

На правах рукописи

Григорьева Антонина Васильевна

ЭПИЛЕПСИЯ ПРИ ТУБЕРОЗНОМ СКЛЕРОЗЕ

3.1.24. Неврология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2022 г.

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. 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;

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, профессор

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « _____ » _____ 2022 года 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 « _____ » _____ 2022 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор

Боголепова Анна Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования.

Туберозный склероз (ТС) – генетически детерминированное заболевание, вызванное мутациями в гене *TSC1* и *TSC2* с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся полисистемным поражением, для которого характерно образование доброкачественных опухолей во всех органах и тканях. Частота в популяции составляет 1:10 000 (у новорожденных – 1:6000) (Curatolo P. et al., 2006).

Поражение нервной системы доминирует в клинической картине ТС, а эпилепсия диагностируется у 80–92% больных (Joseph I. et al., 2015). Эпилептические приступы при ТС чаще начинаются в первые месяцы жизни, фокальные пароксизмы предшествуют, сочетаются или эволюционируют в инфантильные спазмы (ИС), являясь наиболее распространённым вариантом (Riikonen, R. et al., 2009); манифестируя на первом году жизни (Curatolo P. et al., 2018). В большинстве случаев ИС трансформируются в структурную фокальную эпилепсию. Тем не менее многие аспекты клинического течения эпилепсии у детей недостаточно изучены. Предполагается, что эпилепсия при ТС определяет прогноз заболевания, при котором чаще встречается умственная отсталость, нарушения поведения, изменения в цикле «сон – бодрствование», чем у пациентов без эпилепсии (Chu-Shore, C. et al., 2010). Резистентные эпилептические приступы являются одной из главных причин нарушений интеллекта и поведения у детей. К факторам резистентности относятся: дебют на первом году жизни, наличие нескольких типов приступов, высокая частота приступов, изменение характера приступов с течением заболевания. Возможно, что ранняя терапия приступов и эпилептиформных изменений на ЭЭГ (типичная/атипичная гипсаритмия) предотвращает развитие ИС, сохраняя нормальное психоречевое развитие ребенка (Camposano, S et al., 2008).

В настоящее время существуют различные точки зрения по поводу эффективности лечения эпилепсии при ТС. А. Jeong et al., (2017) считают, что эпилепсия при ТС поддается лечению не хуже, чем эпилепсия иной этиологии; I. Overwater et al., (2015), упоминают более высокий уровень резистентности ТС. Необходимы дальнейшие исследования ТС для уточнения характера медикаментозных вмешательств, их эффективности и переносимости, а также исходов терапии. Дискутабельным является несколько неясных позиций – возможность предотвращения развития эпилептических приступов, долгосрочная эффективность и переносимость ингибиторов m-TOR (в частности эверолимуса) в лечении эпилепсии, ассоциированной с ТС.

Актуальным представляется получение новых данных по клиническому течению и лечению ТС, что позволит сформировать комплексные рекомендации по диагностике и ведению, а также улучшить прогноз и качество жизни пациентов с эпилепсией, обусловленной ТС.

Цель исследования:

Комплексная неврологическая разработка протокола диспансерного наблюдения и ведения пациентов с эпилепсией при ТС на основании изучения структуры и особенностей ее течения, а также оценка эффективности антиэпилептической терапии.

Задачи исследования:

- 1) Определить структуру (частоту и спектр эпилептических приступов); течения эпилепсии; зависимость характера течения от мутаций в генах туберина и гамартина при ТС пациентов.
- 2) Оценить по нейропсихиатрической шкале TAND нейропсихиатрические расстройства, ассоциированные с ТС у детей.
- 3) Сравнить эффективность и переносимость различных АЭП и их комбинаций в лечении эпилепсии при ТС при фармакорезистентных вариантах течения.
- 4) Определить эффективность и целесообразность превентивного лечения эпилепсии при ТС.
- 5) Оценить результаты долгосрочной терапии эпилепсии ингибитором m-TOR (эверолимусом) при ТС.

Научная новизна исследования

Полученные результаты диссертационной работы сопоставимы с ранее опубликованными данными (Cusmai R. et al., 2011; Zhang B. et al., 2013; Curatolo P. et al., 2015; Jeong A. et al., 2017; Franz D. et al., 2018). Определенной научной новизной характеризуются полученные на достаточно большом для орфанного заболевания (ТС) числе пациентов, новые данные по следующим положениям:

установлено, что мутация в гене *TSC2* оказывает более тяжелое течение заболевания: синдром СДВГ- у 32% ($p=0,03$); проявление синдрома Веста - 30,9%; с преимущественным поражением органов зрения - 27,7%, поражение ЖКТ - 10,6%;

доказана эффективность назначения вигабатрина при фокальных приступах и ИС у пациентов с ТС (83,4% и 66,6%) соответственно;

выявлена эффективность превентивного лечения эпилепсии при ТС ($p<0,001$) у детей; установлена долгосрочная переносимость и эффективность ингибитора m-TOR (эверолимуса) в лечении эпилепсии, ассоциированной с ТС. Получено полное купирование эпилептических приступов - 14,1%; процент респондеров - 27,3%.

Теоретическая и практическая значимость

Внедрена в клиническую практику превентивная терапия эпилепсии у пациентов с ТС. Доказана ее статистически достоверная эффективность в отношении предотвращения развития эпилепсии и развития интеллектуальных нарушений у детей. Единственным препаратом, способствующим предотвращению развитию эпилепсии и в дальнейшем задержки интеллектуального развития - вигабатрин $p<0,001$ ($\chi^2 =15,000$). Превентивное лечение снижает риск возникновения психоречевого развития (35,3%) ДИ: 22,2% – 50,5%, в отличие от группы стандартного лечения (83,3%) ДИ: 69,3% – 92,3%, $p<0,001$.

Установлено, что антиэпилептическая терапия (АЭТ) демонстрирует низкую эффективность лечения фокальной эпилепсии и ИС зарегистрированными АЭП при стартовой монотерапии.

Эффективность вигабатрина (прекращение приступов) составляет 83,4% и 66,6% соответственно.

Продемонстрирована эффективность и безопасность долгосрочного применения ингибитора m-TOR (эверолимуса) при фармакорезистентном течении эпилепсии. Процент респондеров в общей группе составил 27,3%.

Разработана тактика диспансерного наблюдения и дальнейшего ведения пациентов.

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. По данным регистра пациентов с ТС (НИКИ Педиатрии в течение 5 лет), эпилепсия является самым частым неврологическим симптомом ТС, проявляясь у 83,2% пациентов. Пик дебюта как фокальных, так и ИС варьировал в периоде от 2-х до 6 месяцев жизни. Процент структурной фокальной эпилепсии зафиксирован у 85,8%. У 28,4% пациентов отмечался синдром Веста. У 18,9% из них синдрому Веста предшествовали фокальные приступы. У 52,7% синдром Веста эволюционировал в фокальную эпилепсию, 2,7% - в синдром Леннокса-Гасто. Фармакорезистентность отмечалась у 31,8%.

Умственная отсталость выявлена у 27,4% пациентов с эпилепсией и ни у одного пациента без эпилепсии (значимость различия в частоте встречаемости ($p <0,0001$)).

Половина детей с синдромом Веста имела умственную отсталость 52,7%, в то время как пациенты, страдавшие фокальной эпилепсией, но не имевшие в анамнезе синдрома Веста ($n=224$), имели умственную отсталость в одной трети всех случаев 37,9% ($p=0,0297$). Дети, перенесшие синдром Веста, в дальнейшем чаще становились инвалидами – 79,8%, чем дети с фокальной эпилепсией – 50,9% ($p<0,001$).

Мутация в гене *TSC2* оказывает более тяжелое течение заболевания: с развитием синдрома СДВГ- 32% ($p=0,03$); с проявлением синдрома Веста - 30,9%; с преимущественным поражением органов зрения - 27,7%, поражением ЖКТ - 10,6%;

2. При проведении оценки нейропсихиатрических функций (шкала TAND) выявлены

высокие риски возникновения психоневрологических расстройств: перепады настроения – 68,2%, тревожность – 61,7% и гиперактивность – 52,6%, расстройство аутистического спектра (РАС) – 34,4% пациентов, СДВГ – 22,7%, тревожное расстройство – 14,9%, депрессивное расстройство – 9,7% пациентов.

3. Эффективность вигабатрина составляет 83,4% и 66,6% при фокальных приступах и инфантильных спазмах соответственно.

4. Доказана эффективность превентивного лечения эпилепсии вигабатрином, предотвращающим развитие эпилепсии и нарушения интеллектуального развития, $p < 0,001$ ($\chi^2=15,000$); снижая риск возникновения психоречевого развития (35,3%) ДИ: 22,2% – 50,5%, в отличие от группы стандартного лечения (83,3%) ДИ: 69,3% – 92,3%, $p < 0,001$.

5. Целесообразно длительное применение ингибитора m-TOR (эверолимуса) при фармакорезистентной эпилепсии, ассоциированной с ТС. При назначении препарата в связи с наличием опухолей головного мозга или почек, выявлен дополнительный эффект в отношении эпилепсии у пациентов ТС. Полное купирование приступов отмечалось у 14,1%.

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

Апробация работы

Диссертация апробирована на апробирована на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики имени академика Л.О.Бадаляна Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В составе сотрудников кафедры, врачей психоневрологического отделения -1, психоневрологического отделения -2 Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, психоневрологического отделения -2, отделения медицинской генетики ОСП Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО, протокол №8/21-22 от "14" апреля 2022 г.

Полученные результаты представлены в виде тезисов и научных докладов на VII Балтийском конгрессе по детской неврологии с международным участием (Санкт –Петербург, 2018); XVII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2018); XIII европейском конгрессе по эпилептологии в г. Вена 2018г., на Российской конференции с международным участием "Инновации в эпилептологии IX+" (Москва, 2018); XIV Ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество» (Москва, 2019);

Работа выполнена в отделе психоневрологии и эпилептологии (руководитель отдела – д.м.н., профессор Белоусова Е.Д.) ОСП Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России (директор – д.м.н., профессор Д.А. Морозов).

Личный вклад автора

Автором проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. Проведен анализ, обработка архивных данных историй болезни пациентов, ранее проходивших обследование и лечение в ОСП Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Осуществлялось наблюдение за пациентами во время консультаций, повторных госпитализаций и путем телефонных бесед с родителями пациентов ретроспективной группы. Самостоятельно выполнены: клиническое обследование, оценка неврологического статуса и тестирование когнитивных навыков пациентов с использованием шкалы TAND. Автором проведен подбор АЭТ для пациентов проспективной группы и части пациентов ретроспективной группы; катamnестическое наблюдение за пациентами.

Сформулированы цель и задачи исследования. Разработан дизайн исследования.

Проведены отбор, обследование пациентов, включенных в проспективную группу. Проведены анализ, статистическая обработка полученных данных с учетом их клинической и научной значимости. 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 эпилепсии у детей с ТС, в диссертационной работе предложена схема лечения превентивного лечения эпилепсии у пациентов с ТС. Исследование заключалось в разработке и внедрении в неврологическую практику схемы лечения эпилепсии ассоциированной с ТС. 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, 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 опубликованы три печатные работы рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа выполнена на 118 листах. Включает в себя список сокращений, оглавление, введение, обзор литературы, полученные результаты, выводы, практические рекомендации. Содержит 30 таблиц, 25 рисунков. Список литературы содержит 106 источников в том числе 16 отечественных и 90 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методология и методы исследования. Данное исследование было проспективно-ретроспективным.

Предмет исследования - ретроспективно проводилась оценка клинических проявлений и нейропсихотрических нарушений у пациентов с ТС; оценка особенностей течения эпилепсии, зависимость от мутации в генах туберина и гамартина, оценка терапии эпилепсии; эффективность терапии ингибитором m-TOR (эверолимусом); проспективно оценивалась эффективность превентивной терапии эпилепсии.

Объект исследования- дети с ТС.

Всего в исследование было включено 447 пациентов из регистра ТС в возрасте от 3 до 42 лет. Для выполнения задач исследования были сформированы две группы исследования: ретроспективная (n=447) и проспективная (n=64).

Критерии включения:

1. Несомненный диагноз ТС;
2. Наличие эпилепсии.

Критерии исключения:

1. Возможный диагноз ТС;
2. Отсутствие комплаентности у родителей пациентов.

Ретроспективная группа составила 447 пациентов в возрасте от 3 до 42 лет, среди них мужчин – 225/447 (50,3%), женщин – 222/447 (49,7%).

Проспективная группа. Группа включала 64 пациента. Проспективно 34 пациента с подтвержденным диагнозом ТС в возрасте от 0 до 24 месяцев. Мальчиков – 23 (67,6% ДИ: 52,5% – 80,3%), девочек – 11 (32,4% ДИ: 19,7% – 47,5%). Средний возраст дебюта эпилепсии составлял 10,17 месяцев (p<0,001). Проспективная группа сравнения включала 30 пациентов. Средний возраст дебюта эпилепсии - 4,88 месяцев.

Ретроспективная часть исследования посвящена клиническим проявлениям ТС и клинико-генетическим корреляциям, характеристики эпилепсии (n=447); психиатрическим и

поведенческим нарушениям у пациентов с ТС (n=154) по шкале TAND (сокращ. от англ. TSC-Associated-Neuropsychiatric-Disorders). Проведен анализ эффективности АЭП в лечении ИС и фокальной эпилепсии с пациентов с ТС (n=134); анализ эффективности и переносимости лечения фармакорезистентной эпилепсии препаратом m-TOR ингибитором эверолимусом (n=128);

Ретроспективный анализ клинических проявлений и эффективности лечения проводился по историям болезни детей, наблюдавшихся и проходивших обследование и лечение на базе отдела психоневрологии и эпилептологии ОСП Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии имени академика Ю.Е.Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России.

Перспективная часть исследования запланирована с целью определения эффективности превентивной терапии эпилепсии, ассоциированной с ТС (n=34), в том числе сравнение с группой не получавшая превентивное лечение (n=30).

Поводом для обращения к врачу служили рабдомиомы сердца, выявленные внутриутробно, наличие гипопигментных пятен сразу после рождения или их подтверждений генетическим анализом (метод Сэнгера). Включенные в исследования пациенты подвергались тщательному клиническому мониторингу с помощью видео-ЭЭГ-исследования (ВЭЭГ). Назначение АЭТ проводилось сразу после выявления эпилептиформной активности на ВЭЭГ после подписания информированного согласия родителей. Выбор АЭП для превентивной терапии согласовывали с родителями пациента. В случае возникновения эпилептических приступов проводилась стандартная АЭТ эпилепсии. Минимальная продолжительность участия в исследовании составляла 24 месяца.

Для оценки эффективности превентивной терапии учитывались следующие критерии: факт развития или отсутствия эпилептических приступов; характер и тяжесть течения эпилепсии, достижение ремиссии; в дальнейшем формирование задержки психомоторного и психоречевого развития.

Пациентам проспективной группы для оценки задержки психоречевого и психомоторного развития проводилось динамическое исследование по шкале CAT/CLAMS (от англ. The Clinical Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale), которая в настоящее время применяется в США. Методика является унифицированным и упрощенным вариантом стандартной шкалы Гриффитса, в большей мере, используемой в европейских странах. Шкала была разработана коллегами (Университет Джонса Хопкинса, США) и переведена на русский язык с официального разрешения авторов профессором Е.Кешишян. Данная методика позволяет дифференцированно оценить макромоторику, формирование навыков решения (CAT) и речевых задач (CLAMS) у пациентов с ТС. Коэффициент высчитывается по трем описанным выше параметрам, при этом если коэффициент больше 75% – ребенок имеет нормальное развитие; равен или менее 75% – определяется отставание ребенка. Оценка психомоторного и психоречевого развития проводилась в 24 месяца.

Статистическая оценка выполнялась с использованием программ Microsoft Excel, SPSS Statistics 21. Для определения к какой выборке относится группа, использовали метод Колмогорова-Смирнова. Данная выборка не относится к нормальному распределению. Количественные показатели представляли в виде медианы (Me), а стандартное отклонение с помощью значений 25% – 90% квантилей. Статистическое сравнение полученных данных проводили, применяя непараметрические методы. Статистический анализ межгрупповых различий проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни. Для сравнения эффективности проспективной терапии применяли тест МакНемара.

Клинические проявления и клиничко-генетические корреляции ТС

В регистре пациентов с ТС на конец 2020 года были включены истории болезни у 447 пациентов в возрасте от 3 до 42 лет, среди них мужчин – 225/447 (50,3%), женщин – 222/447 (49,7%). При распределении пациентов по возрастным группам преобладающее количество пациентов отмечалось в возрастном диапазоне 18 лет и старше – 245/447(54,8%).

Таблица 1 – Распределение пациентов по возрастным группам (n=447)

Возраст	Число пациентов (абс.)	Число пациентов (%)
От 3-6 лет	12	2,7
От 7-17 лет	190	42,5
18 лет и >	245	54,8
Всего пациентов	447	100

Таблица 2 – Частота отдельных симптомов ТС по данным Регистра (n=447)

Симптом	Количество пациентов с симптомом	Процент (%) от общего числа пациентов
Эпилепсия	372/447	83,2%
Интеллектуальные нарушения, в том числе умственная отсталость, нарушение речи	165/418*	36,6%
РАС	43/447	9,6%
Нарушения поведения	57/447	12,8%
Туберы	87/447	19,5%
Субэпендимальные узлы	122/447	27,3%
СЭГА	52/447	11,6%
Гидроцефалия в результате СЭГА	5/52	9,6% от общего числа пациентов с СЭГА
Гипопигментные пятна	291/447	65,1%
Ангиофибромы лица	112/447	25,1%
Фиброзные бляшки	97/447	21,7%
Участки «шагреновой кожи»	63/447	14,1%
Фибромы ногтей	11/447	2,5%
Рабдомиомы сердца	181/447	40,5%
Нарушения ритма сердца	19/181	10,5% от общего числа пациентов с рабдомиомами
АМЛ (Ангиомиолипома)	182/447 Мальчики n = 88 Девочки n = 94	40,7%
Более 1 АМЛ	68/447	15,2%
Увеличение размеров АМЛ в динамике	16/182	8,8% от общего числа пациентов с АМЛ
Поликистоз почек	146/447	32,7%
Карцинома почки	1/447	0,22%
Хроническая почечная недостаточность	4/182	2,2% от общего числа пациентов с АМЛ
Повышение артериального давления	3/182	1,6% от общего числа пациентов с АМЛ
Гамартома сетчатки	94/447	21,01%
Гамартома поджелудочной железы	2/447	0,4%
Гамартома печени	38/447	8,5%

Методом таргетного секвенирования было обследовано 168/447 (37,6%) пациентов. Мутации в гене *TSC1* обнаружены у 45 (26,8%) пациентов, в гене *TSC2* - у 94/168 (55,9%) пациентов. Мутации в гене *TSC1* и *TSC2* не обнаружено у 29 пациентов (17,3%).

Основные клинические проявления и их частота в зависимости от генетических данных приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Клинико-генетические корреляции по данным регистра пациентов с ТС (n=139)

Клинический симптом	Число пациентов n (%)		P
	ген <i>TSC1</i> n = 45	Ген <i>TSC2</i> n = 94	
Эпилепсия	35/45 (77,8%)	71/94 (75,5%)	0,8340
Синдром Веста	8/35 (22,9%)	22/71 (30,9%)	0,4931
Резистентность эпилепсии*	11/35 (31,4%)	18/71 (25,4%)	0,9999
Задержка психоречевого развития/умственная отсталость	14/45 (31,1%)	31/94 (32,9%)	0,8493
Расстройства аутистического спектра	8/45 (17,8%)	9/94 (9,8%)	0,1773
СЭГА	12/45 (26,7%)	11/94 (11,7%)	0,0487
Туберы	11/45 (24,4%)	19/94 (20,2%)	0,6603
Кожные проявления (гипопигментные пятна)	27/45 (60%)	39/94 (41,5%)	0,0472
Рабдомиомы сердца	27/45 (60%)	48/94 (51,1%)	0,3660
Поражение почек (АМЛ)	24/45 (53,3%)	44/94 (46,8%)	0,5867
Поражение ЖКТ	4/45 (8,9%)	10/94 (10,6%)	>0,9999
Поражения органов зрения	10/45 (22,2%)	26/94 (27,7%)	0,5412

Примечание – * резистентность эпилепсии или лекарственно-устойчивая эпилепсия, согласно предложенной Международной противоэпилептической Лиги (ILAE) по терапевтическим стратегиям в 2009 году, характеризуется отсутствием эффективности как в моно так и в дуотерапии.

Отмечалась тенденция к увеличению числа пациентов с поражением органов зрения (27,7% в гене *TSC2*), поражением ЖКТ (10,6%), синдромом Веста с мутациями в гене *TSC2* 30,9%.

Психиатрические и поведенческие нарушения у детей с эпилепсией, ассоциированной с ТС

Оценка проводилась по шкале TAND (от англ. TSC-Associated-Neuropsychiatric Disorders – нейропсихиатрические расстройства, ассоциированные с ТС). TAND – это общий термин, организованный группой экспертов по нейропсихиатрии на Международной конференции по туберозному склерозу в 2012 году. TAND включает несколько уровней нарушений: поведения, психиатрических расстройств, интеллектуальных диссонанс, академический уровень (с акцентом на письмо, чтение, математику) и нейропсихологический уровень (нарушение в поддержания внимания, одновременное выполнение 2-х задач, зрительно пространственные задачи, гибкое мышление, дезориентация, нарушения памяти). В исследование по шкале TAND включено 154 пациента.

Корреляция генотипа с нейропсихиатрическими проявлениями ТС проанализирована у 97/154 (62,9%) пациентов. Мутации отсутствовали у 9/154 (5,8%). Молекулярно-генетическое обследование не было проведено у 48/154 (31,2%). Корреляции по генотипу показали более высокую частоту у пациентов с выявленной мутацией в гене *TSC2*: аутоагрессии – 34,7%, приступа гнева – 38,8%, гиперактивности – 51,4%, задержки речевого развития – 72,2%, расстройств аутистического спектра – 29,2%, академических трудностей и нейропсихологических нарушений. Отмечалась статистически значимая разница при

развитии СДВГ у пациентов с выявленной мутацией в гене *TSC2* ($p=0,03$). Корреляция генотипа с нейропсихиатрическими проявлениями ТС представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Корреляция генотипа с нейропсихиатрическими симптомами (по данным TAND) у пациентов с ТС ($n=97$)

Расстройство	<i>TSC1</i> $n=25(\%)$	<i>TSC2</i> $n=72(\%)$	P (критерий Фишера)
Тревожность	15 (60)	42 (58,3)	0,99
Депрессивное настроение	13 (52)	29 (40,3)	0,62
Перепады настроения	16 (64)	48 (66,6)	0,81
Приступы гнева	7 (28)	28 (38,8)	0,46
Аутоагрессия	6 (24)	25 (34,7)	0,45
Импульсивность	14 (56)	36 (50)	0,64
Гиперактивность	12 (48)	37 (51,4)	0,81
Нарушения сна	10 (40)	31 (43,1)	0,81
РАС	7 (28)	21 (29,2)	0,9
СДВГ	8 (32)	9 (12,5)	0,03
Тревожное расстройство	4 (16)	7 (9,7)	0,46
Депрессивное расстройство	0	7 (9,7)	0,18
Задержка речевого развития	13 (52)	52 (72,2)	0,08
IQ-исследование не проводили	21 (84)	62 (86,1)	-
Нормальные интеллектуальные способности ^{a*}	3/4 (75)	5/10 (50)	0,58
Легкие интеллектуальные нарушения	1/4 (25)	2/10 (20)	1,0
Умеренные интеллектуальные нарушения	0	2/10 (20)	-
Тяжелые интеллектуальные нарушения	0	1/10 (10)	-
Чтение*	7/13 (58,3)	17/48 (70,8)	0,47
Письмо*	7/13 (58,3)	19/47 (76)	0,44
Математика*	9/12 (69,2)	22/45 (81,5)	0,43
Поддержание внимания	15/2 (65,2)	36/13 (61)	0,80
Одновременное выполнение 2-х задач	15/2 (65,2)	34/13 (57,6)	0,62
Зрительно пространственные задачи	12/2 (52,2)	30/13 (50,8)	0,99
Гибкое мышление	11/2 (47,8)	33/17 (60)	0,45
Дезориентация	7/2 (30,4)	24/16 (42,9)	0,44
Нарушения памяти	9/2 (39,1)	25/15 (43,9)	0,80

Примечание – * пациенты, у которых выявлены проблемы с обучением, пациенты, у которых не применимы академические навыки. Процент рассчитан у пациентов, имеющих академический навык.

Анализ оценки и определения различных уровней психических расстройств TAND необходим для выявления риска возникновения определенных психоневрологических расстройств и тяжести фенотипа, а также для определения тактики и подбора специфического лечения.

Характеристика эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом

По данным регистра ТС эпилепсия отмечалась у 372/447 пациентов, что составило

83,2%. В Регистре зафиксировано 183/372 (49,2%) пациентов женского и 189/372 (50,8%) пациентов мужского пола с эпилепсией. Возраст дебюта эпилепсии приведен в табл. 5.

Таблица 5 – Возраст дебюта эпилепсии (n = 246/372)

Возраст дебюта эпилепсии (мес.)	Число пациентов (абс.)	Число пациентов (%)
0 – 1	17	6,9
2 – 6	109	44,3
7 – 12	56	22,8
13 – 24	26	10,6
После 24	38	15,4
Нет данных	126	33,9

У 17 пациентов эпилепсия началась в периоде новорожденности. Выявлен пик дебюта в возрасте от 2 до 6 месяцев – 109/372 (29,3%), однако риск развития эпилепсии сохранялся и после 2 лет – 38/372 (15,4%). Пик дебюта от 2-х до 6 месяцев был характерен как для фокальных приступов, так и для инфантильных спазмов (рис. 1.1–1.2). В то же время при фокальных приступах дебют эпилепсии отмечался и у пациентов старше 10 лет.

Рисунок 1.1 Процент пациентов с дебютом фокальных приступов в отдельных возрастных группах (n=91)

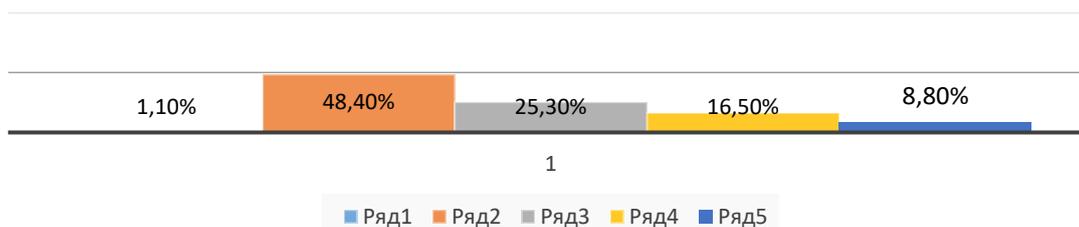
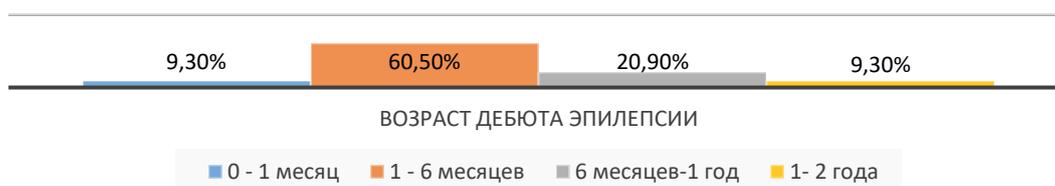


Рисунок 1.2 – Процент пациентов с дебютом эпилептических спазмов в отдельных возрастных группах (n=43)



Форма эпилепсии/эпилептический синдром

У 74/261 (28,4%) пациентов отмечался синдром Веста. У 14/74 (18,9%) из них синдрому Веста предшествовали фокальные приступы. У 2-х пациентов (2,7%) синдром Веста эволюционировал в синдром Леннокса-Гасто, у 39/74 (52,7%) – в фокальную эпилепсию. В итоге процент структурной фокальной эпилепсии оказался очень высоким – она была зафиксирована у 224/261 (85,8%) пациентов. У 83 (31,8%) пациентов зафиксирована фармакорезистентность. Данные по форме эпилепсии отсутствовали у 111/372 (29,8%) пациентов.

Связь умственной отсталости и расстройств аутистического спектра с эпилепсией

Умственная отсталость отмечалась у 102/372 (27,4%) пациентов с эпилепсией и ни у

одного пациента без эпилепсии (значимость различия в частоте встречаемости $p < 0,0001$). Половина детей с синдромом Веста имела умственную отсталость (39/74 или 52,7%), в то время как пациенты, страдавшие фокальной эпилепсией, но не имевшие в анамнезе синдрома Веста ($n=224$), имели умственную отсталость в одной трети всех случаев (85/224 или 37,9%) ($p=0,0297$). Расстройства аутистического спектра отмечались у 42/372 (11,3%) пациентов с эпилепсией и только у одного пациента из 75 без эпилепсии (1,3%) ($p=0,0044$).

Дети, перенесшие синдром Веста, в дальнейшем чаще становились инвалидами (59/74 или 79,8%), чем дети с фокальной эпилепсией (114/224 или 50,9%) ($p < 0,001$).

Дети, у которых эпилепсия начиналась до двух лет, чаще страдали умственной отсталостью по сравнению с теми, у кого эпилепсия начиналась после этого возраста (59/220 или 26,8% против 3/26 или 11,5% соответственно), $p=0,0997$, статистической достоверности в данной когорте не отмечалось.

Ретроспективный анализ эффективности антиэпилептических препаратов в лечении инфантильных спазмов и фокальной эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом

Анализ был проведен у 134 пациентов. В силу разных подходов к терапии пациенты были разделены на 2 группы: группа фокальной эпилепсии; группа с инфантильными спазмами. Оценка эффективности проводилась по медицинским документам (история болезни) согласно следующим параметрам: отсутствие приступов больше 1 года (ремиссия); отсутствие приступов в течение 6 месяцев; сокращение числа приступов на 50% и более; сокращение числа приступов менее чем на 50%; увеличение числа приступов.

Эти параметры последовательно анализировались при первой монотерапии и последующей комбинированной терапии (назначение второго и третьего АЭП).

В стартовой терапии фокальных приступов из АЭТ преобладало назначение препаратов VPL – 63/91 (69,3%), VGB – 6/91 (6,6%), РНВ – 9/91 (9,8%), СВЗ и ОХВ – по 3/91 (3,3%) соответственно. LEV назначался 5/91 (5,5%) пациентам, ТРМ и CLZ – по 1/91 (1,1%) (рисунок 2.1). Препарат VGB назначался по решению консилиума Федерального Центра, с подписанием информированного согласия родителей.

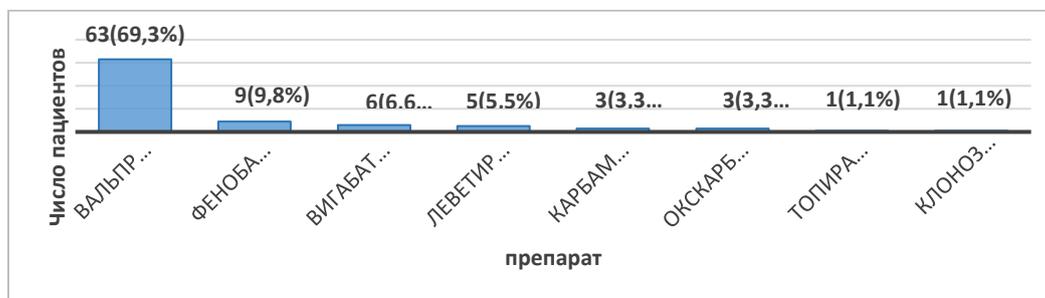


Рисунок 2.1 – Процент пациентов, получавших конкретный АЭП в рамках первой монотерапии для лечения фокальной эпилепсии при ТС ($n=91$)

В стартовой терапии ИС из АЭП преобладала также VPL – 30/43 (69,8%), VGB – 6/43 (13,9%), РНВ – 3/43 (6,9%), ОХВ – 2/43 (4,7%), СВЗ- и ТРМ – по одному пациенту (2,3%) соответственно. Графическое изображение АЭП в стартовой терапии приведено на рис. 2.2.

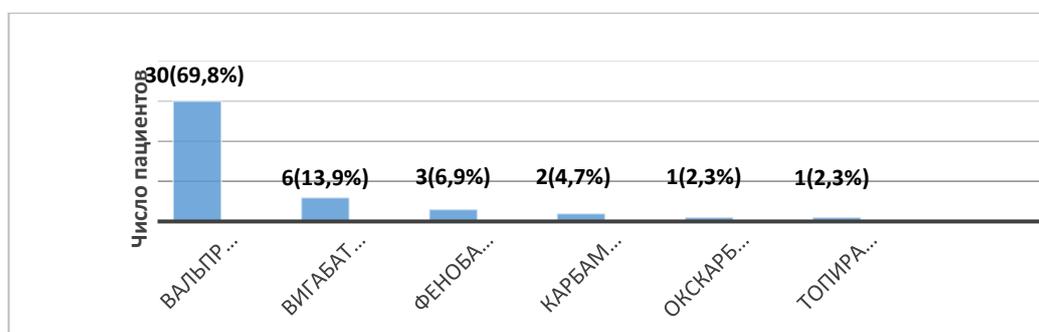


Рисунок 2.2 – Процент пациентов, получавших конкретный АЭП в рамках первой монотерапии для лечения инфантильных спазмов при ТС

Оценка эффективности АЭП в стартовой монотерапии пациентов с фокальной эпилепсией представлена в табл. 6.

Таблица 6 – Эффективность стартовой терапии АЭП у пациентов с фокальной эпилепсией, ассоциированной с ТС (n=91)

Препарат (минимальная – максимальная суточная доза)	Число пациентов на данном АЭП	Число пациентов с прекращением приступов		Число пациентов с сокращением приступов	
		6 мес. – 1 год	больше года	На 50% и более	Менее 50 %
Вальпроевая кислота (200–600 мг)	63	14 (22,2%)	11 (17,5%)	19(30,1%)	30 (47,7%)
Фенобарбитал (25– 50 мг)	9	1 (11,1%)	-	2(22,3%)	6 (66,6%)
Вигабатрин (50– 2500 мг)	6	5 (83,4%)	1 (20%)	1(16,6%)	
Леветирацетам (100–1000 мг)	5	1 (20%)	-		4 (80%)
Карбамазепин (200–400 мг) *	3	1 (33,4%)	-		1 (33,3%)
Окскарбазепин (600 мг) *	3	1 (33,4%)	-	1(33,3%)	
Топирамат (25–300 мг)	1	1	-		
Клонозепам (2 мг)	1	1	-		
Итого	91	25	12	23	41

Примечание – * увеличение числа приступов отмечалось у 2-х пациентов, получавших карбамазепин и окскарбазепин.

Прекращение приступов было достигнуто у 25/91 (27,5%), из них устойчивая ремиссия более 12 месяцев была достигнута у 12 пациентов. Наиболее эффективным препаратом при стартовой терапии был VGB, на нем прекращение приступов отмечалось у 5/6 (83,4%) пациентов. TPM был назначен единственному пациенту, у которого в монотерапии отмечалось прекращение приступов. При назначении VPL в стартовой терапии у 14/63 (22%) пациентов отмечалось прекращение приступов, сокращение приступов на 50 % – у 19/63 (30,1%). При госпитализации в стационар производилась коррекция терапии тем пациентам, у которых не было достигнуто прекращение приступов. Преобладающее большинство пациентов получали дуотерапию – 40/91 (43,3%). Если первый АЭП вызывал уменьшение приступов на 50% или менее, назначение второго препарата приводило к прекращению приступов у 12/91 (13,2%). Данный эффект достигался на комбинации препаратов (VPL+TPM) у 5/12(41,6%), с VGB –

3/12 (25%), с LEV – 2/12 (16,6%). Небольшой процент эффективности добавлялся на (LEV+VGB) – 1/12 (8,4%), с ОХВ – 1/12 (8,4%). Ремиссия более 12 месяцев была отмечена только у 6 пациентов.

У 26/91 (28,6%) пациентов потребовалось назначение третьего АЭП, что позволило добиться исчезновения приступов еще у 7/91 (7,7%). Эффективными были комбинации (VPL+TPM+LEV) у 3/7 (42,9%), (VPL+TPM+VGB) – у 1/7 (14,3%), (VPL+LEV+VGB) – у 1/7 (14,3%), (TPM+LEV+VIG) – у 1/7 (14,3%), (LTG+LEV+PER) – у 1/7 (14,3%). Ремиссия более 12 месяцев была зафиксирована только у одного пациента, получавшего комбинацию (VPL+TPM+VGB).

Графическое изображение процента прекращения приступов при первой монотерапии, при комбинированной терапии двумя и тремя препаратами приведено на рис. 2.3.

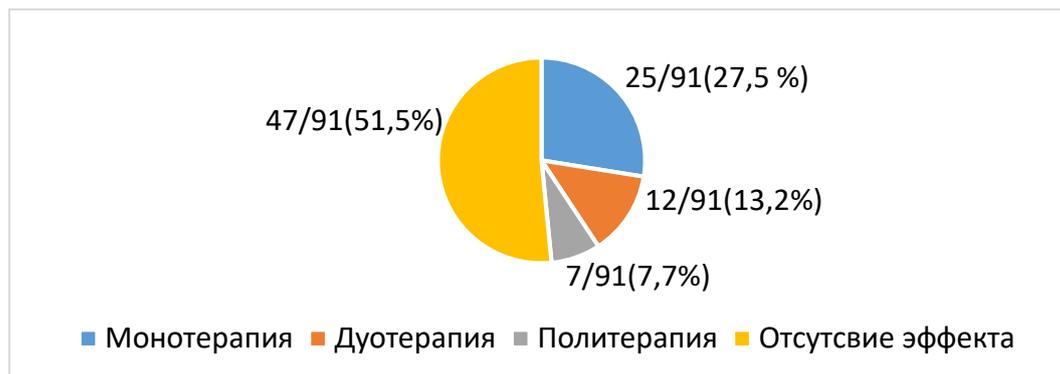


Рисунок 2.3 – Процент прекращения приступов при первой монотерапии, при комбинированной терапии двумя и тремя АЭП

В итоге добиться стойкой медикаментозной ремиссии в течение года и более удалось только у 19/91 пациентов (20,9%), у 12 на монотерапии АЭП, у 7 на комбинированной терапии. Оценка эффективности различных АЭП в стартовой терапии эпилептических спазмов приведена в табл. 3.6.

Прекращение приступов на VPL было достигнуто только в 6,6% случаев. Исключение составляет VGB, который дал прекращение приступов у 4-х из 6 (66,6%) пациентов. Ремиссия больше одного года была достигнута только при применении VGB у 3-х пациентов из 6, его применявших (50%).

Таблица 6.1 – Эффективность стартовой терапии АЭП у пациентов с эпилептическими спазмами, ассоциированными с ТС (n=43)

Препарат, (минимальная– максимальная суточная доза)	Число пациентов	Число пациентов с прекращением приступов (%)		Число пациентов с сокращением приступов на 50% и более (%)	Число пациентов с сокращением приступов менее 50% (%)
		6 мес. – 1 год	Ремиссия год		
Вальпроевая кислота (200–400 мг)	30	2 (6,6%)	-	8 (26,7%)	19(63,4%)
Вигабатрин (50–1500 мг)	6	4 (66,6%)	3 (50%)	1 (16,7%)	1(16,7%)
Фенобарбитал (25–50 мг)	3	0	0	1 (33,3%)	2(66,7%)
Карбамазепин (200–400 мг) и окскарбазепин	3*				1

Топирамат (50–200 мг)	1			1	
Итого	43	6	3	11	23
p (сравнение вигабатрина с суммой других препаратов)		0,002	0,002	0,512	0,065

Примечание – * увеличение числа спазмов отмечалось у одного пациента, получавшего ОХВ, у одного из 2-х пациентов, получавших СВЗ, и у одного пациента, получавшего VPL.

После коррекции терапии VBG был введен в терапию вторым препаратом у 26 пациентов, что позволило добиться прекращения приступов еще у 12/43 пациентов. У 4 из 12 пациентов, получавших VGB, ремиссия продолжалась более одного года. Бензодиазепины (CLZ, CLB) вторым препаратом были введены 2 пациентам, из них только у одного удалось достигнуть прекращения приступов, у второго отмечалось только сокращение их числа. Другие препараты, использованные в комбинированной терапии (LEV n=4; INV n=3, LTG n=2, LAC n=1, ZGN n=1, PER n=1) не смогли обеспечить прекращения приступов ни у одного пациента, и только у каждого второго–третьего пациента вызывали сокращение числа приступов. ТРМ в комбинированной терапии эпилептических спазмов был применен у 5 пациентов, из них ни один не дал прекращения приступов, отмечалось лишь сокращение числа приступов. Препараты, не зарегистрированные в данном возрасте, назначались пациентам решением врачебной комиссии.

Политерапию из 3-х АЭП принимали 17/43 (39,5%) пациентов. Прекращение приступов отмечалось у 3/43 (6,9%), у всех пациентов с прекращением приступов эффективным препаратом оказался только VGB, который вводился третьим АЭП. Ремиссия больше 1 года при политерапии не была достигнута ни у кого.

Графическое изображение процента прекращения приступов при первой монотерапии, при комбинированной терапии двумя и тремя препаратами в группе пациентов с эпилептическими спазмами приведено на рис. 2.4.

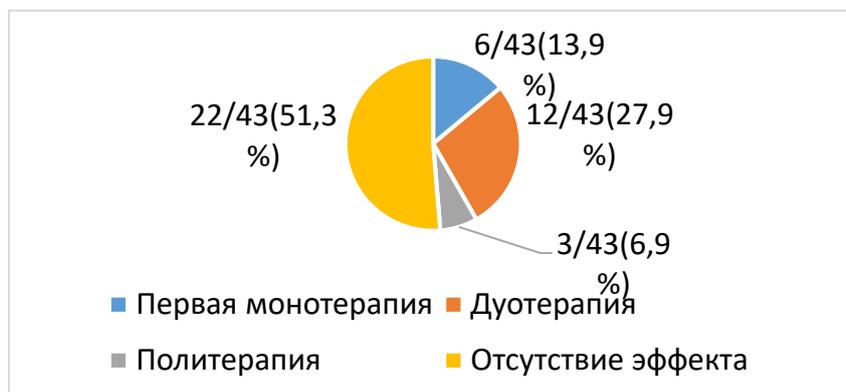


Рисунок 2.4 – Процент пациентов с прекращением приступов на первой монотерапии АЭП, на комбинированной терапии (два АЭП и три АЭП) при эпилептических спазмах, ассоциированных с ТС (n=43)

Эффективность применения вигабатрина зависела от того, каким по счету он применялся в АЭТ – первым, вторым или третьим (рис. 2.5).

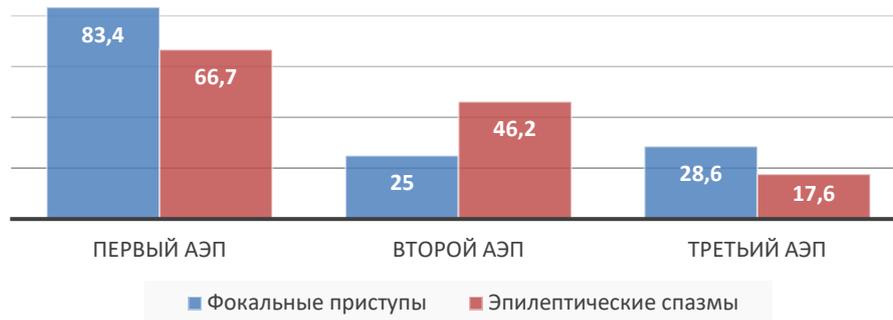


Рисунок 2.5 – Процент пациентов с прекращением приступов на вигабатрине в зависимости от очередности применения препарата (в качестве первого, второго или третьего АЭП)

Вероятность прекращения приступов при применении VGB снижалась, если он применялся вторым и третьим препаратом.

Таким образом, исследование демонстрирует довольно низкую эффективность лечения фокальной эпилепсии при стартовой монотерапии – прекращение приступов в течение 6 месяцев на любом АЭП (кроме VGB) составляет всего 27,5% (25/91), а ремиссия на одном любом АЭП наблюдалась только у 13,2% (12/91). Процент пациентов с уменьшением числа приступов на 50% и более при фокальной эпилепсии на любом АЭП составлял 25,2% (23/91), 45% давали менее значительное уменьшение числа приступов. Также обращает на себя внимание низкая эффективность отдельно взятых АЭП, особенно в достижении стойкой ремиссии. VPL прекратив приступы у 14/91 (22,2%), в дальнейшем смог удержать их только у 7,8%. Единственным препаратом, купировавшим фокальные приступы у 5/6 пациентов, был VGB; стойкая ремиссия у одного пациента. Еще у 13,2% (12/91) пациентов удалось добиться исчезновения приступов на комбинированной терапии двумя препаратами, у 7,7% (7/91) – при добавлении третьего АЭП (у четырех из семи пациентов это был именно VGB). Эффективным препаратом для лечения эпилептических спазмов является VGB, и его эффективность составляет 66,6%, что сопоставимы с международными данными других авторов. Процент прекращения эпилептических спазмов на VGB сопоставим с приводимым в международной литературе. Несмотря на то, что изменение терапии (в том числе введение в нее VGB) в условиях стационара привело к прекращению приступов еще у 14–20% пациентов с эпилепсией. В половине случаев процент терапии остается недостаточно высоким (около 50%).

Ретроспективный анализ эффективности и переносимости лечения фармакорезистентной эпилепсии препаратом m-TOR ингибитором эверолимусом

Анализ проведен у 128 пациентов. Проанализированы данные медицинской документации за период с ноября 2016 по декабрь 2019 года у пациентов с эпилепсией и ТС, получавших эверолимус. У 128 пациентов препарат назначался по показанию субэпендимальной гигантоклеточной астроцитомы (СЭГА), ангиомиолипомам почек (АМЛ), а также по показанию фармакорезистентной эпилепсии (ФЭ). Пациенты с СЭГА и АМЛ также страдали эпилепсией, и именно поэтому были включены в анализ. Пациенты были разделены на 3 группы: 82 пациента составили группу СЭГА, 14 – АМЛ, 32 пациентам препарат назначался по показанию ФЭ. Распределение пациентов по возрастным группам и показаниям к применению эверолимуса показано на рис. 3.1.

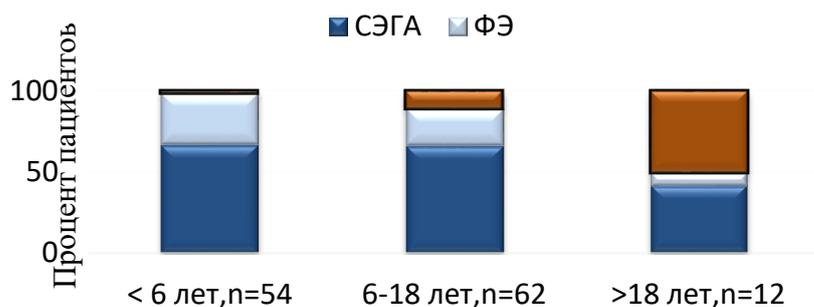


Рисунок 3.1 – Показания к назначению эверолимуса в разных возрастных группах; АМЛ – ангиомиолипома, СЭГА – субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома, ФЭ – фармакорезистентная эпилепсия

Назначение эверолимуса по показанию СЭГА преобладало в возрастных категориях до 18 лет. После 18 лет преобладало назначение препарата по показанию АМЛ. Назначение эверолимуса по показанию ФЭ преобладало в группе до 6 лет (31,5%).

Во всех группах у подавляющего большинства пациентов наблюдались фокальные приступы. В группе ФЭ они наблюдались у 50%, СЭГА – 70,7%, АМЛ – 78,6%. Эверолимус назначался как дополнение к применяемой АЭТ, при этом в течение периода наблюдения состав и дозы АЭП не менялись. В целом пациенты получали от одного до 4х АЭП. В группе ФЭ 40,6% пациентов получали комбинацию из трех АЭП. Эверолимус назначался из расчета средней терапевтической дозы – 8 мг/м². Средний возраст был в группе ФЭ составил 6,3 лет.

Таблица 7 – Демографическая и клиническая характеристики пациентов с ТС и эпилепсией, получавших эверолимус (n=128)

Характеристика	ФЭ, n = 32 (%)	СЭГА, n = 82 (64,1%)	АМЛ, n = 14 (10,9%)
Пол			
Мужской n (%)	17 (53,1)	48 (58,5)	3 (21,4)
Женский n (%)	15 (11,7)	34 (41,5)	11 (78,6)
Средний возраст назначения препарата (лет)	6,3	8,5	18,9
Младше 6 лет n (%)	19 (59,4)	42 (51,2)	1 (7,1)
Старше 6 лет (%)	13 (40,6)	40 (48,8)	13 (92,9)
Медиана дебюта эпилепсии, (мес.)	4,6	15,1	21,1
Фокальные приступы n (%)	16 (50)	58 (70,7)	11 (78,6)
Эпилептические спазмы n (%)	8 (25)	18 (22)	3 (21,4)
Другие приступы (ГТКС, атонические) n (%)	8 (25)	6 (7,3)	0
Количество сопутствующих АЭП, n (%)			
1	3 (9,4)	13 (15,9)	8 (57,1)
2	11 (34,4)	33 (40,2)	4 (28,6)
3	13 (40,6)	32 (39)	2 (14,3)
4	5 (15,6)	4 (4,9)	0

Примечание – АМЛ – ангиомиолипома, ФЭ – фармакорезистентная эпилепсия, ГТКС – генерализованный тонико-клонический приступ.

Оценка эффективности терапии проводилась через 12 месяцев с момента назначения эверолимуса. Пациентов, ответивших на терапию, распределили по следующим критериям: прекращение эпилептических приступов; сокращение числа приступов на 50% и более; снижение частоты приступов менее чем на 50%.

Число приступов определяли по дневникам приступов, которые вели сами взрослые пациенты или родители ребенка. При невозможности очного визита допускался «телефонный визит». Переносимость препарата оценивали на основании активных жалоб пациентов и их родителей.

В общей группе пациентов процент респондеров составил 35/128 (27,3%). При этом полное прекращение приступов отмечалось у 18/89 (14,1%). Статистической разницы между группами по характеру показаний не наблюдалось ($p=0,300$). Число приступов не сокращалось или сокращалось менее чем на 50% у 51/128 (39,8%) и 24/128 (18,8%) соответственно.

Таблица 7.1 – Эффективность эверолимуса в лечении эпилепсии при ТС в разных группах исследования ($n=128$)

Эффективность терапии	Группы n (%)			Всего n=128
	ФЭ (n=32)	СЭГА (n=82)	АМЛ (n=14)	
Отсутствие приступов (100%)	7 (21,9)	10 (12,2)	1 (7,1)	18(14,1)
Статистическая разница	$p=0,300$			
Снижение числа приступов на 50% и более	9 (28,1)	23 (28)	3 (21,5)	35 (27,3)
Статистическая разница	$p=0,373$			
Снижение числа приступов менее 50%	7 (21,9)	16 (19,5)	1 (7,1)	24 (18,8)
Отсутствие эффекта	9 (28,1)	33 (40,3)	9 (64,3)	51 (39,8)

Эффективность эверолимуса не зависела от генетических особенностей пациентов. Генетический анализ был проведен 24 пациентам. Сравнительные результаты эффективности лечения эпилепсии при мутациях в генах TSC1 или TSC2 показали, что в большинстве случаев статистически значимых различий, демонстрирующих меньшую или большую эффективность препарата при каком-либо генетическом варианте, выявить не удалось.

Таблица 7.2 – Эффективность эверолимуса в лечении эпилепсии в зависимости генотипа пациента ($n=24$)

Эффективность	Мутации в гене		
	TSC1 n = 5 (11,6)	TSC2 n=19 (44,2)	Статистическая разница
Прекращение приступов	2 (40%)	3 (15,8%)	$p=0,270$
Снижение приступов на 50% и более	1 (20%)	2 (10,5%)	$p=0,521$
Снижение приступов менее чем на 50 %	0	2 (10,5%)	$p=0,620$
Отсутствие эффекта	2 (40%)	12 (63,2%)	$p=0,332$

Большинство пациентов, получавших эверолимус, испытали хотя бы один побочный эффект. Наиболее частым из них и основной причиной кратковременного снижения дозы или прерывания приема препарата был стоматит – у 77/128 (60,2%). Зарегистрированы также такие побочные проявления, как повышение трансаминаз в 2 раза; повышение температуры; острые респираторные инфекции (включая бронхит); диарея; нарушение менструального цикла; сыпь

на руках; протеинурия. Повышение трансаминаз было в 2 раза, данное лабораторное отклонение было нестойким, отмечалось в самом начале приема препарата.

ОРВ разрешались на фоне снижения или кратковременной отмены препарата в течение 7–14 дней. Нарушения ЖКТ, нарушения менструального цикла и кожные высыпания стабилизировались на фоне снижения препарата.

Большая часть побочных эффектов имела легкую или среднюю степень тяжести, они купировались либо снижением дозы, либо коротким перерывом в приеме препарата и не требовали дополнительного лечения. Развитие побочных эффектов наиболее часто происходило в первый год приема препарата. Далее, с каждым годом лечения, частота их развития снижалась. Наиболее неблагоприятные события отмечались у двоих пациентов в связи с развитием пневмонии (3,1%). У 33(25,8%) пациентов побочных эффектов не зарегистрировано.

Препарат эверолимус, воздействующий на основное патогенетическое звено, соответственно, может оказывать позитивное влияние на разные опухоли и системы органов у одного пациента: кожу, сердце, почки и другие органы. Назначая препарат по показанию опухолей головного мозга или почек, мы получили положительный эффект в отношении эпилепсии. Эверолимус позволил добиться исчезновения приступов у 18/128 (14,1%) пациентов, при этом процент респондеров по назначению СЭГА составил 47,5%, АМЛ – 28,6 %.

Проспективный анализ эффективности превентивной терапии эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом

Вигабатрин и другие АЭП профилактически назначались детям без эпилепсии, но имеющим эпилептиформные разряды на ЭЭГ, в рамках открытого наблюдательного исследования, одобренного Локальным этическим комитетом НИКИ Педиатрии. В случае назначения вигабатрина оформлялся консилиум Федерального центра, в случае назначения других АЭП – родители пациентов подписывали отдельное информированное согласие перед началом исследования.

Проспективная группа набиралась в соответствии со следующими критериями включения: возраст пациентов от 0 до 12 мес.; наличие несомненного клинического или генетического диагноза ТС; отсутствие эпилептических приступов в анамнезе до включения; возможность повторных визитов.

Критерии исключения: наличие диагноза «эпилепсия»; пациенты с низким уровнем комплаентности.

В исследование было включено 34 пациента с подтвержденным диагнозом ТС в возрасте от 0 до 24 месяцев. Мальчиков – 23 (67,6% ДИ: 52,5% – 80,3%), девочек – 11 (32,4% ДИ: 19,7% – 47,5%). Поводом для обращения к врачу служили рабдомиомы сердца, выявленные внутриутробно у 27 (79,4% ДИ: 65,5% – 89,3%) и при рождении – у 7 детей (20,6% ДИ: 10,7% – 34,5%), а также наличие гипопигментных пятен сразу после рождения или подтверждение генетического анализа методом Сэнгера.

Включенные пациенты подвергались тщательному клиническому мониторингу с помощью ВЭЭГ исследования. Родители были проинформированы о диагностике заболевания ТС и возникновении высокого риска судорог. Назначение АЭТ проводилось сразу после выявления эпилептиформной активности на ВЭЭГ после подписания информированного согласия родителей. Пациенты с нормальной ЭЭГ оставались под наблюдением без АЭТ. Наиболее часто эпилептиформная активность выявлялась в возрасте 3–5 месяцев. Средний возраст выявления эпилептиформной активности составлял 4,8 месяцев.

В связи с малой доступностью VGB в РФ в качестве препарата для превентивной терапии применяли VPL и LEV. Выбор препарата для превентивной терапии согласовывали с родителями пациента. В двух случаях по месту жительства была назначена инициальная терапия CBZ. Суточные дозы VPL варьировали от 20 до 30 мг/кг, LEV – от 30 до 40 мг/кг. VGB назначался в стартовой дозе 50 мг/кг/сут с повышением до 100 мг/кг/сут в течение 5 дней. Доза АЭП корректировалась в соответствии с данными повторно проведенных видео-ЭЭГ-

исследований и наличием или отсутствием нежелательных эффектов. В случае сохранения эпилептиформной активности при проведении превентивной терапии одним АЭП назначалась альтернативная монотерапия. В случае возникновения эпилептических приступов проводилась стандартная АЭТ эпилепсии.

Для оценки эффективности превентивной терапии учитывались следующие критерии: факт развития или отсутствия эпилептических приступов; характер и тяжесть течения эпилепсии, достижение ремиссии; возможное формирование в дальнейшем задержки психомоторного и психоречевого развития.

Преимущественным выбором препарата для превентивной терапии был VGB – 61,8%, VPL назначалась у 23,5%. Применение LEV и CBZ – у 8,8% и 5,9% соответственно.

Задержка психоречевого и психомоторного развития оценивалась по шкале CAT/CLAMS (от англ. – The Clinical Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale). Эффективность превентивной терапии в целом (то есть эффективность терапии любым АЭП) значительна по сравнению с пациентами, не получавшими терапию: эпилепсия развилась у 17 (50 %) из 34 пациентов. У 5 (14,7%) пациентов, получавших превентивную терапию, развился синдром Веста, который, как правило, сопровождается регрессом развития ребенка. Фокальная эпилепсия возникла у 12 (35,3%) (рис 4.1).



Рисунок 4.1 – Процент возникновения эпилепсии на превентивной терапии на любом АЭП

Таблица 8 – Результаты превентивной терапии эпилепсии при ТС на различных АЭП (n=34)

Число пациентов на АЭП	Характер эпилептиформной активности на ЭЭГ, n (%)			Эпилепсия n=17 (%)	Характер эпилепсии n (%)		Ремиссия n (%)	Задержка развития (%)
	Фокальная	Мультифокальная	Замедление		Синдром Веста	Фокальная		
Вигабатрин n=21	15 (71,4)	2 (9,5)	4 (19,1)	6 (28,6)	0	6 (28,6)	6 (100)	4 (19)
Вальпроат n=8	3 (37,5)	2 (25)	3 (37,5)	6 (75)	3 (37,5)	3 (37,5)	4 (66,7)	5 (62,5)
Леветирацетам n=3	0	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (100)	0	3 (100)	0	3 (100)
Карбамазепин n=2	1 (50)	0	1 (50)	2 (100)	2 (100)	0	0	2 (100)

Следует отметить, что единственным препаратом, действительно предотвращавшим развитие эпилепсии и в дальнейшем задержки интеллектуального развития, был вигабатрин $p < 0,001$ ($\chi^2 = 15,000$). Данные отображены в табл. 8.1.

Таблица 8.1 – Значения теста МакНемара при применении разных АЭП

Критерий	χ^2	Уровень значимости, p
Вигабатрин	15,000	<0,001
Вальпроат	2,000	0,158
Леветирацетам	–	1,000
Карбамазепин	–	1,000

Данные результаты демонстрируют статистически значимую разницу в эффективности между вигабатрином и другими АЭП, однако выборка является маленькой, и есть необходимость проверить данные на большем количестве пациентов.

Для визуализации частоты развития эпилепсии в зависимости от применения превентивного препарата использовались значения теста МакНемара в двухцветной гистограмме на рис. 4.2.

Эпилепсия развилась у 6/21 пациентов, принимавших VGB, все пациенты в последующем вышли в ремиссию (отсутствие приступов в течение года). При лечении препаратом VPL эпилепсия развилась у 6/8 пациентов ($p=0,158$); 4/6 пациентов в последующем вышли в ремиссию. У 3 пациентов развился синдром Веста. При назначении препаратов LEV и CBZ эпилепсия развилась у всех пациентов ($p=1,000$).

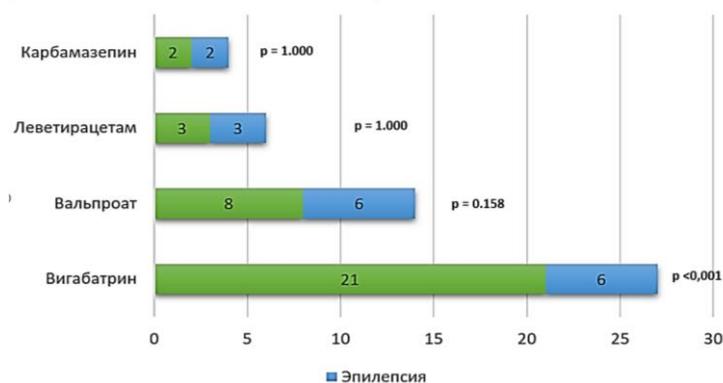


Рисунок 4.2 Частота развития эпилепсии в зависимости от применения превентивного АЭП

На фоне применения VGB лишь у 4/21 (19%) пациентов сформировалась задержка психоречевого и психомоторного развития в отличие от VPL, при применении которого задержка сформировалась у 5/8 (62,5%). Применение LEV и CBZ также показало низкую эффективность, задержка развития сформировалась у 3/3(100%) и 2/2 (100%) соответственно.

Таким образом, обнаружено, что профилактическое лечение эпилепсии VGB снижает риск развития эпилепсии, в том числе фармакорезистентной, а также уменьшает риск развития психоречевых нарушений у детей с ТС.

Зависимость психомоторного и речевого развития от факта наличия эпилепсии

Оценка психомоторного и речевого развития с применением методики CAT/CLAMS проводилась в 24 месяца. Из всей выборки пациентов коэффициент развития по критерию речи ниже 75% отмечался у 12/34 (35,3%), что говорит о наличии умственной отсталости, и у данных пациентов развилась эпилепсия, несмотря на проведение превентивной терапии. Коэффициент развития по решению задач ниже 75% – у 14/34 (41,2%), эпилепсия не развилась только у одного пациента из 14. Коэффициент развития по снижению моторных функций – у 5/34 (14,7%). Причем из 17 пациентов, у которых возникли эпилептические приступы, задержку психоречевого развития по CAT/CLAMS дали 12/17 (70,6%). Умственная отсталость была тяжелее у тех пациентов, у которых приступы начались с инфантильных спазмов – 5/27 (41,6%). Моторное развитие у большинства пациентов было приближенным к соответствующему возрасту ребенка. Эпилептические приступы в первую очередь оказывают

негативное влияние на развитие речи и формирование навыков решения задач.

Для поиска связей между коэффициентами развития с наличием эпилепсии, ввиду небольшого количества наблюдений, использовался U-тест Манна-Уитни. Коэффициент развития в превентивной группе показал достоверную разницу у пациентов, у которых развилась эпилепсия по сравнению с теми, у которых не возникла.

В результате было выявлено, что у детей без эпилепсии развитие речи и решение задач протекает лучше, чем при возникновении эпилепсии, $p < 0,0001$. Моторное развитие лучше также у пациентов, у которых не возникли эпилептические приступы, $p = 0,0027$. Значения медианы и перцентиль при анализе коэффициента развития у превентивной группы представлены в табл. 8.2.

Одним из важным является тот факт, что у подавляющего большинства пациентов без эпилепсии отсутствовала умственная отсталость. У единственного пациента без эпилепсии отмечалась задержка психоречевого развития.

Таблица 8.2 – Значения медианы и квантилей при анализе коэффициента развития у превентивной группы

Коэффициенты развития КАТ/КЛАМС		Медиана	25–75% Квантиль	Min	Max	Уровень значимости (p)
Речь, %	Приступов нет	100	75-100	75	100	$p < 0,0001$
	Эпилепсия	58	44-94	33	100	
Решение задач, %	Приступов нет	100	100-100	67	100	$p < 0,0001$
	Эпилепсия	50	50-83,5	38	100	
Моторика, %	Приступов нет	100	100-100	100	100	$p = 0,0027$.
	Эпилепсия	100	67-100	67	100	

Сравнение эффективности лечения эпилепсии и психоречевого развития превентивной группы по сравнению с группой стандартного лечения эпилепсии у 64 пациентов с туберозным склерозом

Для оценки преимущества превентивного лечения эпилепсии был проведен сравнительный анализ превентивной группы с второй проспективной группой пациентов, наблюдавшихся с рождения и не получавших превентивную терапию. Данная группа состояла из 30 пациентов с подтвержденным диагнозом ТС при рождении. АЭТ была назначена сразу после возникновения судорог. Сравнительные характеристики групп наблюдения представлены в табл. 8.2. В превентивной группе дебют эпилептических приступов у 17/34 пациентов начинался в два раза позже, чем при стандартном лечении (средний возраст дебюта эпилепсии составил 10,2 месяцев и 4,8 месяцев; $p < 0,001$). При сравнении возраста дебюта эпилепсии использовался дисперсионный анализ, для сравнения частот – критерий хи-квадрат. Из 17 пациентов превентивной группы, у которых развились эпилептические приступы, в ремиссию вышли 4 пациента (11,8%, ДИ 5,0 – 23,7). В группе стандартного лечения в ремиссию вышли 7/30 пациентов (12,3%, ДИ 12,3 – 38,6), $p < 0,001$. Превентивная терапия значительно снижает риск развития инфантильных спазмов. У 5 (14,7%, ДИ 6,8 – 27,5) пациентов в превентивной группе развились инфантильные спазмы, в группе стандартного лечения спазмы развились у 12 пациентов (40%, ДИ 25,5 – 56,1), $p < 0,022$. Возникновение фокальных приступов также значительно ниже в превентивной группе – 12 пациентов, 35,3% (ДИ 22,2- 50,5) в отличие от стандартной – 18 пациентов, 60,0% (ДИ 43,9- 74,5), $p = 0,042$.

Таблица 8.2 – Сравнительная характеристика групп наблюдения

Характеристика эпилепсии и развития ребенка	Превентивная группа n=34				Группа сравнения n=30				Достоверность различия p
	Количество	Доля (%)	25–95% доверительный интервал (%)		Количество	Доля (%)	25–95% доверительный интервал (%)		
			От	До			От	До	
Средний возраст дебюта эпилепсии, мес.	10,17				4,88				<0,001
Эпилепсия	17	50,0	35,1	64,9	30	100,0	88,4	99,9	<0,001
Спазмы	5	14,7	6,8	27,5	12	40,0	25,5	56,1	0,022
Фокальные приступы	12	35,3	22,2	50,5	18	60,0	43,9	74,5	0,042
Ремиссия	4	11,8	5,0	23,7	7	23,3	12,3	38,6	<0,001
Коэффициент психоречевого развития по КАТ/КЛАМС	12	35,3	22,2	50,5	25	83,3	69,3	92,3	<0,001

Риск развития фармакорезистентной эпилепсии был снижен в 3 раза в группе профилактического лечения OR [95% ДИ]; 0,467 [0,170–1,279], но отмечается отсутствие статистической значимости, $p > 0,05$. В группе превентивного лечения задержка психоречевого развития (коэффициент психоречевого развития по КАТ/КЛАМС менее 75% – у 12 пациентов (35,3%) (ДИ: 22,2% – 50,5%), а в группе стандартного лечения – у 25 пациентов (83,3%) (ДИ: 69,3% – 92,3%) $p < 0,001$. Таким образом, превентивная терапия значительно снижает риск возникновения приступов, а также формирования фармакорезистентной эпилепсии по сравнению с стандартным лечением эпилепсии у пациентов с ТС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом результаты исследования продемонстрировали, что вигабатрин – антиэпилептический препарат с доказанной эффективностью в лечении инфантильных спазмов и фокальных эпилепсий у детей с ТС. Эффективность препарата определяется тем, что у вигабатрина доказано существование m-TOR ингибирующего эффекта наряду с эверолимусом. Превентивная терапия вигабатрином значительно снижает риск развития эпилепсии.

ВЫВОДЫ

1. Эпилепсия самое частое неврологическое проявление ТС, отмечалась у 83,2% пациентов. Возраст дебюта эпилепсии приходит на период от 2-6 месяцев -44,3%. Пик дебюта как фокальных, так и инфантильных спазмов варьировал в период от 2-х до 6 месяцев. Процент структурной фокальной эпилепсии зафиксирован у 85,8%. Синдром Веста отмечался у 28,4% пациентов, с последующей инвалидизацией в 79,8%, чем дети с фокальной эпилепсией –50,9% ($p < 0,001$). Фармакорезистентность – у 31,8%. Умственная отсталость – у 27,4% пациентов с эпилепсией, и ни у одного пациента без эпилепсии (значимость различия в частоте встречаемости $p < 0,0001$).

Клинические проявления во втором гене встречались также чаще, чем в первом гене TSC1. Мутация в гене TSC2 оказывает более тяжелое течение заболевания: с развитием

синдрома СДВГ- 32% ($p=0,03$); преимущественным поражением органов зрения - 27,7%, поражение ЖКТ - 10,6%; проявление синдрома Веста - 30,9%;

Корреляции по генотипу показали более высокую частоту у пациентов с выявленной мутацией в гене *TSC2*: аутоагрессии – 34,7%, приступа гнева – 38,8%, гиперактивности – 51,4%, задержки речевого развития – 72,2%, РАС – 29,2%, академических трудностей (чтение – 70,8%; письмо – 76%; математика – 81,5%).

2. При проведении оценки нейропсихиатрических функций (шкала TAND) выявлены высокие риски возникновения психоневрологических расстройств: перепады настроения – 68,2%, тревожность – 61,7% и гиперактивность – 52,6%, РАС – 34,4% пациентов, СДВГ – 22,7%, тревожное расстройство – 14,9%, депрессивное расстройство – 9,7% пациентов.

3. Препарат вигабатрин является эффективным как при фокальных, так и при эпилептических спазмах – 83,4% и 66,6% ретроспективной группы соответственно.

4. Превентивная терапия проспективной группы предотвращает развитие возникновения эпилепсии на 50%. Предотвращение эпилепсии на препарате вигабатрин составляет 71,4% ($p<0,001$) ($\chi^2 = 15,000$).

5. Препарат ингибитор m-TOR (эверолимус) существенно расширяет возможность лечение фармакорезистентной эпилепсии при ТС. Процент респондеров составляет 27,3%. Полное прекращение приступов отмечалось у 14,1%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Внедрена превентивная терапия эпилепсии у пациентов ТС в клиническую практику. Доказана достоверная эффективность по сравнению с общепринятой тактикой терапии эпилепсии.

2. При развитии эпилепсии как фокальных приступов и инфантильных спазмов вигабатрин рекомендуется в качестве препарата первой линии. Препарат назначается при оформлении консилиума Федерального Центра с подписанием информированного согласия.

3. Всем пациентам раннего возраста с диагнозом ТС без эпилепсии необходимо проводить контроль видео ЭЭГ-мониторинга сна ежемесячно в течение первого года жизни, затем раз в 2 месяца с целью выявления эпилептиформной активности.

4. Разработана тактика диспансерного наблюдения и оформления систематизированных данных в Регистре пациентов с ТС.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Григорьева, А.В. Превентивная терапия эпилепсии при туберозном склерозе. /Дорофеева М.Ю., Горчханова З.К., Перминов В.С., Белоусова Е.Д. // **Русский журнал детской неврологии**. 2017.-Т.12.-№2.-С.34-39.
2. Григорьева, А.В. Анализ эффективности антиэпилептических препаратов в лечении инфантильных спазмов и фокальной эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом. /Дорофеева М.Ю., Перминов В.С., Белоусова Е.Д. // **Русский журнал детской неврологии** 2018.-Т.13.-№3.-С.12–20.
3. Григорьева, А.В. Ретроспективный анализ эффективности и переносимости лечения эверолимусом фармакорезистентной эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом./ Дорофеева М.Ю., Перминов В.С., Белоусова Е.Д. // **Альманах клинической медицины**. 2020.- Т. 48.- № 1.- С. 1-6.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМЛ – ангиомиолипома
АЭП – антиэпилептические препараты
АЭТ – антиэпилептическая терапия
ВЭЭГМ – видео-ЭЭГ-мониторинг
ГТКС – генерализованный тонико-клонический приступ
СЭГА – субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома
ТС – туберозный склероз
ФЭ – фармакорезистентная эпилепсия
ЭКГ – электрокардиография
ЭЭГ – электроэнцефалография
САТ/CLAMS – адаптивная шкала оценки формирования речи, моторного развития и навыков решения задач
ILAE – Международная лига по борьбе с эпилепсией
TOSCA – международный регистр детей с туберозным склерозом
VGB - вигабатрин
TPM - топирамат
VPL - вальпроат
LEV - леветирацетам
OXB - оксарбазепин
LTG - ламотриджин
PER - перампанел
INV - иновелон
LAC - лакосамид
ZGN - зонегран
PHB- фенобарбитал
CBZ- карбамазеин
CLZ – клоназепам
CLB – клобазам