальных данные по эффективности были недоступны или вызывали сомнения в их достоверности.

38/109 детей получали метилпреднизолон по схеме: 30 мг/кг – 3 дня, затем 20 мг/кг – 1 день, затем 10 мг/кг – 1 день, с последующим переходом на пероральный прием препарата в дозе 2 мг/кг/сут в течение одной недели, затем в дозе 1,5 мг/кг/сут в течение трех месяцев и далее с еженедельным уменьшением дозы на 4 мг каждую последующую неделю до отмены препарата.

46/109 детей получали тетракозактид (он назначался по схеме 0,1 мг в/м с наращиваем дозы по 0,1 мг каждый 4 день, до достижения эффекта, максимально до 1 мг, затем снижение по той же схеме; данная схема в течение многих лет была самой распространенной в Российской Федерации).

25/109 детей получали другие гормональные препараты (дексаметазон, гидрокортизон, преднизолон) по разным схемам. Дексаметазон дети получали по схеме: 2мг/кг/сут в/м – 10 дней, гидрокортизон по схеме: 8мг/кг/сут, со снижением дозы на 2мг/кг/сут каждые 10 дней, затем 2мг/кг/сут от 1 до 3

месяцев. Несколько детей получали метилпреднизолон только в таблетированной форме без пульсовой терапии. Метилпреднизолон вводился в дозах от 1 до 2 мг/кг/сут per os, длительность курса составляла от 1 до 5 мес. Преднизолон вводился в дозе 2мг/кг/сут 1–2 мес.

Эффективность гормональной терапии в ретроспективной группе приведена в таблице 3.

Таблица 3 – Эффективность гормональной терапии в ретроспективной группе

Гормональный препарат	Частота назначения препарата	Частота прекращения приступов и подавления гипсаритмии, n (%)	Частота сокращения приступов $\geq 50\%$ и подавления гипсаритмии, n (%)
Метилпреднизолон по схеме (пульс + таблетки)	38/109	20/38 (52,6%)	8/38 (21%)
Тетракозактид по схеме	46/109	26/46 (56,5%)	8/46 (17,4%)
Дексаметазон	13/25	5/13 (38,4%)	3/13 (23%)
Гидрокортизон	5/25	3/5 (60%)	2/5 (40%)
Метилпреднизолон (таблетки)	3/25	–	2/3 (66%)
Преднизолон	3/25	–	–
p*		$\chi^2=5,8337$, p = 0,2119	$\chi^2=7,9104$, p = 0,1612

Примечание: *p-значения получены в тесте χ^2 с использованием метода Монте-Карло для аппроксимации распределения; ** p – значения получены в точном тесте Фишера при сравнении с группой пациентов, принимавших тетракозактид.

Из таблицы 3 следует, что в ретроспективной группе детей, получавших метилпреднизолон, по ранее описанной схеме (n=38), прекращение ИС и подавление гипсаритмии на ЭЭГ отмечалось у 20/38 (52,6%) детей, сокращение числа эпилептических спазмов $\geq 50\%$ и подавление гипсаритмии на ЭЭГ у 8/38 (21%) детей. Не было эффекта у 10/38 (26,3%) детей. У детей, получавших тетракозактид, по ранее описанной схеме (n=46), прекращение ИС и подавление гипсаритмии отмечалось у 26/46 (56,5%), сокращение числа ИС $\geq 50\%$ и подавление гипсаритмии – у 8/46 (17,4%) детей. Не было эффекта у 12/46 (26%) детей. Таким образом, в непрямом и ретроспективном сравнении отмечалась сравнимая эффективность тетракозактида и метилпреднизолон.

Достаточно эффективным представляется гидрокортизон, но он был применен всего у 5 детей, поэтому трудно сделать окончательные выводы.

В ретроспективной группе детей невозможно точно оценить частоту побочных эффектов по данным медицинской документации. Однако известно, что многие родители предъявляли жалобы на появление выраженного беспокойства ребенка, плаксивость, частый плач, набор веса. У 1/132 ребенка ретроспективной группы был зафиксирован случай летаргии на фоне проведения пульс-терапии метилпреднизолоном, препарат был отменен, летаргия купировалась. Других серьезных побочных явлений по данным медицинской документации не отмечалось.

По данным медицинской документации также оказалась невозможной оценка частоты рецидивов приступов. Этот анализ был проведен в проспективной части исследования.

Эффективность и переносимость гормональной терапии по данным проспективного исследования

На момент старта пульс-терапии метилпреднизолоном 1/23 (4,34%) ребенок уже ранее получал неполный курс терапии тетракозактидом, терапия была отменена в связи с плохой переносимостью препарата, по приступам и картине электроэнцефалограммы тетракозактид был неэффективным. 2/23 пациента (8,7%) ранее получали гидрокортизон 8мг/кг/сут – без эффекта.

Эффективность гормональной терапии по предложенной схеме в проспективной группе после окончания пульс-терапии (5 день терапии, краткосрочная эффективность) представлена на рисунке 1.

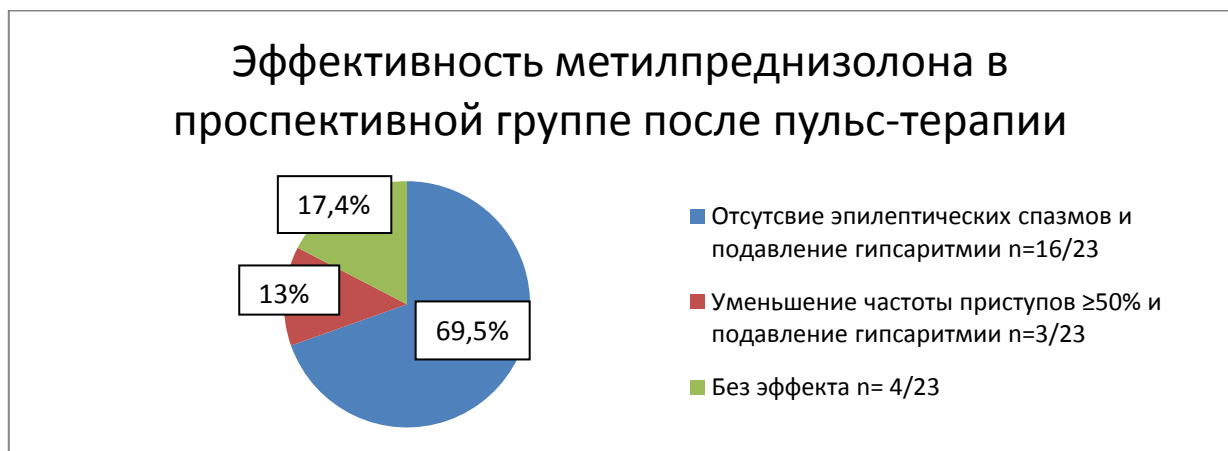


Рисунок 1 – Краткосрочная эффективность гормональной терапии в проспективной группе после окончания пульс-терапии

Таким образом, цель терапии (прекращение приступов и ликвидация гипсаритмии) была быстро (в течение 5 дней) достигнута у 69,5% пациентов ($\chi^2=13,652$, $p=0,0011$). В том числе у ребенка с ранее проведенным неполным курсом тетракозактида отмечалась клинико-электроэнцефалографическая ремиссия. Из 2-х детей, ранее получавших неэффективную в их случае терапию гидрокортизоном, у одного не было эффекта от проведения терапии метилпреднизолоном, у другого отмечалось снижение частоты приступов более чем на 50%, подавление гипсаритмии на ЭЭГ.

В связи с неясностью частоты рецидивов в дальнейшем нами было проведено длительное наблюдение за проспективной группой детей, получавших метилпреднизолон по нашей схеме. Срок наблюдения в проспективной группе составил от 6 до 36 месяцев. Средний срок наблюдения – 16,2 месяца. Результаты отражены на рисунке 2.

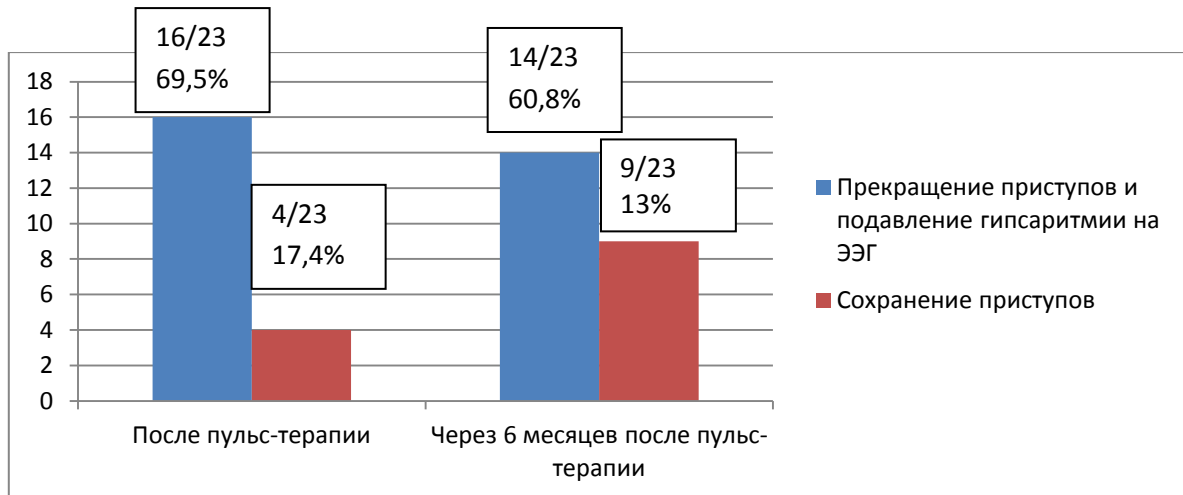


Рисунок 2 – Оценка долгосрочной эффективности гормональной терапии в проспективной группе через 6 месяцев лечения

Тест МакНемара показал, что $\chi^2=0,5$, $p=0,4795$, т. е. значимых изменений в результатах лечения в динамике нет. Таким образом, в 60% всех случаев отсутствие приступов сохранялось все время проведения гормональной терапии, а процент рецидивов составил 12,5% ($n=2/16$).

Динамика психомоторного развития на фоне предложенной схемы гормональной терапии

Известно, что регресс моторных и психических функций у детей с инфантильными спазмами обусловлен развитием гипсаритмии. В связи с этим раннее подавление гипсаритмии может прекратить нарастание психомоторного дефицита, а также способствовать возвращению утраченных и приобретению новых навыков.

Оценка уровня развития до начала гормональной терапии и через 6 месяцев после старта терапии в проспективной группе проводилась при помощи методики DP3. У всех 23/23 (100% детей) в начале терапии отмечалась задержка психомоторного развития. Через 6 месяцев после начала терапии у всех 23/23 (100%) детей сохранялась задержка психомоторного развития (рисунок 3).

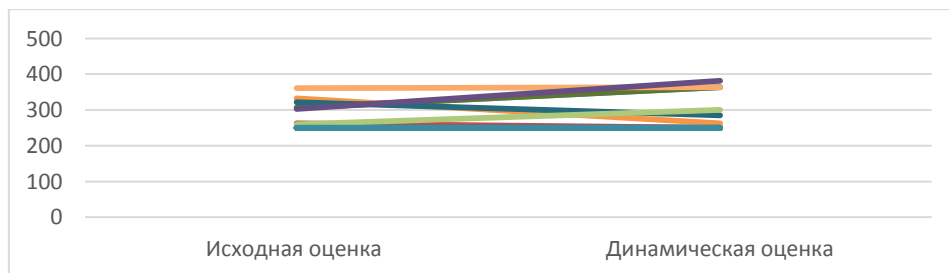


Рисунок 3 – Динамика уровня развития по шкале Developmental Profile 3 в проспективной группе

Несмотря на сохранение задержки психомоторного развития по данным этой шкалы, практически все родители детей и мы (их лечащие врачи) в случае прекращения приступов и гипсаритмии отмечали существенные позитивные сдвиги в развитии.

Поэтому нами была проведена дополнительная оценка динамики психомоторного развития по следующим критериям:

1. Прекращение регресса психомоторных навыков.
2. Приобретение новых навыков: улучшение социально-эмоциональной сферы, а именно появление проявлений ранее утраченных эмоций, узнавание людей, реакция на обращенную речь, приобретение новых моторных навыков, приобретение новых речевых навыков.

Среди 16/23 детей с полным прекращением ИС и гипсаритмии на ЭЭГ ни у одного ребенка не зафиксировано продолжение регресса психомоторных навыков, у 16/16 (100%) детей отмечалось появление новых эмоций и/или возвращение ранее утраченных эмоций, у 13/16 (81%) улучшилась речевая функция, у 8/16 (50%) появились новые моторные навыки: дети стали захватывать игрушки, переворачиваться.

Мы проанализировали прирост в социально-эмоциональном развитии в группе детей, ответивших на терапию (n=16) (рисунок 4).

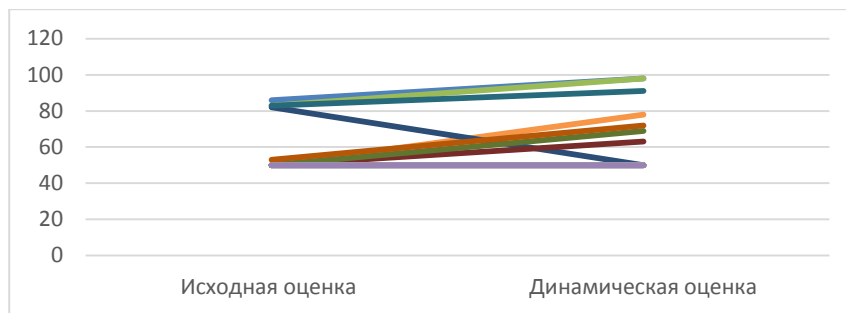


Рисунок 4 – Динамика уровня социально-эмоционального развития по шкале Developmental Profile 3 в проспективной группе среди детей, ответивших на терапию (n=16)

Таким образом, гормональная терапия имела позитивное влияние на психическое развитие детей.

Переносимость предложенной схемы гормональной терапии

Нами были проанализированы побочные эффекты гормональной терапии и их частота возникновения в проспективной группе пациентов (табл. 4).

Таблица 4 – Характер и частота побочных эффектов гормональной терапии в проспективной группе (n=22)

Побочный эффект	Частота встречаемости	Процент встречаемости
Лейкоцитоз	23/23	100%
Беспокойство	8/23	34,8%
Раздражительность, частый плач	8/23	34,8%
Патологическая прибавка веса	8/23	34,8%
Кушингоидные черты	6/23	26%

Продолжение таблицы 4

Снижение аппетита	1/23	4,34%
Снижение веса	1/23	4,34%
Задержка стула	1/23	4,34%
Кандидоз полости рта	2/23	8,68%
Рвота	1/23	4,34%

Патологической прибавкой массы тела считалось увеличение массы тела более чем на 3 центнера через 6 мес. от начала гормональной терапии, что составляло более 5 кг за 6 месяцев.

Из табл.9 следует, что наиболее часто мы фиксировали выраженное беспокойство ребенка, повышенную возбудимость, частый плач, набор массы тела. Ни у одного ребенка, получавшего пульс-терапию метилпреднизолоном, не было зафиксировано тяжелых побочных явлений, а также не было случаев отмены гормональной терапии в связи с плохой переносимостью. Все побочные эффекты были легкой и средней степени тяжести и проходили после завершения курса лечения. Всем пациентам через 3 месяца от момента старта гормональной терапии были проведены оценка ЭКГ, клинического анализа крови с развернутой лейкоцитарной формулой, оценка показателей общего белка, АЛТ, АСТ, креатинина, мочевины, щелочной фосфатазы. Значимых изменений получено не было. Обращает на себя внимание развитие лейкоцитоза максимально до 15 тыс. у всех детей, получавших гормональную терапию (без сдвига лейкоцитарной формулы и катаральных явлений). Уровень лейкоцитов пришел в норму самостоятельно на фоне снижения дозы гормонов через 6 мес. от начала гормональной терапии. Наблюдаемые нами побочные эффекты не требовали дополнительной терапии. Дополнительно надо отметить, что родителями всех пациентов была заранее проведена беседа о возможных побочных эффектах. Был сделан акцент на вероятном увеличении массы тела, даны инструкции по рациональной диете.

Экономическая целесообразность предложенной схемы гормональной терапии

Стоимость лечения ребенка складывается из многих компонентов: стоимость препарата, затраты на текущую госпитализацию, затраты на последующие госпитализации, стоимость лечения возникших осложнений и др. Лечение натуральным АКТГ является достаточно дорогим методом лечения. Стандартный курс лечения натуральным АКТГ в США обходится около 150 тысяч долларов США. Нами рассчитана стоимость лечения нашей схемой из расчета веса ребенка 10 кг по ценам препарата в Москве. Рассчитанная нами стоимость терапии приведена в таблице 5.

Таблица 5 – Сравнительная стоимость лечения ИС различными препаратами

Препарат	АКТГ	Тетракозактид	Метилпреднизолон	Вигабатрин
Стоимость курса в рублях	9 373 000	70 000	6 450	137 500

Данные, отраженные в табл. 5, показывают более низкую стоимость лечения с применением метилпреднизолона по сравнению с другими

рекомендованными методами. Следует отметить, что лечение по нашей схеме предполагает госпитализацию лишь на время гормональной пульс-терапии – 5 введений, таблетированная форма принимается дома. Плановые визиты к неврологу (эпилептологу) пациентами осуществляются 1 раз в 6 мес. Терапия тетракозактидом предполагает госпитализацию не менее 20 дней (20 введений).

Мы также оценили предложенный нами метод лечения по специальной методике, предложенной Министерством здравоохранения РФ (табл. 10) [Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 июля 2015 г. N 433н // Гарант].

Таблица 6 – Методика экономической оценки метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

1	2	3
Количественная оценка	Результат оценки	Оценка в баллах
Уменьшение затрат на 40% и более	Применение метода приводит к существенному снижению объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи 1 пациенту	3
Уменьшение затрат на 15% – 39%	Применение метода приводит к среднему снижению объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи 1 пациенту	2
Уменьшение затрат на 1% – 14%	Применение метода приводит к незначительному снижению объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи 1 пациенту	1
Нет уменьшения или увеличения затрат (0%)	Применение метода не требует увеличения объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи 1 пациенту	0
Увеличение затрат на 1% – 10%	Применение метода приводит к увеличению объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи 1 пациенту	- 1
Увеличение затрат на 10% и более	Применение метода приводит к существенному увеличению объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи 1 пациенту	- 2

Методика экономической оценки метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (при наличии метода сравнения):

1. В столбце 1 указывается процент уменьшения или увеличения финансовых затрат на оказание медицинской помощи 1 пациенту при применении апробируемого метода по отношению к методу сравнения.

2. Количественное изменение затрат качественно оценивается в столбце 2.

3. Оценка от -2 до 3 баллов выставляется в соответствии с указанными в столбцах 1 и 2 результатами.

В нашем случае количественная оценка будет следующей (табл. 7):

Таблица 7 – Результат количественной оценки

Количественная оценка	Результат оценки	Оценка в баллах
Уменьшение затрат на 40% и более	Применение метода приводит к существенному снижению объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи 1 пациенту	3

Таким образом, как видно из таблицы 7, предложенный нами метод обладает наибольшей экономической выгодой. Следует учитывать величину косвенных затрат на лечение ребенка: выплата пенсий по инвалидности, производственные потери и оплата листов нетрудоспособности для лиц, ухаживающих за больным ребенком. Наличие эффективной, а главное, доступной схемы лечения будет достоверно снижать данные затраты.

Таким образом, предложенная нами схема гормональной пульс-терапии является более экономически выгодной в связи с более низкой стоимостью самого препарат, снижением продолжительности госпитализации, уменьшением числа обращений к врачу-неврологу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно полученным данным, применение АЭТ мало эффективно в лечении детей с ИС не ассоциированными с ТС. Препаратами первой линии для лечения детей с ИС должны быть кортикостероиды, что согласуется с общемировыми стандартами.

Нашей работе доказана хорошая эффективность, переносимость и экономическая целесообразность, разработанной нами схемы.

ВЫВОДЫ

1. Эффективность антиэпилептической терапии у детей с ИС, не ассоциированными с ТС достаточно низкая. Наиболее эффективным АЭП у детей с ИС, ассоциированными с ТС, является вигабатрин (70,2%).

2. По данным ретроспективного анализа, эффективность терапии ИС по нашей схеме с применением метилпреднизолона сравнима (20/38 или 52,6%) с эффективностью тетракозактида (26/46 или 56,5%) ($\chi^2=5,8337$, $p = 0,2119$)

3. В проспективной группе схема лечения ИС метилпреднизолоном достаточно эффективна – у 16/23 (69,5%) ($\chi^2=13,652$, $p=0,0011$).

4. Наиболее частым побочным эффектом терапии были: выраженное беспокойство ребенка, повышенная возбудимость, частый плач, набор массы тела. Ни у одного ребенка, получавшего пульс-терапию метилпреднизолоном, не было зафиксировано тяжелых побочных явлений, а также не было случаев отмены гормональной терапии в связи с плохой переносимостью. Все побочные эффекты были легкой и средней степени тяжести и проходили после завершения курса лечения.

5. При отслеживании катамнеза пациентов нами установлено, что разработанная нами схема лечения продемонстрировала низкий уровень рецидивов через 6 месяцев – 12,5% (n=2/16) ($\chi^2=0,5$, p=0,4795).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем детям с задержкой психомоторного развития или с возникшим регрессом в эмоциональной сфере и моторных навыков показано проведение МРТ головного мозга, ЭЭГ сна, несмотря на отсутствие изменений рутинной ЭЭГ. Всем детям ИС необходимо проводить контроль электроэнцефалограммы сна на фоне гормональной терапии не реже чем 1 раз в 6 месяцев.

2. Детям с ИС, гипсаритмией на ЭЭГ при отсутствии известной этиологии заболевания показано проведение молекулярно-генетического исследования: панель «наследственные эпилепсии» или клинический экзом, при отсутствии клинически значимых мутаций показано секвенирование генома, при наличии множественных стигм дисэмбриогенеза или пороков развития других органов и систем при условии нормального кариотипа, первым методом генетического обследования является хромосомный микроматричный анализ.

3. У детей с инфантильными спазмами возможно проведение комбинированной терапии вигабатрином с кортикостероидными препаратами. Однако терапией первой линии у детей с ИС, не ассоциированными с ТС, должны быть кортикостероидные препараты (при отсутствии противопоказаний); первой линией терапии у детей с ИС, ассоциированными с ТС, - вигабатрин; при его неэффективности или невозможности применения – кортикостероидные препараты.

4. Рекомендованная схема лечения инфантильных спазмов: метилпреднизолон по схеме: 30 мг/кг – 3 дня, затем 20 мг/кг – 1 день, затем 10 мг/кг – 1 день, с последующим переходом на пероральный прием препарата в дозе 2 мг/кг/сут в течение одной недели, затем в дозе 1,5 мг/кг/сут в течение трех месяцев и далее с еженедельным уменьшением дозы на 4 мг каждую последующую неделю до отмены препарата. Продолжительность терапии составляет в среднем 6 мес. Предложенная нами схема лечения может быть использована как альтернатива не зарегистрированным в РФ АКТГ и синактену-депо.

5. Клинический анализ крови и мочи, ЭКГ проводится до начала гормональной терапии, затем 1 раз в 3 месяца до полной отмены гормональной терапии.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективными направлениями, направленными на улучшения качества оказания медицинской помощи у детей с ИС, являются более долгосрочная оценка результатов лечения, оценка эффективности и переносимости иных схем кортикостероидной терапии с применением гидрокортизона. Возможность внедрения схемы лечения с применением пульс-терапии метилпреднизолона с последующим переходом на пероральный прием гидрокортизона.

Оценка психомоторного и речевого развития детей с ИС в зависимости от этиологии заболевания и сроков прекращения ИС и подавления гипсаритмии.

Разработка алгоритмов отмены антиэпилептической терапии на фоне успешной кортикостероидной терапии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Охапкина Т.Г. Гормональная терапия синдрома Веста / Е. Д. Белоусова, И.В. Шулякова, Т. Г. Охапкина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2016. – № 116 (9-2). – С. 61-66.
2. Охапкина Т.Г. Лечение эпилепсии при туберозном склерозе / Е. Д. Белоусова, М. Ю. Дорофеева, Т. Г. Охапкина // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.** – 2016. – Т. 8, № 2. – С. 37-42
3. Охапкина, Т. Г. Современные представления о синдроме Веста / Т. Г. Охапкина, З. К. Горчханова, И. В. Шулякова [и др.] // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.** – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 74-90
4. Охапкина Т.Г. Ретроспективный анализ эффективности гормональной терапии инфантильных спазмов / Е. Д. Белоусова, Т. Г. Охапкина, И. В. Шулякова [и др.] // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** – 2017. – Т. 62, № 4. – С. 193.
5. Охапкина, Т. Г. Спектр и эффективность назначаемых антиэпилептических препаратов в группе российских пациентов с инфантильными спазмами / Т. Г. Охапкина, И. В. Шулякова, Е. С. Ильина [и др.] // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.** – 2018. – Т. 10, № 2. – С. 51-58.
6. Патент № 2648957 Российская Федерация. Способ лечения эпилептических спазмов / **Т. Г. Охапкина**, И. В. Шулякова, Е. Д. Белоусова; заяв. № 2017112436 от 12.04.2017; опубл. 28.03.2018; Бюл. № 10.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ-аденокортикотропный гормон

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АЭП – антиэпилептические препараты

АЭТ- антиэпилептическая терапия

ИС- инфантильные спазмы

МРТ- магнитно-резонансная томография

РФ- Российская Федерация

ТС- туберозный склероз

УЗИ- ультразвуковое исследование

ЭЭГ – электроэнцефалография

DP-3- шкала когнитивных и моторных функций Developmental Profile 3

NORD - национальная организация редких заболеваний