

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

*На правах рукописи*

Охапкина Татьяна Григорьевна

## **ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФАНТИЛЬНЫХ СПАЗМОВ**

3.1.24. Неврология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Белоусова Елена Дмитриевна

Москва – 2021

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
1.1 Определение, терминология эпилептических и инфантильных спазмов .....	12
1.2 Этиология инфантильных спазмов .....	13
1.3 Патогенез.....	16
1.4 Семиотика приступов .....	17
1.5 Нервно-психические нарушения .....	19
1.6 Электроэнцефалографическая характеристика эпилептических спазмов .....	20
1.7 Лечение ИС .....	25
1.7.1 Общие принципы терапии и выбор препарата.....	25
1.7.2 Гормональная терапия и схемы ее применения .....	27
1.7.3 Обоснование предложенной схемы терапии ИС метилпреднизолоном ..	31
1.8 Прогноз. Частота рецидивов.....	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	36
2.1 Материалы и методы .....	36
2.2 Характеристика групп исследования.....	43
2.3 Характеристика лечения ИС.....	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	51
3.1 Сравнительная эффективность различных антиэпилептических препаратов в лечении эпилептических спазмов (ретроспективный анализ) .....	51
3.2 Эффективность гормональной терапии по данным ретроспективного исследования.....	57
3.3 Эффективность и переносимость гормональной терапии по данным проспективного исследования .....	60
3.4 Динамика психомоторного развития на фоне предложенной схемы гормональной терапии.....	62
3.5 Переносимость предложенной схемы гормональной терапии .....	75

3.6 Экономическая целесообразность предложенной схемы гормональной терапии .....	77
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	82
ВЫВОДЫ .....	100
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	104
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Модифицированные варианты гипсаритмии .....	115

## ВВЕДЕНИЕ

### **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 [85, 86]. 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 [38]. ИС могут развиваться как у изначально здоровых детей, так и у детей с тяжелыми пороками развития и ведут к инвалидизации ребенка [76]. Их возникновению предшествует появление гипсаритмии на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) [85, 86].

В многочисленных исследованиях доказано, что одним из главных предикторов хорошего прогноза у детей с ИС, является быстрое их купирование [74, 83]. Основной задачей в лечении ИС является наиболее раннее прекращение ИС и подавление гипсаритмии на ЭЭГ. Не смотря 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 [34]. 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 [12, 18, 32, 39]. 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 [19, 74, 83, 86]. 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 зарубежной практике препаратом первой линии в лечении инфантильных спазмов у детей без туберозного склероза является АКТГ, препаратом второй очереди выбора – вигабатрин [34, 42]. Стоимость курса натурального адренкортикотропного гормона (АКТГ) в США варьирует, по разным источникам, от 70 000 до 150 000 долларов за курс лечения. В связи с этим в зарубежной практике предпринимаются попытки применения других гормональных препаратов: либо синтетического аналога АКТГ (тетракозактида) в Европе, либо преднизолона, преимущественно в развивающихся странах [32, 77]. Натуральный АКТГ и вигабатрин не имеют регистрации на территории РФ, периодически прекращается регистрация и синтетического аналога АКТГ.

В настоящее время, на территории РФ отсутствуют единая схема терапии ИС. Дозы препаратов и длительность терапии достаточно переменчивы. 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.

**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.

### **Внедрение результатов исследования 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.

### **Методология и методы исследования**

Исследование носило ретроспективно-проспективный характер. Ретроспективная часть исследования проводилась в двух клиниках ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (ректор – д.м.н., академик РАМН Сергей Анатольевич Лукьянов): в отделении психоневрологии и эпилептологии ОСП НИКИ педиатрии им Ю.Е Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (главный врач – д.м.н. Ковалев И.А., заведующие отделениями – к.м.н. Артемьева С.Б. и к.м.н. Перминов В.С.) и в психоневрологическом отделении 2 Российской детской клинической больницы (главный врач – Путилина Екатерина Александровна, зав. отделением – к.м.н Ильина Е.С). В ретроспективном анализе эффективности противосудорожных препаратов также участвовал Белгородский государственный национальный

исследовательский университет (главный врач – д.м.н. Куликовский В.Ф., кафедра нервных болезней и восстановительной медицины, ректор – д.м.н. Полухин О.Н., директор института – д.м.н. Куликовский В.Ф.). Проспективная часть исследования осуществлялась на базе ОСП НИКИ педиатрии им Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России .

Всего в исследование было включено 203 пациента в возрасте от 1,5 мес. до 6 лет с дебютом ИС до 2 лет, регрессом/задержкой психомоторного и речевого развития, гипсаритмией на межприступной ЭЭГ.

**Методы исследования:** анамнестический, молекулярно-генетический, инструментальный, клинико-генеалогический, статистический.

**Предмет исследования:** данные анамнеза о дебюте заболевания, частоте и характере приступов, картина ЭЭГ, МРТ головного мозга, данные генетических исследований, результаты тестирования по шкале DP3 (сокращ. от англ. Developmental Profile 3).

#### **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 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 достоверности и апробация результатов**

Диссертация 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 ОСП НИКИ педиатрии им 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 РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Зав. кафедрой – проф. д.м.н. Заваденко Н.Н. (протокол № 8/20-21 от "25" марта 2021 г).

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

Полученные результаты представлены 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.).

Работа выполнена в отделе психоневрологии и эпилептологии (руководитель отдела – доктор медицинских наук, профессор Белоусова Е.Д.) ОСП Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени

академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (и.о. директора – доктор медицинских наук, профессор Длин В.В.).

### **Личное участие 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 Минздрава России, в психоневрологическом отделении 2 ОСП Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова 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.

### **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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Определение, терминология эпилептических и инфантильных спазмов

Эпилептические спазмы – вид эпилептических приступов с внезапным сгибанием, разгибанием или смешанного сгибательно-разгибательного типа, с вовлечением преимущественно проксимальной и туловищной мускулатуры, которые длительнее миоклонических, но короче тонических приступов. Их длительность составляет около 1 с. Эпилептические спазмы, возникающие в первый год жизни, носят название **инфантильных спазмов (ИС)** [35, 10].

Инфантильные спазмы входят в симптомокомплекс синдрома Веста – эпилептической энцефалопатии (формы эпилепсии), характеризующейся триадой симптомов: инфантильными спазмами, гипсаритмией на межприступной ЭЭГ, регрессом психомоторного развития [2, 33].

По определению «классическая» гипсаритмия – эпилептиформный паттерн, характеризующийся нерегулярной продолженной высокоамплитудной медленноволновой активностью (1–3 Гц), амплитудой более 300 мкВ в сочетании с мультирегиональными и диффузными комплексами пик-волна, острая–медленная волна [35]. Более подробно электроэнцефалографические паттерны эпилептических спазмов будут обсуждены ниже.

Таким образом, эпилептические и инфантильные спазмы – это тип эпилептических приступов, тогда как синдром Веста является формой эпилепсии [3, 5].

По данным Международной лиги по борьбе с эпилепсией (ILAE), классическая триада синдрома Веста встречается крайне редко. В связи с ранней диагностикой и лечением классическая гипсаритмия в настоящее время практически не встречается, а чаще фиксируется модифицированная гипсаритмия [24] (или мультирегиональная активность, которая считается предгипсаритмическим состоянием. У детей с ранним дебютом инфантильных спазмов, когда психомоторные навыки практически отсутствуют и у детей с

имеющейся изначально задержкой психомоторного развития, оценка регресса психомоторных и речевых навыков не представляется возможным. Учитывая вышеперечисленное, в настоящее время пересмотрены рекомендации относительно используемой терминологии. ILAE рекомендует использовать термин «инфантильные спазмы», вместо синдрома Веста, употребляя название «синдром Веста» только в редких случаях [40, 66]. В новой классификации эпилепсии, эпилептические спазмы выделены как особый тип приступов, их разделяют на фокальные, генерализованные и эпилептические спазмы с неизвестным началом [37].

## 1.2 Этиология инфантильных спазмов

Инфантильные спазмы и гипсаритмия на ЭЭГ могут развиваться как у изначально здоровых детей, так и у детей с тяжелой органической патологией головного мозга [17, 60, 63, 76].

Синдром Веста, включающий в себя эпилептические спазмы и гипсаритмию на межприступной ЭЭГ, может эволюционировать из синдрома Отахара. Еще в 2016 году была описана общая мутация гена GABRA1, объясняющая данную трансформацию [49]. Достаточно часто инфантильные спазмы возникают у детей, страдающих туберозным склерозом [80]. Туберозный склероз – полисистемное, генетически детерминированное заболевание с варибельной экспрессивностью, при котором доброкачественные опухоли (гамартомы) выявляются в различных органах, включая головной мозг, глаза, кожу, сердце, почки и печень [23]. По данным международного регистра детей с туберозным склерозом (TOSCA), при обследовании 2216 детей инфантильные спазмы были диагностированы у 38,9%. Частота развития инфантильных спазмов выше у детей с мутацией TSC2 (47,3%) по сравнению с детьми с мутацией TSC1 (23%) [79]. Также причиной развития ИС могут быть пороки развития головного мозга, хромосомные аномалии, нейрокожные синдромы, внутриутробные инфекции и врожденные дефекты метаболизма; гипоксически-ишемические энцефалопатии новорожденных,

инфекции центральной нервной системы, опухоли и инсульты [13, 63, 76]. Около 30–40% всех инфантильных спазмов являются генетически детерминированными – это касается и врожденных дефектов метаболизма, и хромосомных aberrаций, и пороков развития. Все большее место в возникновении ИС отводится моногенным генетическим мутациям. На настоящее время развитие эпилептических спазмов наиболее часто связывают с наличием мутаций в следующих генах: *ARX*, *CDKL5*, *KCNQ2*, *FOXG1*, *GRIN1*, *GRIN2A*, *MAGI2*, *MEF2C*, *SLC25A22*, *SPTAN1*, *STXBP1* [47, 66]. Основная характеристика генов приведена в таблице 1.1.

Таблица 1.1 – Гены, мутации в которых ответственны за развитие инфантильных спазмов

Мутация	Локализация	Белок	Биохимические процессы	Функция
ARX	Хр 21.3	из группы гомеобластных белков	Процессы транскрипции в белковых молекулах	Регуляция процессов формирования органов и тканей
CDKL5	Хр 22	Циклин-зависимая киназа (серин-треонин киназа STK9)	Изменяет активность других белков	Регуляция формирования правильного морфологического строения нейронов
KCNQ2	20q13.33	Белки калиевых каналов	Работа калиевых каналов	Торможение нейрональной активности
STXBP1	9q34.11	Синактин-связывающий белок	Слияние синаптической везикулы с пресинаптической мембраной и высвобождение нейромедиатора в синаптическую щель	Регуляция нейрональной активности (активация, торможение в зависимости от медиатора)

Продолжение таблицы 1.1

FOXP1	14q12	Гомеобоксный белок (forkhead box) G1	Фактор транскрипции	Формирование телэнцефалона
GRIN1	9q34.3	Гетеромерные белковые комплексы N-метил-D-аспартат рецепторов, члены канала надсемейства рецепторов глутамата	Работа глутаматных рецепторов	Нейротрансмиттеры нервной системы
GRIN2A	16p13.2	GluN2A (ранее известный как NR2A) компонент глутаматных рецепторов	Работа глутаматных рецепторов	Нейротрансмиттеры нервной системы
MAGI2	7q21.11	Гуанилатциклаза а	Экзоцитоз, цилиогенез	Формирование цилий
MEF2C	5q14.3	MEF2 белок	Фактор транскрипции	Миогенез
SLC25A2 2	11p15.5,	Митохондриальный носитель глутамата	Транспорт глутамата	Нейрональная активация/инактивация
SPTAN1	9q34.11	Альфа-II-спектрин	Создание цитоскелета, репарация ДНК, регуляция клеточного цикла, адгезия клеток, межклеточная коммуникация	Структурные клеточные аномалии

В том, что касается хромосомных aberrаций, инфантильные спазмы также ассоциированы с хромосомными аномалиями. По данным Daniels D с соавт. (2019), частота развития эпилепсии у детей с синдромом Дауна достигает до 13%, при этом на долю ИС приходится 32% из общего числа эпилептических приступов [70]. В литературе описаны случаи возникновения эпилептических спазмов у детей с синдромом Паллистера-Киллиана, также известным как тетрасомия 12, синдромом Вильямса [31, 56].

### 1.3 Патогенез

Точный механизм развития эпилептических спазмов до конца не ясен. На настоящий момент сформулирован целый ряд теорий. Кратко все гипотезы отображены в таблице 1.2

Таблица 1.2 – Гипотезы патогенеза синдрома Веста

Гипотеза патогенеза	Суть воздействия	Предполагаемый механизм развития	Развитие эпилептических спазмов	Гипсаритмия
Повышение в крови кортикотропина-релизинг гормона [29]	Введение кортикотропина-релизинг гормона	Изменение уровня стероидных гормонов	+	–
Активизация глутаматных рецепторов [36]	Введение агонистов глутаматных рецепторов	Гипервозбуждение нейронов	+ Задержка развития	+
Диссинхрония развития головного мозга [38]	Введение блокаторов натриевых каналов	Торможение коры одного полушария головного мозга	+ из «здорового» полушария головного мозга	+

## Продолжение таблицы 1.2

Нарушение взаимодействия между корой головного мозга и подкорковыми структурами [73]	Нейрональные повреждения, повреждения белого вещества головного мозга, ингибирование выработки серотонина в кишечнике	Нарушение корково-подкорковых взаимодействий	+	–
Активация ГАМК <sub>B</sub> -рецепторов у крыс с высокой активностью ГАМК-рецепторов [73]	Введение агониста ГАМК-рецепторов	Активация кальциевых каналов	+	–
Активация ГАМК <sub>B</sub> -рецепторов у здоровых крыс [73]	Введение агониста ГАМК-рецепторов	Активация кальциевых каналов	–	–

Учитывая разнородность гипотез, мы можем предположить, что единого механизма развития эпилептических спазмов и гипсаритмии нет, их патогенез разворачивается на нескольких уровнях нейрорегуляции: гормональном, нейротрансмиттером и на уровне рецепторов ГАМК.

#### 1.4 Семиотика приступов

Семиотика приступов зависит от того, какая группа мышц преимущественно вовлечена в процесс – флексорная или экстензорная. Также бывают смешанные флексорно-экстензорные варианты [19]. Чаще всего встречаются смешанные спазмы, после них следуют флексорные, экстензорные наблюдаются реже. Установлено, что тип спазмов, какими бы они ни были –

флексорными, экстензорными или смешанными – не зависит от этиологии и не сказывается на прогнозе заболевания. В то же время имеет значение, симметричны спазмы или нет, поскольку асимметричность может свидетельствовать о фокальном кортикальном поражении. Спазмы могут варьировать от распространенных сокращений всех мышц – сгибателей или разгибателей – до сокращений отдельных мышц шеи или прямой мышцы живота. Возможно ограничение процесса короткими вертикальными подергиваниями глазных яблок или их движениями по типу нистагма. Асимметричные спазмы проявляются латеральным отведением головы или глаз. У большинства детей встречается больше, чем один вид спазмов, при этом наблюдаемый тип спазма зависит от исходного положения тела [35].

Спазмы имеют тенденцию возникать чаще сразу после пробуждения или при засыпании. Для них характерна серийность, интервал между последовательными спазмами составляет при этом менее 60 сек. Обычно интенсивность судорог в серии сначала постепенно возрастает, а затем убывает. Частота спазмов варьирует от единичных до нескольких сотен в день [2, 5, 19].

Спазмы не являются фотосенситивными, зато могут вызываться тактильной стимуляцией или внезапными громкими звуками. За спазмами могут следовать периоды сниженной реактивности. Сразу после спазма часто отмечается плач, однако он не считается иктальным феноменом.

Несмотря на то, что именно серии спазмов (кластеры) являются отличительным признаком синдрома, могут встречаться и другие виды приступов – клонические, тонические или фокальные. Серия спазмов может начаться с тонического приступа, комбинация спазмов с фокальными судорогами может также составлять отдельный вид приступов. В последнем случае это может быть признаком органической патологии головного мозга, причем необязательно с неблагоприятным прогнозом. Нарушения дыхания – часто встречающийся феномен, в отличие от изменений частоты сердечных сокращений [83].

### 1.5 Нервно-психические нарушения

Несмотря на то, что регресс психомоторного развития, ассоциированный с ИС, был описан Уильямом Джеймсом Вестом еще в 1841 [82], изменения психического и двигательного развития детей на ранних этапах синдрома Веста описываются в литературе весьма скудно. Большинство авторов ограничиваются общими терминами – «регресс развития», «задержка развития», «плато развития». Отсутствие подробных описаний, видимо, связано с большим разнообразием исходных вариантов развития до начала инфантильных спазмов. Хорошо известно, что ИС могут возникать на фоне нормального развития или изначально имеющейся его задержки. После возникновения эпилептических спазмов наблюдается регресс развития у значительной части детей [86]. Однако у некоторых детей нет четкого регресса навыков в связи с уже имеющейся выраженной задержкой психомоторного развития, у оставшейся части нет четкого регресса, но затруднено приобретение новых навыков – утрачивается темп психомоторного развития и возникает своеобразное «плато» навыков. В своих работах Жан Айкарди описывает начало регресса до возникновения эпилептических спазмов в 68–85% случаев: «У младенцев на фоне полного благополучия наблюдается определенная регрессия поведения. Они теряют интерес к окружающему до такой степени, что кажутся слепыми или глухими» [11]. Считается, что в первую очередь нарушаются зрительные функции – фиксация взора на предметах, прослеживание за ними, зрительное внимание [28]. Аналогично снижается и острота слуха, что определяется по данным вызванных слуховых потенциалов [11]. По всей видимости, тогда же появляются первые черты аутизма – ребенок может стать равнодушным по отношению к родителям, утратить с ними эмоциональный контакт, может исчезнуть комплекс оживления, в том числе улыбка, и прекратиться гуление. Затем возникает регресс в моторных навыках: дети перестают тянуться к игрушкам и брать их в руки, переворачиваться, держать голову [20]. Таким образом, все авторы описывают чрезвычайную вариабельность степени психомоторного регресса при эпилептических спазмах.



*Межприступная (интериктальная) ЭЭГ.* Классическими изменениями на межприступной ЭЭГ, у детей с эпилептическими спазмами, является особый тип эпилептической активности, носящий название - гипсаритмия. Данный нейрофизиологический паттерн был впервые описан в 1952 году. Авторы описания: F. A. Gibbs и E.L. Gibbs так описали свою находку: «Это высокоамплитудные спайки и медленные волны. Спайки периодически варьируют и по локализации и по продолжительности. В определенный момент они могут быть фокальными и сразу же, несколько секунд спустя, приобретать мультифокальный характер. Изредка спайки генерализуются, однако никогда не выглядят как ритмично повторяющийся высокоорганизованный паттерн, который можно было бы спутать с разрядами при абсансе. Указанные нарушения практически постоянны во времени и в большинстве случаев проявляются и в состоянии сна, и при бодрствовании». Классическая (типичная) гипсаритмия относится к патологическим изменениям на ЭЭГ и всегда носит симметричный характер, без акцентуации, латерализации и регионального акцента. Классическая гипсаритмия занимает 100% записи (рисунки 1.2–1.3) [78].

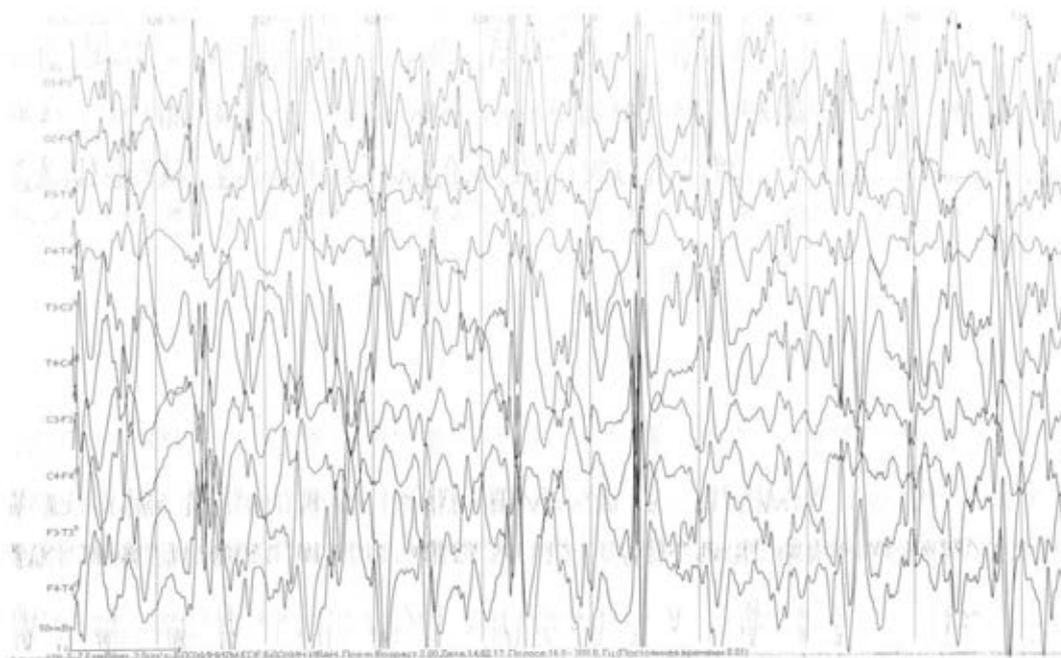


Рисунок 1.2 – Классическая гипсаритмия (амплитуда 70 мкВ). Данная амплитуда затрудняет трактовку ЭЭГ [22]

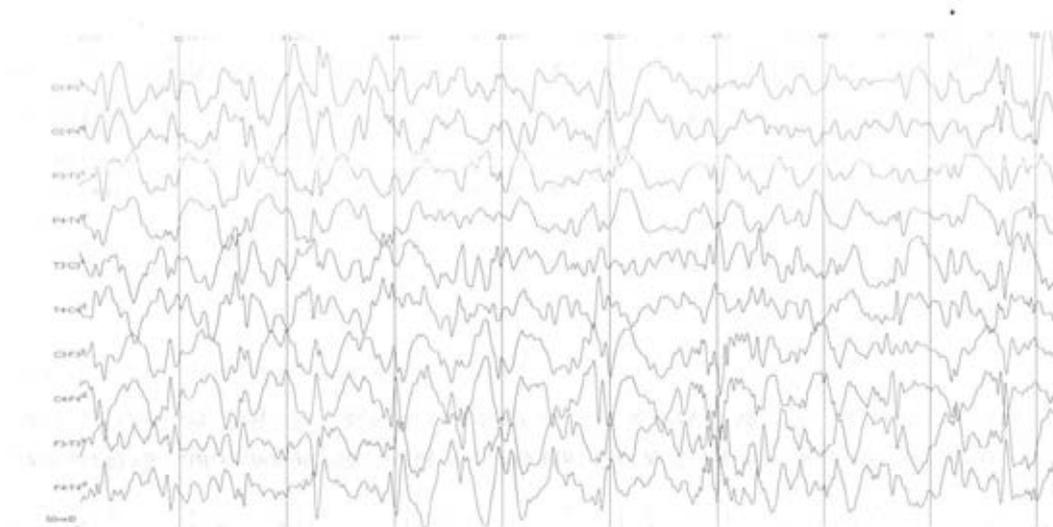


Рисунок 1.3 – Тот же фрагмент, но амплитуда 200мкВ. Четко видна морфология эпилептиформной активности [22]

В 1964 году Gastaut Н. и соавт. Было введено понятие атипичной (модифицированной) гипсаритмии. Гораздо позднее Hrachovy R.A. и соавт. (1984) разработали более полную классификацию вариантов модифицированной гипсаритмии:

1. Синхронизированная.
2. Асимметричная.
3. С устойчивым фокусом спайков или острых волн.
4. С эпизодами уплощения ритмики.
5. С высокоамплитудной, асинхронной медленной активностью.

Подробно модифицированные варианты гипсаритмии с иллюстрациями приведены в приложении А.

В настоящее время, известно, известно, что часто возникновению гипсаритмии на ЭЭГ предшествуют патологические нейрофизиологические изменения. Т.о. была выделена так называемая «предгипсаритмия», т.е. изменения на ЭЭГ, которые часто могут трансформироваться в гипсаритмию. Классическим вариантом «предгипсаритмии» является мультирегиональная эпилептиформная активности на ЭЭГ [66]. В исследовании Philippi Н. и соавт. (2008) при анализе

39 младенцев с симптоматическим синдромом Веста (средний возраст 6 месяцев) прослежена эволюция клинико-электроэнцефалографической картины. Авторами выделены три фазы развития синдрома Веста:

1. Безмолвная фаза. Длительность этой фазы составляет от нескольких недель до нескольких месяцев. Фаза характеризуется отсутствием клинических проявлений. Отмечается возникновение на ЭЭГ фокальной или мультифокальной эпилептиформной активности, занимающей не более 50% записи.

2. Начало психического ухудшения. Длительность фазы составляет от 2 до 6 недель. Фаза характеризуется стартом регресса в психомоторном и речевом развитии, при возможности оценки регресса. На ЭЭГ возникает мультирегиональная эпилептиформная активность, занимающая около 50–90% записи.

3. Психическое ухудшение. Данная фаза характеризуется значительным регрессом психомоторного развития, при возможности его оценки. На ЭЭГ возникает классическая гипсаритмия или её модифицированный вариант.

Кратко эволюция ЭЭГ и развития ребенка отображена в таблице 1.3.

Таблица 1.3 – Эволюция клинико-электроэнцефалографической картины

Фаза	Регресс	ЭЭГ
«Безмолвная» фаза	–	Эпилептиформная активность < 50% записи
Начало регресса	+	Мультирегиональная активность < 50–90% записи
Психическое ухудшение	++	Гипсаритмия

Трансформация «безмолвной фазы» в синдром Веста происходит далеко не всегда. В литературе нет точного процента трансформации, однако авторы отмечали, что процент достаточно небольшой. Совершенно другая ситуация складывается у детей, достигших второй фазы (мультирегиональная активность

на ЭЭГ), здесь большинство трансформировались в синдром Веста. Чаще регресс психического развития предшествует началу гипсаритмии (при возможности его оценки) на период от 3-х до 6 недель.

## 1.7 Лечение ИС

### 1.7.1 Общие принципы терапии и выбор препарата

В связи с тем, что ИС описаны еще Ульямом Джеймсом Вестом еще в 1841 г. [82], за время изучения данной проблемы значительно менялись подходы к терапии. По данным Kelley S.A. и соавт., наилучшие прогнозы в исходе заболевания наблюдались у детей с ремиссией в течение первого месяца от начала заболевания [48]. Эффективным лечением является терапия, в результате которой отмечается подавление гипсаритмии на ЭЭГ и прекращение инфантильных спазмов; фокальная эпилептиформная активность и другие типы приступов не учитываются [43]. Учитывая разницу в прогнозах заболевания в зависимости от сроков сохранения гипсаритмии на ЭЭГ и инфантильных спазмов, основной задачей в лечении ИС является ранее подавление гипсаритмии на ЭЭГ и прекращение эпилептических приступов.

Одним из основных подходов к терапии является кортикостероидная терапия. Впервые использование ГКС-терапии в лечении эпилепсии было описано в 1942 году. В своей работе I. Mcquarrie и J.A. Anderson связывают развитие эпилептических приступов с дефектом клеточных мембран. В своем исследовании авторы провоцировали возникновение эпилептических приступов у больных с эпилепсией избыточным потреблением воды с одновременным назначением антидиуретического гормона. В данной работе исследовалось действие дезоксикортикостероида, применение которого давало положительный эффект в купировании эпилептических приступов [58]. Описание применения АКТГ в лечении инфантильных спазмов встречается еще в 1958 г [43, 75].

Согласно международным рекомендациям, препаратами первой линии для лечения инфантильных спазмов являются кортикостероиды, при отсутствии эффекта от их применения используется вигабатрин; у детей с инфантильными спазмами, ассоциированными с туберозным склерозом, препаратом первой линии является вигабатрин, при отсутствии эффекта от него применяются

кортикостероиды [42]. Однако следует учитывать, что при невозможности применения вигабатрина у детей с ИС, ассоциированными туберозным склерозом, первой линией терапии может также быть кортикостероидная терапия. Вероятно, что целесообразно и одновременное назначение гормональной терапии и вигабатрина. Так, в многоцентровом (102 больницы Австралии, Германии и др. стран) рандомизированном исследовании (дети с инфантильными спазмами без учета этиологии, n=377) проводилось сравнение эффективности изолированной кортикостероидной терапии (АКТГ или преднизолон) по сравнению с комбинированной терапией вигабатрином и кортикостероидами у детей с ИС. Отмечалось преимущество комбинированной терапии. При оценке через 18 месяцев ремиссия отмечалась у 79% детей, получавших комбинированную терапию, и у 63% детей, получавших только гормональную терапию [64].

В нашей стране предпринимаются попытки терапии ИС с применением различных АЭП, выбор которых, особенно в последние годы, достаточно высок [6, 7]. В отдельных исследованиях демонстрируется хорошая эффективность различных антиэпилептических препаратов [12].

Данные по эффективности негормональных антиэпилептических препаратов (кроме вигабатрина) носят достаточно спорный характер. По результатам метаанализа 55 исследований, в том числе рандомизированных контролируемых исследований, топирамат, леветирацетам, зонизамид и бензодиазепины были эффективны в части исследований в лечении ИС. Эффективность варьировала в достаточно широких пределах от 14 до 60% [74].

Кроме гормонов и АЭП, применение кетогенной диеты также является достаточно перспективным методом лечения эпилептических спазмов. В обзоре Prezioso G. и соавт. (2018) у значительного числа детей удалось достичь снижения частоты эпилептических спазмов более чем на 50% [69], однако ограничением метода служит сложность его применения.

Многие исследователи отмечают большую роль пиридоксина в лечении инфантильных спазмов. В настоящее время известно, что пиридоксин-зависимая эпилепсия является аутосомно-рецессивным заболеванием с дефектом гена

*ALDH7A1*, который кодирует  $\alpha$ -аминоадипискую полуальдегиддегидрогеназу ( $\alpha$ -AASA) или антиквитин (ATQ), что приводит к нарушению метаболизма лизина, накоплению пипеколиновой кислоты,  $\alpha$ -AASA. В последних исследованиях сообщается о связи данного заболевания с геном *PROSC*, кодирующим пиридоксаль-5-фосфат – связывающий белок [72]. Понятно, что в случае пиридоксин-зависимой эпилепсии в лечении применяется и является эффективным пиридоксин. Большой интерес привлекают вопросы эффективности пиридоксина в лечении ИС, не обусловленных пиридоксин- и пиридоксинфосфат-зависимой эпилепсией. Так, в рандомизированном исследовании с участием 62 детей с ИС (без учета этиологии) не было значимой разницы между детьми, получавшими преднизолон и комбинированную терапию преднизолона и пиридоксина [50].

### 1.7.2 Гормональная терапия и схемы ее применения

Несмотря на доказанную эффективность гормональной терапии в качестве терапии первой линии лечения спазмов, существуют большие расхождения как в выборе конкретного гормона, так и в дозах, кратности применения и продолжительности гормонального лечения. В настоящее время есть только два препарата для лечения эпилептических спазмов, одобренные управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration – FDA). Это адренкортикотропный гормон (АКТГ) и вигабатрин [34, 42]. Применение натурального АКТГ для лечения ИС, вне зависимости от этиологии эпилептических спазмов, одобрено ААН (American Academy of Neurology) в 2004 году [54]. Данные об эффективности АКТГ различны, по разным данным частота прекращения эпилептических спазмов и прекращения гипсаритмии на ЭЭГ колеблется от 30 до 70% [32, 84].

Стоимость курса натурального АКТГ в США варьирует, по разным источникам, от 70 000 до 150 000 долларов за курс лечения [32, 77]. В связи с высокой стоимостью лечения в Европейских странах используется его

синтетический аналог тетракозактид. В развивающихся странах, где есть проблемы с синтетическим аналогом АКТГ, применяются и другие кортикостероиды – преднизолон, гидрокортизон и дексаметазон. Их характеристики приведены в таблице 1.4.

Не только выбор самого препарата, но и дозы, кратность введения и продолжительность лечения в мире варьируют. Считается, что дозы АКТГ и тетракозактида эквивалентны. В США применяют 0,6–0,8 мг (равно 0,6–0,8 мл) натурального АКТГ ежедневно, в Японии – 0,1 мг (0,1 мл) АКТГ ежедневно, в Финляндии – 0,25 мг (0,25 мл) в сутки или 0,5 мг (0,5 мл) тетракозактида каждый второй день. В Великобритании вводят по 0,5 мг (0,5 мл) тетракозактида каждый второй день [4]. В российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению эпилепсии (2014) описана схема введения препарата с нарастанием дозы: 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 [9]. В разных медицинских центрах РФ используются различные схемы введения тетракозактида. Схемы введения были обсуждены на VIII Балтийском конгрессе по детской неврологии, который состоялся 7–8 июня 2018 г. в рамках обсуждения национальных рекомендаций по синдрому Веста. Проект национальных рекомендаций по синдрому Веста в настоящее время не утвержден в Минздраве России.

Таблица 1.4 – Сравнительная характеристика гормональных препаратов

Препарат	Период полужизни, ч		Сравнительная противовоспалительная активность	Эквивалентная доза*, мг	Торможение секреции АКТГ	Минералокортикостероидная активность	Сравнительная диабетогенность	Пороговая доза синдрома Кушинга, мг/сут
	в плазме	в тканях						
Короткого действия								
Гидрокортизон	1,5	8-12	1	20	1	1	1	30
Средней продолжительности действия								
Преднизолон	3-4	18-36	4	5	4	0,3	4	10
Метилпреднизолон	3-4	18-36	5	4	4	0	4	8
Длительного действия								
Дексаметазон	>5	36-50	30	0,75	35	0	30	2

Примечание: \* приводятся дозы для перорального приема; при парентеральном введении дозы для разных синтетических глюкокортикоидов увеличиваются в 4–10 раз.

В центре на базе ГНЦ «Сибнейромед» и МБУЗ ДБСМП г. Новосибирска тетракозактид вводят в/м по схеме: 0,03–0,05 мг(мл) на кг в сутки, в/м в один прием – 10 введений ежедневно, далее 5 – через день и 5 – через 2 дня. Курс занимает 35 дней. В Научно-практическом центре специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы тетракозактид вводят в/м по двум разным схемам:

1) от 0,1 мг (мл) до достижения эффективной дозы, увеличивая по 0,1 мг, максимум 1 мг (мл) в сутки, в/м в один прием – через 2 дня, далее аналогичное снижение дозы по 0,1 до 0,2 мг и отмена. Курс занимает 40–45 дней.

2) тетракозактид 0,25 мл через день 3 инъекции, далее 0,5 мл через день 14 инъекций, 0,25 мл через день 3 инъекции. Курс занимает 1,5 месяца.

В отделении для детей грудного и раннего возраста с поражением ЦНС и нарушением психики ГАУЗ ДГБ № 8 г. Казани тетракозактид вводят по схеме по 0,25 мг (0,25 мл) в сутки, в/м в один прием: 3 инъекции ежедневно, далее по 1 инъекции: через 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24 дня. Курс из 10 инъекций занимает 2,5–3 месяца.

Данные по эффективности различных схем введения АКТГ также переменчивы. В литературном обзоре Ji Min Song и соавт. от 2017 года с включением 55 исследований, из которых 1 метаанализ, 9 были рандомизированными контролируемые исследованиями, 21 – проспективными исследованиями и 24 – ретроспективными исследованиями, эффективность АКТГ варьировала от 48 до 80% [74].

В ретроспективном анализе Yin J и соавт., включавшем 200 детей, получены данные о превосходстве высоких доз АКТГ 2-4 МЕ/кг/день по сравнению с более низкими дозами 1,1–1,9 МЕ/кг/день. Эффективность к 14 дню терапии составила 41,4% детей, получавших 2–4 МЕ/кг/день, и у 36,4% детей, получавших 1,1–1,9 МЕ/кг/день, по сравнению только с 14,7% пациентов, получавших 1 МЕ/кг/день ( $p=0,004$  и  $0,03$  соответственно). Продление лечения АКТГ на срок до 28 дней улучшило ответ на 24% у всех 200 детей. В целом 73,9% детей, получавших 2–4 МЕ/кг/день, ответили, что значительно выше, чем 52,7%, ответивших на 1,1–1,9

МЕ/кг/день, и 23,5%, ответивших на 1 МЕ/кг/день ( $p < 0,01$ ), при этом не было существенной разницы в частоте развития побочных эффектов [84].

Таким образом, даже по общепринятому в европейской практике тетракозактиду существуют существенные, преимущественно эмпирически обусловленные, расхождения по его дозам, кратности применения, длительности лечения. Но проблема лечения ИС в РФ усугубляется тем, что регистрация тетракозактида периодически прерывается, он дорог, и даже при наличии регистрации отсутствует в аптеках. Родители пациентов вынуждены покупать его по завышенным ценам в интернет-аптеках или привозить из-за границы. Поэтому нам пришлось искать альтернативный эффективный препарат для лечения инфантильных спазмов.

### **1.7.3 Обоснование предложенной схемы терапии ИС метилпреднизолоном**

В поиске препарата и схемы его введения мы столкнулись с работой Mytinger JR и соавт. (2010) по применению пульсовой терапии метилпреднизолоном в лечении инфантильных спазмов на небольшой выборке детей ( $n=20$ ). Лечение проводилось в дозах 20 мг/кг/сут в/в коротким курсом (всего 3 дня), однако эффект в виде купирования инфантильных спазмов и подавления гипсаритмии на ЭЭГ наблюдался у 50% детей [61]. Пробное применение такого режима терапии в нашем отделении в рамках пилотного исследования показало быстрый клинический эффект, но с высоким уровнем возобновления приступов после прекращения введения, что говорило о необходимости более продолжительной гормональной терапии. Кроме того, нас обнадежили данные по переносимости такого препарата, как метилпреднизолон. Литературные данные свидетельствуют об относительно лучшей его переносимости, чем преднизолона (таблица 1.5).

Таблица 1.5 – Побочные эффекты гормональной терапии [8]

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

Примечание: <sup>1</sup> Продолжительность лечения  $\pm$  3 месяца и более.

<sup>2</sup> Доза эквивалентна 10 мг преднизолона и более.

+++ – сильные эффекты; ++ – отчетливые эффекты; + – незначительные эффекты;

(+) – крайне редкие эффекты; – – нет.

Косвенно о целесообразности применения метилпреднизолона в отсутствие тетракозактида свидетельствовали данные о сравнимой эффективности преднизолона и АКТГ. В метаанализах, посвященных сравнению эффективности преднизолона и АКТГ, не было выявлено достоверных различий в эффективности и безопасности этих препаратов [52, 53, 84]. По данным рандомизированного

слепого исследования, при сравнении эффективности АКТГ и преднизолона получены данные о превосходящей эффективности преднизолона. Прекращение приступов и нормализация ЭЭГ на 28 день наблюдалась у 28/48 (58,3%) детей, принимавших преднизолон, по сравнению с 18/49 (36,7%) детьми, получавшими АКТГ [81].

В 2017 году были опубликованы данные дискуссии по поводу выбора препарата для гормональной терапии, в которой принял участие E. Steven Roach, руководитель отделения неврологии Nationwide Children's Hospital in Columbus, и главный редактор журнала *Pediatric Neurology*. E. Steven Roach заявил, что, несмотря на высокую цену лечения натуральным АКТГ (150 тысяч долларов за курс лечения по сравнению с ценой преднизолона в 200 долларов за курс), рекомендуется именно натуральный АКТГ. Основанием для таких назначений служит отсутствие клинических исследований по сравнению данных препаратов, проведенных в Nationwide Children's Hospital in Columbus в связи с отсутствием спонсора для инициации исследования. Результатам сравнительных работ, проведенных в других учреждениях, американские врачи не могут доверять в полной мере, хотя метод лечения инфантильных спазмов действительно достаточно спорен [77].

В том, что касается сравнительной переносимости АКТГ (или тетракозактида) и преднизолона, АКТГ выглядит как более хорошо переносимый препарат (таблица 1.6).

Таблица 1.6 – Частота побочных эффектов терапии преднизолоном и АКТГ [81].

Побочные эффекты	Частота побочного эффекта (%)	
	Преднизолон (n=48)	АКТГ(n=49)
Усиление аппетита	73,7	43,2
Прибавка веса	50,0	31,8
Частые приступы плача	42,1	25,0
Вздутие живота	21,1	0
Раздражительность	21,1	11,4

Продолжение таблицы 1.6

Кушингоидные черты	21,1	20,5
Сонливость	10,5	15,9
Бессонница	7,9	4,5
Летаргия	5,3	4,5
Артериальная гипертония	2,6	2,3
Тошнота	2,6	2,3
Рвота	5,3	2,3
Диарея	5,3	6,8
Электролитный дисбаланс	5,3	0

Следует отметить, что, согласно последним обзорам, нет данных о возникновении тяжелых нежелательных явлений после применения гормональных препаратов, таких как летаргия, кардиомиопатия. В обзоре Laurel McGarry и соавт. (2019) при оценке 122 детей, получавших гормональную терапию преднизолоном или АКТГ, самым грозным осложнением была артериальная гипертония у 35% детей в группе преднизолона и у 44% в группе АКТГ [57]. В целом авторы не видят различий в частоте возникновения побочных явлений в обеих группах.

Учитывая особенности воздействия на организм различных гормональных препаратов, мы расценили метилпреднизолон как наиболее безопасный, что во многом и определило наш выбор метилпреднизолона в качестве препарата для лечения эпилептических спазмов. Не исключено, что и путь введения может оказывать свое влияние на эффективность и переносимость препарата. Возможно, противоречивость данных о сравнительной эффективности АКТГ и других гормональных препаратов обусловлена разными схемами их введения.

Исходя из объективных трудностей применения натурального АКТГ и тетракозактида в нашей стране, мы предложили свою схему гормональной терапии инфантильных спазмов метилпреднизолоном. Поскольку в мировой литературе нет исследований по эффективности и переносимости такой схемы, мы сформулировали цель и задачи нашего исследования.

## 1.8 Прогноз. Частота рецидивов

При определении прогноза инфантильных спазмов следует учитывать, что инфантильные спазмы не являются самостоятельным заболеванием, а лишь видом эпилептических приступов, встречающихся у детей с различной нозологией. В связи с чем прогноз в большей степени будет определяться основной патологией ребенка [14, 15, 16].

Однако можно обозначить общие предикторы неблагоприятного прогноза у ребенка:

1. Ранее начало приступов.
2. Сочетание инфантильных спазмов и фокальных эпилептических приступов.
3. Отсутствие эффективности глюкокортикостероидной терапии [44].

Также хорошо известно, что прогноз ИС определяется отсутствием или наличием рецидива приступов после эффективного лечения. По данным Yuskaitisa С. J. и соавт., при анализе 133 детей с ИС, лишь у 15% детей выявлялась задержка развития. Предикторами нормального развития были поздний дебют заболевания и раннее прекращение инфантильных спазмов [85]. Данные по частоте рецидивов также довольно противоречивы. В исследовании в J. Gordon Millichap и соавт. у 49 детей (18 – криптогенные, 31 – симптоматические инфантильные спазмы) с инфантильными спазмами после проведения терапии АКТГ рецидив сразу после завершения лечения в группе симптоматических спазмов составил 51,6%, тогда как в группе криптогенных спазмов сразу после завершения лечения рецидивов не отмечалось [59]. Частота рецидивов после проведения терапии АКТГ и преднизолона, по данным метаанализа, проведенного Yin- Hsi Chang в 2019 г. и включившего в себя 39 статей (238 детей), не имеет значимых различий и варьирует от 22,4% до 51,3% [32]. Частота рецидивов при применении вигабатрина также составляет около 50% [41].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Материалы и методы

**Материалом** исследования были дети с инфантильными спазмами, получавшие антиэпилептические препараты и гормоны. Настоящее исследование являлось ретроспективно-проспективным. Всего в него было включено 203 пациента в возрасте от 1,5 мес. до 6 лет.

Проспективная часть исследования проводилась в двух клиниках: в отделении психоневрологии и эпилептологии ОСП Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (главный врач – д.м.н. Ковалев И.А., заведующие отделениями – к.м.н. Артемьева С.Б. и к.м.н. Перминов В.С.) и в психоневрологическом отделении 2 ОСП Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО (главный врач – Путилина Екатерина Александровна, зав. отделением – к.м.н. Ильина Е.С). В ретроспективном анализе эффективности противосудорожных препаратов также участвовал Белгородский государственный национальный исследовательский университет (главный врач – д.м.н. Куликовский В.Ф., кафедра нервных болезней и восстановительной медицины, ректор – д.м.н. Полухин О.Н., директор института – д.м.н. Куликовский В.Ф.). Проспективная часть исследования осуществлялась на базе НИКИ педиатрии им Ю.Е Вельтищева.

**Цель исследования** – разработка протокола эффективного и хорошо переносимого лечения инфантильных спазмов метилпреднизолоном.

**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.

### **Дизайн исследования**

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 (не обязательно).

*Критерии исключения:*

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

Всего в исследование было включено 203 ребенка с ИС.

Ретроспективная часть исследования была посвящена эффективности обычно применяемых в РФ противэпилептических препаратов (n=180). Также был ретроспективно проведен сравнительный анализ двух вариантов гормональной терапии синдрома Веста 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, психоневрологического отделения 2 ОСП Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России и Белгородского государственного национального исследовательского университета в период с 2012 по 2019 гг.

В НИКИ педиатрии 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 в ФГБУ «Российской детской клинической больнице» 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 НИКИ педиатрии.

Перспективная часть исследования была запланирована для подтверждения выводов об эффективности метилпреднизолона, сделанных в ретроспективной части, для более тщательного наблюдения и обследования пациентов, в том числе для оценки переносимости гормональной терапии. Перед проведением пульс-терапии метилпреднизолоном всем детям проводились: ЭЭГ, по показаниям видео-ЭЭГ-мониторинг, оценка неврологического и соматического статуса, тестирование по шкале Developmental Profile 3 (DP-3), контроль клинического анализа крови с лейкоцитарной формулой, биохимии крови (общий белок, щелочная фосфатаза, общий билирубин, АСТ, АЛТ, холестерин, калий, кальций,

фосфор, мочеви́на, креатинин), УЗИ органов брюшной полости, МРТ головного мозга (при его отсутствии ранее). Дети наблюдались в стационаре в течение 10–14 дней, им подтверждался диагноз синдрома Веста, то есть инфантильных спазмов, и 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 проводился контроль клинического анализа крови с лейкоцитарной формулой, биохимии крови (общий белок, щелочная фосфатаза, общий билирубин, АСТ, АЛТ, холестерин, калий, кальций, фосфор, мочеви́на, креатинин), консультация невролога/эпилептолога и педиатра по месту жительства.

Через 6 месяцев после выписки из стационара проводилось ЭЭГ, 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 соответствуют международным стандартам, одинаковы и в Российской детской клинической больнице, и в НИКИ педиатрии, поэтому мы приводим общий список методов исследования.

*Клиническое исследование включало следующие методы:*

1) анамнестический метод. При сборе анамнеза пациентов учитывались следующие данные:

- Данные перинатального анамнеза.
- Возраст дебюта эпилептических приступов (ИС и других типов приступов).
- Наличие задержки психомоторного развития до развития ИС.
- Наличие регресса психомоторного развития после возникновения ИС.
- Наличие в анамнезе гипсаритмии на межприступной ЭЭГ, в том числе ее модифицированных вариантов.
- Число различных АЭП до начала гормональной терапии (у детей, впоследствии ее получивших).
- Эффект от назначения АЭП.
- Время старта гормональной терапии от начала ИС.
- Гормональный препарат и схема его введения.
- Эффективность гормональной терапии.

Особое внимание уделялось информации по ранее применявшимся АЭП, их схемам, дозам, побочным действиям, вопросу изменения картины заболевания на фоне проводимой терапии. Выяснялись сопутствующие заболевания, травмы, перенесенные инфекции для уточнения их роли в этиологии эпилептического синдрома. Также проводился анализ медицинской документации (амбулаторная карта, консультативные заключения специалистов, результаты генетических анализов).

2) клинико-генеалогический метод с составлением родословной семьи для выявления наследственной отягощенности по эпилепсии, фебрильным приступам или недифференцированной умственной отсталости.

3) оценка фенотипических особенностей и соматического статуса с осмотром кожных покровов, слизистых оболочек, пальпацией, перкуссией, аускультацией.

4) оценка неврологического статуса с исследованием функции черепно-мозговых нервов, двигательной сферы, чувствительности, координации, когнитивных способностей, сохранности тазовых функций.

5) пациентам проспективной группы проводилось динамическое исследование уровня развития с применением методики Developmental Profile 3

(DP-3), которая представляет собой интервью с одним из родителей пациента. Она рассчитана на пациентов от 0 до 12 лет и позволяет получить сведения об уровне развития по 5 шкалам (двигательные навыки, коммуникативные навыки, социально-эмоциональное поведение, когнитивные и адаптивные способности), а также включает суммарную оценку всех навыков. В каждой шкале от 34 до 38 вопросов, по результатам которых развитие оценивается как: намного выше среднего, выше среднего, среднее, ниже среднего и задержанное, а также высчитывается возрастной эквивалент (соответствие полученной оценки определенному возрасту). Исследование проводилось с интервалом в 6 месяцев. Первичное тестирование определяет наличие задержки и выявляет сферу преимущественного дефицита, повторные позволяют сравнить результат на фоне терапии.

6) электроэнцефалограмма бодрствования продолжительностью 20 минут проводилась всем пациентам до начала гормональной терапии. В проспективной части исследование проводилось 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. При необходимости (неясность типа приступов, наличие фокальных приступов и инфантильных спазмов) проводилось видео-ЭЭГ-мониторирование дневного или ночного сна.

7) 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.

8) электрокардиограмма как критерий безопасности перед проведением гормональной терапии.

9) общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с оценкой уровня глюкозы, калия, кальция, фосфора, АЛТ, АСТ, ЛДГ. Исследования проводились на стандартном оборудовании клинической и биохимической лаборатории для оценки состояния перед началом и на фоне гормональной терапии, контроля нежелательных явлений в группе проспективного наблюдения.

## 2.2 Характеристика групп исследования

Всего было проанализировано 203 пациента с ИС.

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. Средний возраст дебюта эпилептический приступов составил 5,6 мес. У 67/180 (37,2%) детей наблюдалось сочетание инфантильных спазмов и фокальных эпилептических приступов. Возраст дебюта инфантильных спазмов в среднем составил 6,3 мес. Средний возраст дебюта фокальных приступов – 5,0 мес. (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Средний возраст дебюта приступов в ретроспективной группе исследования (n=180)

Тип приступов	Средний возраст дебюта, мес.
Эпилептические приступы (любые)	5,6
Инфантильные спазмы	6,3
Фокальные приступы	5,0

Нормальное развитие до дебюта инфантильных спазмов 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 (рисунок 2.1).

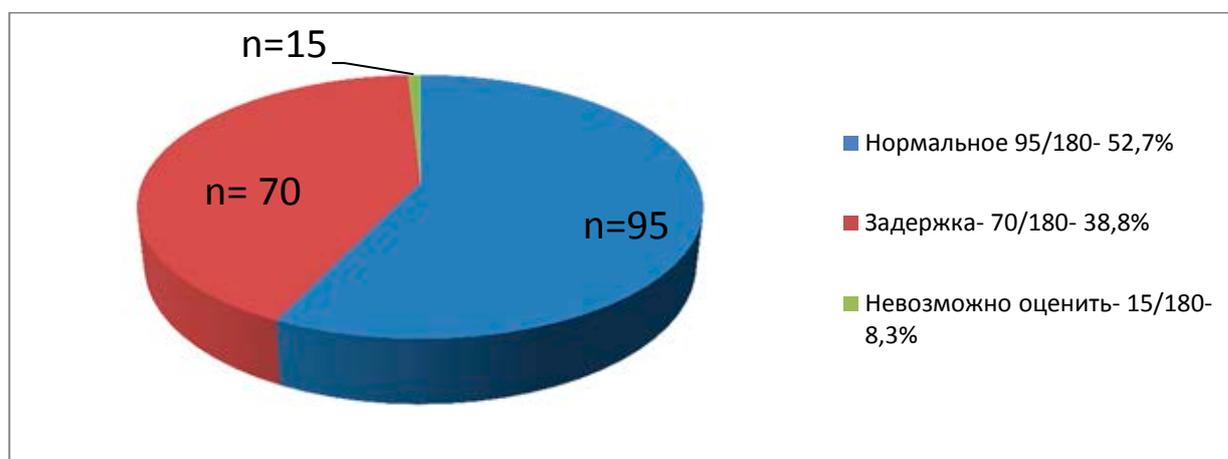


Рисунок 2.1 – Психомоторное развитие до начала эпилептических приступов в ретроспективной группе (n=180)

По данным ЭЭГ бодрствования, у 178/180(98,8%) детей зафиксирована гипсаритмия и ее модифицированные варианты. У 2/180 (1,2%) – мультирегиональная активность, которая, согласно современным представлениям, рассматривается как предгипсаритмия.

Этиология инфантильных спазмов в ретроспективной группе приведена в таблице ниже. Для более корректной оценки результатов оценка эффективности терапии проводилась отдельно в группе детей с ИС, страдающих туберозным склерозом – 69/180 (38,4%) и без него – 111/180 (61,6%). Наиболее часто встречающаяся причина синдрома ИС, как указано в таблице 2.2, является гипоксически-ишемическое поражение головного мозга (41,6%), реже, однако, достаточно часто причиной является туберозный склероз (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 (таблица 2.3).

Таблица 2.2 – Этиология ИС в ретроспективной группе (n=180)

Этиология	Число пациентов (n)	Процент (%)
Туберозный склероз	69/180	38,3
Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга	75/180	41,6
Генетическая причина	8/180	4,4
Порок развития головного мозга	12/180	6,6
Последствия менингоэнцефалита	4/180	2,2
Этиология не найдена	12/180	6,6

Таблица 2.3 – Генетические причины ИС в группе исследуемых детей (проспективная и ретроспективная группы)

Этиология	Число пациентов (n)	Процент (%)
Синдром Дауна	6/11	54,5
Синдром Ретта	2/11	18,2
Патогенная мутация в <i>CDKL5</i>	1/11	9,1
Вероятно патогенная мутация в <i>DOCK7</i>	1/11	9,1
Цероидный липофуциноз 2 типа	1/11	9,1

В неврологическом статусе у детей ретроспективной группы только у 17/180 (9,%) пациентов отмечалось нормальное развитие на момент обследования. 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.

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. Средний возраст дебюта эпилептический приступов составил 5,3 мес. У 5/23 (21,7%) детей наблюдалось сочетание инфантильных спазмов и фокальных эпилептических приступов. Средний возраст дебюта инфантильных спазмов составил 6,4 мес. Средний возраст дебюта фокальных приступов – 1 мес. (таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Средний возраст дебюта приступов в проспективной группе исследования (n=23)

Тип приступов	Средний возраст дебюта, мес.
Эпилептические приступы (любые)	5,3
Инфантильные спазмы	6,4
Фокальные приступы	1

Этиология ИС в проспективной группе приведена в таблицу 2.5.

Таблица 2.5 – Этиология ИС в проспективной группе (n=23)

Этиология	Число пациентов (n)	Процент (%)
Туберозный склероз	1/23	4,3
Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга	17/23	73,9
Генетическая причина	3/23	13
Порок развития головного мозга	1/23	4,3
Последствия менингоэнцефалита	1/23	4,3

Как и в ретроспективной группе, наиболее часто встречающаяся причина ИС – это гипоксически-ишемическое поражение головного мозга (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 липофуциноз 2 типа. У 1/23 выявлен порок развития головного мозга – пахигирия (генетическое обследование пока не проведено).

Нормальное развитие 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 (рисунок 2.2).

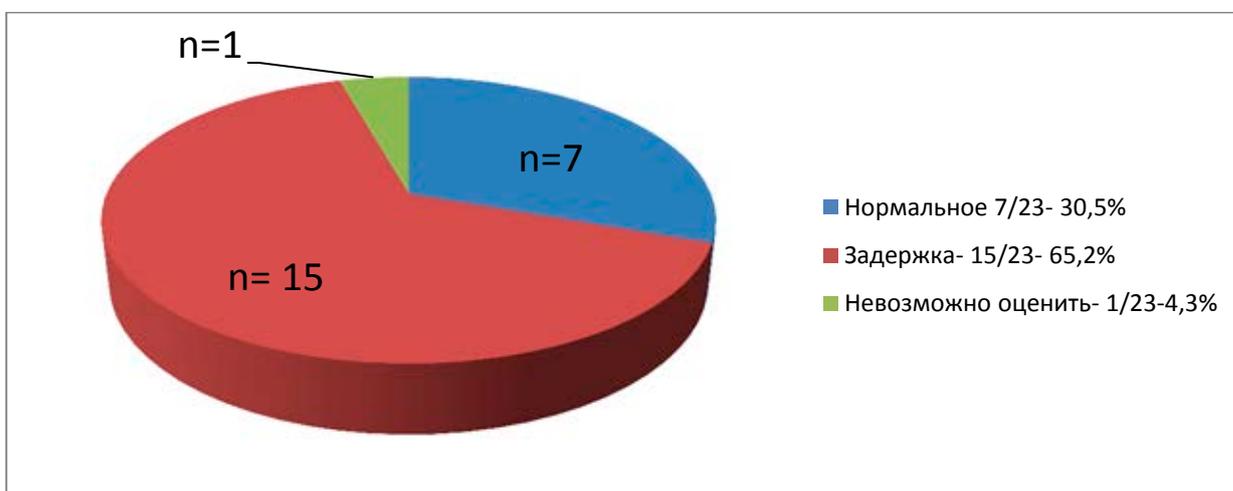


Рисунок 2.2 – Психомоторное развитие до начала эпилептических приступов в проспективной группе (n=23)

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.

По данным ЭЭГ бодрствования, у всех детей была зафиксирована гипсаритмия и ее модифицированные варианты. У 1/23 (4,3%) на ЭЭГ бодрствования регистрировалась классическая гипсаритмия. У 1/23 (4,3%) регистрировался синхронизированный вариант модифицированной гипсаритмии, у остальных 21/23 (91,4%), по данным ЭЭГ бодрствования, регистрировался «супрессивно-взрывной» паттерн – вариант модифицированной гипсаритмии.

### 2.3 Характеристика лечения ИС

Среди 180 детей 132/180 ребенка получали гормональную терапию (73,3%), 48/180 (26,6%) никогда не получали гормональную терапию.

Характеристика антиэпилептической терапии приведена в таблице 2.6.

Таблица 2.6 – Характеристика антиэпилептической терапии в ретроспективной группе (n=180)

Антиэпилептический препарат	Число пациентов, его принимавших	Частота назначения, %
Вальпроевая кислота	159/180	88,3
Вигабатрин	85/180	47,2
Леветирацетам	78/180	43,3
Топирамат	70/180	38,9
Производные бензодиазепина	36/180	20
Карбамазепин	28/180	15,5
Оскарбазепин	28/180	15,5
Ламотриджин	27/180	15
Этосуксимид	23/180	12,8
Барбитураты	19/180	10,5
Зонисамид	7/180	3,9
Лакосамид	3/180	1,7
Иновелон	2/180	1,1
Перампанел	1/180	0,5
Без АЭП	3/180	1,7

Число принимаемых антиэпилептических препаратов (АЭП) варьировало от 1 до 10 различных препаратов в течение жизни. Среднее число АЭП на одного ребенка в ретроспективной группе составило 3,3 препарата.

Характеристика принимаемых антиэпилептических препаратов в проспективной группе приведена в таблице 2.7.

Таблица 2.7 – Характеристика принимаемых антиэпилептических препаратов в проспективной группе (n=23)

Антиэпилептический препарат	Число пациентов, его принимавших	Частота назначения, %
Вальпроевая кислота	16/23	69,5
Вигабатрин	10/23	43,5
Леветирацетам	13/23	56,5
Топирамат	6/23	26
Производные бензодиазепина	2/23	8,7
Карбамазепин	3/23	13
Ламотриджин	3/23	13
Барбитураты	3/23	13
Окскарбазепин	1/23	4,3

Среди 180 детей 109/180 (60,5%) получали гормональную терапию: выбор препарата и число пациентов, его применявших, приведены в таблице 2.8.

Таблица 2.8 – Гормональные препараты в ретроспективной группе (n=180)

Гормональный препарат	Число детей (n)	Процент детей (%)
Метилпреднизолон (пульс + пероральный прием)	38/180	21,1
Метилпреднизолон (только таблетированная форма)	3/180	1,6
Тетракозактид	46/180	25,5
Дексаметазон	13/180	7,2

Продолжение таблицы 2.8

Гидрокортизон	5/180	2,7
Преднизолон	3/180	1,6
Тетракозактид	1/180	0,5

Метилпреднизолон и тетракозактид назначались по описанным выше схемам, но некоторое число детей – 25/180 (13,8%) – получали различные гормональные препараты по разным схемам введения. 1/180 ребенок получал тетракозактид по схеме: 0,05 мг на кг в сутки, в/м в один прием – 10 введений ежедневно, что отличалось от схемы с прогрессивным увеличением дозы, которая применялась у 46/180 детей. В связи с этим данный пациент не включен в общую группу детей сравнения, получавших тетракозактид.

#### **Статистическая обработка данных**

Статистическая оценка выполнялась с использованием программ Microsoft Excel. Анализ категориальных переменных проводился с использованием теста  $\chi^2$  с аппроксимацией распределения тестовой статистики методом Монте-Карло, в случае таблиц сопряженности  $2 \times 2$  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 –  $\chi^2$  для увеличения статистической мощности. Ассоциация считалась статистически значимой при  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

Всего были проанализированы данные по лечению 203 пациентов с ИС. Исследуемые дети ранее получали от 1 до 10 различных антиэпилептических препаратов (таблица 3.1). Около 60% пациентов получали три и более АЭП.

Таблица 3.1 – Число принимаемых антиэпилептических препаратов в анамнезе

Число АЭП	Число детей (n=203)	Процент детей, %
0	3/203	1,5
1	40/203	19,7
2	37/203	18,2
3	52/203	25,6
4	27/203	13,3
5	22/203	10,8
6	9/203	4,4
7	5/203	2,5
8	6/203	2,9
9	1/203	0,5
10	1/203	0,5

На момент старта гормональной терапии большинство пациентов получали от одного до трех АЭП (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Число принимаемых антиэпилептических препаратов на момент старта гормональной терапии

Число АЭП	Число детей (n=132*)	Процент детей, %
0	6/132	4,5
1	38/132	28,8
2	25/132	18,9

Продолжение таблицы 3.2

3	35/132	26,5
4	15/132	11,4
5	8/132	6
6	3/132	2,3
8	2/132	1,5

Примечание: \* – в данную таблицу включены только дети, получавшие гормоны, поэтому их число меньше общего числа пациентов (n=203).

В связи с разными подходами в выборе АЭП, в зависимости от наличия у ребенка туберозного склероза (ТС), в данной работе мы анализировали эффективность антиэпилептических препаратов, разделив детей в зависимости от наличия или отсутствия у них ТС. Данные по частоте назначения АЭП представлены ниже в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Частота назначения различных антиэпилептических препаратов в ретроспективной группе детей (n=180)

Препарат	Дети с ТС (n=69)	Дети без ТС (n=111)
Вальпроевая кислота	62/69 (89,8%)	98/111 (88%)
Вигабатрин	47/69 (68%)	38/111 (34%)
Топирамат	30/69 (43,5%)	40/111 (36%)
Леветирацетам	28/69 (40,5%)	48/111 (43%)
Окскарбазепин	14/69 (20,3%)	15/111 (13,5%)
Бензодиазепины	13/69 (18,8%)	24/111 (21,6%)
Карбамазепин	11/69 (15,9%)	16/111 (14,4%)
Ламотриджин	10/69 (14,5%)	17/111 (15,3%)
Этосуксимид	6/69 (8,7%)	17/111 (15,3%)
Фенобарбитал	6/69 (8,7%)	13/111 (11,7%)
Руфинамид	3/69 (4,3%)	–
Зонисамид	2/69 (2,9%)	4/111 (3,6%)
Лакосамид	–	2/111 (1,8%)
Перампанел	–	1/111 (0,9%)

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

Эффективность антиэпилептической терапии рассмотрена ниже в таблицах 3.4–3.6.

Таблица 3.4 – Эффективность антиэпилептической терапии в ретроспективной группе детей с туберозным склерозом (n=69)

Препарат	Частота назначения препарата, n (%)	Частота прекращения приступов и подавления гипсаритмии, n (%)	Частота сокращения приступов $\geq 50\%$ и подавления гипсаритмии, n (%)
Вальпроевая кислота	62/69 (89,8%)	12/62 (19,3%)	5/62 (8%)
Вигабатрин	47/69 (68%)	33/47 (70,2%)	7/47 (14,9%)
Топирамат	30/69 (43,5%)	5/30 (16,6%)	2/30 (6,6%)
Леветирацетам	28/69 (40,5%)	7/28 (25%)	2/28 (7%)
Окскарбазепин	14/69 (20,3%)	2/14 (14%)	3/14 (21,4%)
Бензодиазепины	13/69 (18,8%)	1/13 (7,7%)	2/13 (15,4%)
Карбамазепин	11/69 (15,9%)	–	–
Ламотриджин	10/69 (14,5%)	1/10 (10%)	1/10 (10%)
Этосуксимид	6/69 (8,7%)	–	–
Фенобарбитал	6/69 (8,7%)	1/6 (8,7%)	–
Руфинамид	3/69 (4,3%)	–	–
Зонисамид	2/69 (2,9%)	–	–
Лакосамид	2/69 (2,9%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)
p*	p	$\chi^2=51,137, p < 0,0001$	$\chi^2=63,945, p < 0,0001$

Примечание: \*p – значения получены в тесте  $\chi^2$  с использованием метода Монте-Карло для аппроксимации распределения.

Данные таблицы демонстрируют ожидаемо высокую эффективность вигабатрина в подавлении приступов и гипсаритмии, а также ожидаемую невысокую эффективность всех остальных АЭП.

Таблица 3.5 – Эффект антиэпилептической терапии в ретроспективной группе детей без туберозного склероза (n=111)

Препарат	Частота назначения препарата	Частота прекращения приступов и подавления гипсаритмии, n (%)	Частота сокращения приступов $\geq 50\%$ и подавления гипсаритмии, n (%)
Вальпроевая кислота	98/111 (88%)	14/98 (14,3%)	8/98 (8,1%)
Вигабатрин	38/111 (34%)	8/38 (21%)	14/38 (36,8%)
Топирамат	40/111 (36%)	5/40 (12,5%)	1/40 (2,5%)
Леветирацетам	48/111 (43%)	3/48 (6,3%)	5/48 (10,4%)
Окскарбазепин	15/111 (13,5%)	–	–
Бензодиазепины	24/111 (21,6%)	–	1/24 (4,1%)
Карбамазепин	16/111 (14,4%)	1/16 (6,3%)	–
Ламотриджин	17/111 (15,3%)	–	1/17 (5,9%)
Этосуксимид	17/111 (15,3%)	–	2/17 (11,8%)
Фенобарбитал	13/111 (11,7%)	1/13 (7,8%)	1/13 (7,8%)
Зонисамид	4/111 (3,6%)	–	1/4 (25%)
Лакосамид	2/111 (1,8%)	–	–
Перампанел	1/111 (0,9%)	1/1 (100%)	–
p*	P	$\chi^2=106,68, p < 0,0001$	$\chi^2=109,17, p < 0,0001$

Примечание: \*p-значения получены в тесте  $\chi^2$  с использованием метода Монте-Карло для аппроксимации распределения.

Таблица 3.6 – 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: \*р-значения, полученные с помощью точного теста Фишера при сравнении эффективности терапии у пациентов с ТС и без ТС.

Полученные данные говорят о невысокой в целом эффективности всех препаратов, включая вигабатрин в терапии инфантильных спазмов, не обусловленных туберозным склерозом. Возможно, что невысокая эффективность вигабатрина вызвана относительно небольшими суточными дозами препарата, традиционно применяемыми в нашей стране (менее 100 мг на кг веса). Также из представленных данных мы можем сделать вывод об относительно невысокой эффективности таких препаратов, как топирамат, вальпроевая кислота и леветирацетам. Их эффективность (прекращение спазмов и подавление гипсаритмии) в нашем исследовании колебалась от 14 до 20–25%, что явно недостаточно. Совершенно неэффективным оказался этосуксимид, который тем не менее применялся у 15% пациентов (в лекарственной форме, не зарегистрированной в РФ). Что касается новых препаратов, то эффективность перампанела, руфинамида и зонисамида определить не представляется возможным в связи с небольшим количеством пациентов.

Интересным представляется тот факт, что у 5/180 детей наступила самопроизвольная стойкая ремиссия. У одного из детей отмечался дебют спазмов с 4 мес. с регрессом психомоторного развития и модифицированной гипсаритмией на ЭЭГ. Мама ребенка категорически отказалась от приема любых антиэпилептических препаратов. В возрасте 10 месяцев спазмы купировались самостоятельно, психомоторное развитие возобновилось, но появились редкие (1 раз в месяц) фокальные эпилептические приступы. На ЭЭГ бодрствования эпилептиформная активность отсутствовала, МРТ головного мозга была нормальной, генетическое обследование ребенка не проводилось. В настоящее время ребенку 5 лет, отмечается легкая задержка психоречевого развития, частота фокальных эпилептических приступов – 1 раз в месяц. У другого ребенка с инфантильными спазмами прекращение приступов с последующей ремиссией возникло на фоне ОРВИ и температуры 39 градусов.

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.

### **3.2 Эффективность гормональной терапии по данным ретроспективного исследования**

В исследуемой группе 132/180 (73,3%) получали гормональную терапию, однако стартовой она была только для 6/132 (4,5%). Эффективность гормональной 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, описанной в материалах и методах (пульсовая терапия с переходом на пероральный прием препарата), а 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 (рисунок 3.1). 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.



Рисунок 3.1 – Варианты гормональной терапии в ретроспективной группе (n=109)

Эффективность гормональной терапии в ретроспективной группе приведена в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – 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%)

Продолжение таблицы 3.7

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

Из таблицы 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 метилпреднизолона.

Достаточно эффективным представляется гидрокортизон, но он был применен всего у 5 детей, поэтому трудно сделать окончательные выводы. Гидрокортизон прекратил приступы у троих из пяти пролеченных им пациентов. Дексаметазон продемонстрировал более низкую эффективность: прекращение ИС и подавление гипсаритмии отмечалось у 5/13 (38,4%) детей, сокращение числа эпилептических спазмов  $\geq 50\%$  и подавление гипсаритмии на ЭЭГ у 3/13 (23%) детей. Не было эффекта у 5/13 (38,4%) детей. У троих детей, получавших метилпреднизолон без пульсовой терапии, полного прекращения приступов не удалось добиться, у одного из трех пациентов отмечалось значительное снижение

их частоты. У троих детей, получавших таблетированный преднизолон, не было эффекта от терапии.

Также был один ребенок, получавший тетракозактид 0,05 мг на кг в сутки, в/м в один прием – 10 введений ежедневно, что отличалось от схемы с прогрессивным увеличением дозы, которая применялась у 46/132 детей, в связи с чем данный пациент не включен в общую группу детей сравнения, получавших тетракозактид. Было достигнуто полное прекращение эпилептических спазмов и подавление гипсаритмии.

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 1/203 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.

### **3.3 Эффективность и переносимость гормональной терапии по данным проспективного исследования**

Для более достоверной оценки результатов эффективности и переносимости гормональной терапии метилпреднизолоном по предложенной нами схеме были проанализированы результаты лечения в проспективной группе детей. Эффективность и переносимость терапии была оценена у 23 пациентов. 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 3.2.



Рисунок 3.2 – 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 рецидов 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 3.3.

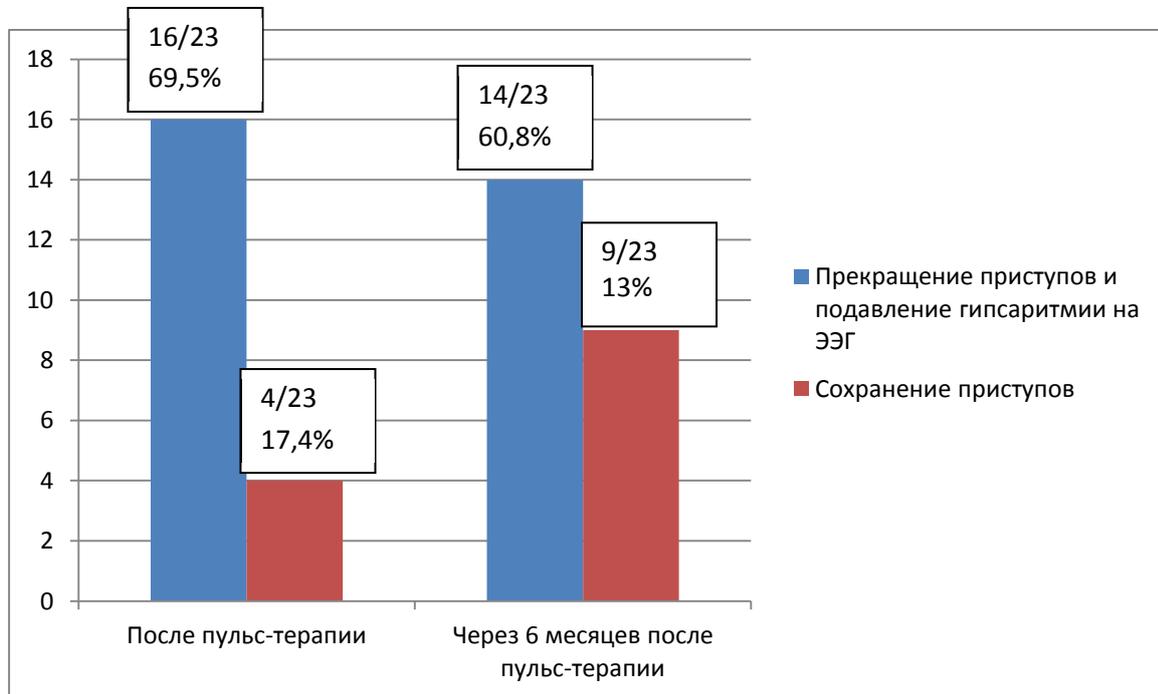


Рисунок 3.3 – Оценка долгосрочной эффективности гормональной терапии в проспективной группе через 6 месяцев лечения

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% ( $n=2/16$ ).

### 3.4 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 Developmental Profile 3. 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 3.4).

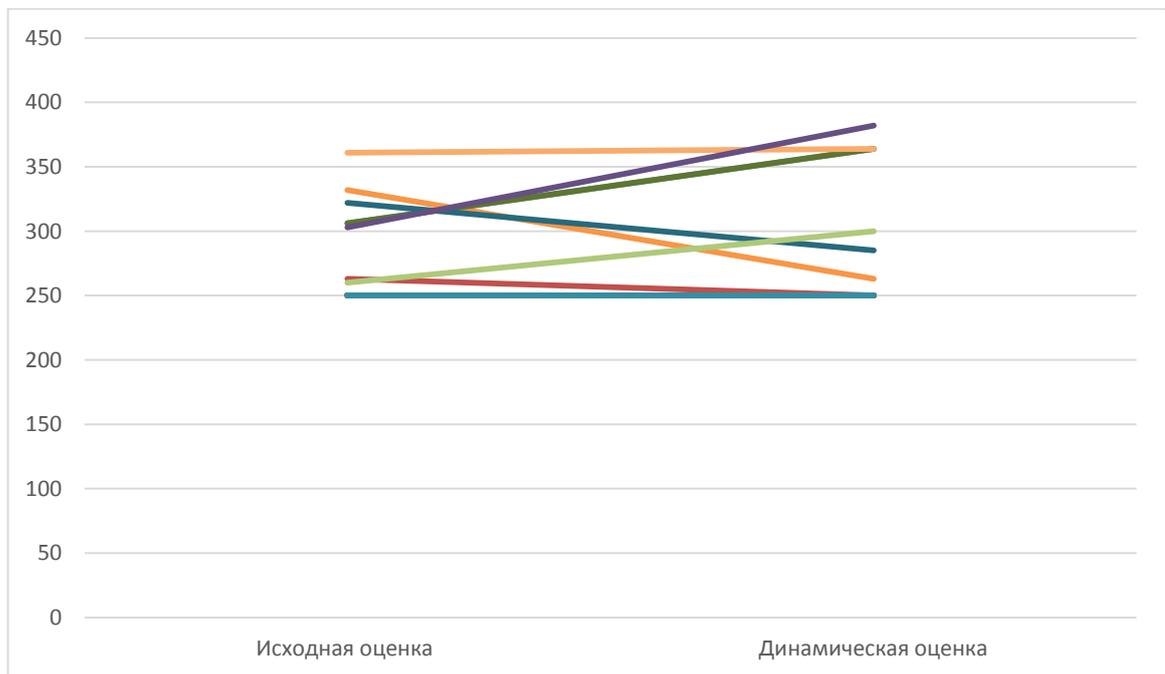


Рисунок 3.4 – Динамика уровня развития по шкале Developmental Profile 3 в проспективной группе

Исходя из данных, изображенных на рисунке, лишь у некоторых детей отмечалась положительная динамика в развитии, у остальных не было положительной динамики или даже отмечался регресс развития.

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. Наличие продолжающегося регресса.
2. Прекращение регресса психомоторных навыков.
3. Улучшение социально-эмоциональной сферы, а именно появление проявлений ранее утраченных эмоций, узнавание людей, реакция на обращенную речь.
4. Приобретение новых моторных навыков.
5. Приобретение новых ранних речевых навыков.

Среди 16/23 детей с полным прекращением эпилептических спазмов 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 провели сравнительную оценку детей по уровню социально-эмоционального развития по шкале Developmental Profile 3 (рисунок 3.5).

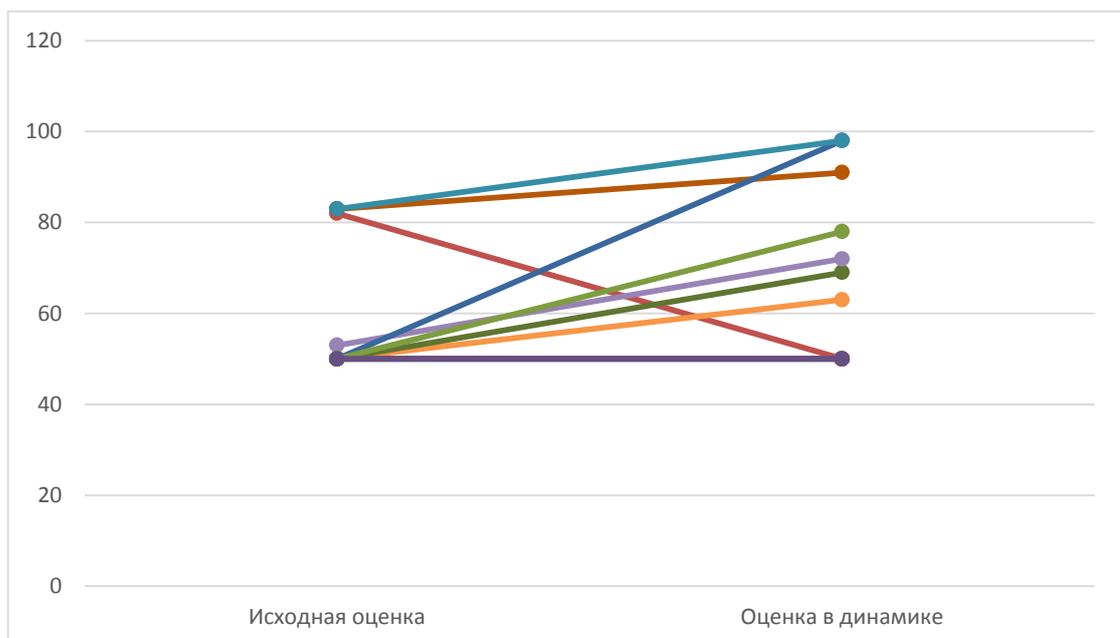


Рисунок 3.5 – Динамика уровня социально-эмоционального развития по шкале Developmental Profile 3 в проспективной группе

Также мы проанализировали прирост в социально-эмоциональном развитии в группе детей, ответивших на терапию (n=16) (рисунок 3.6).

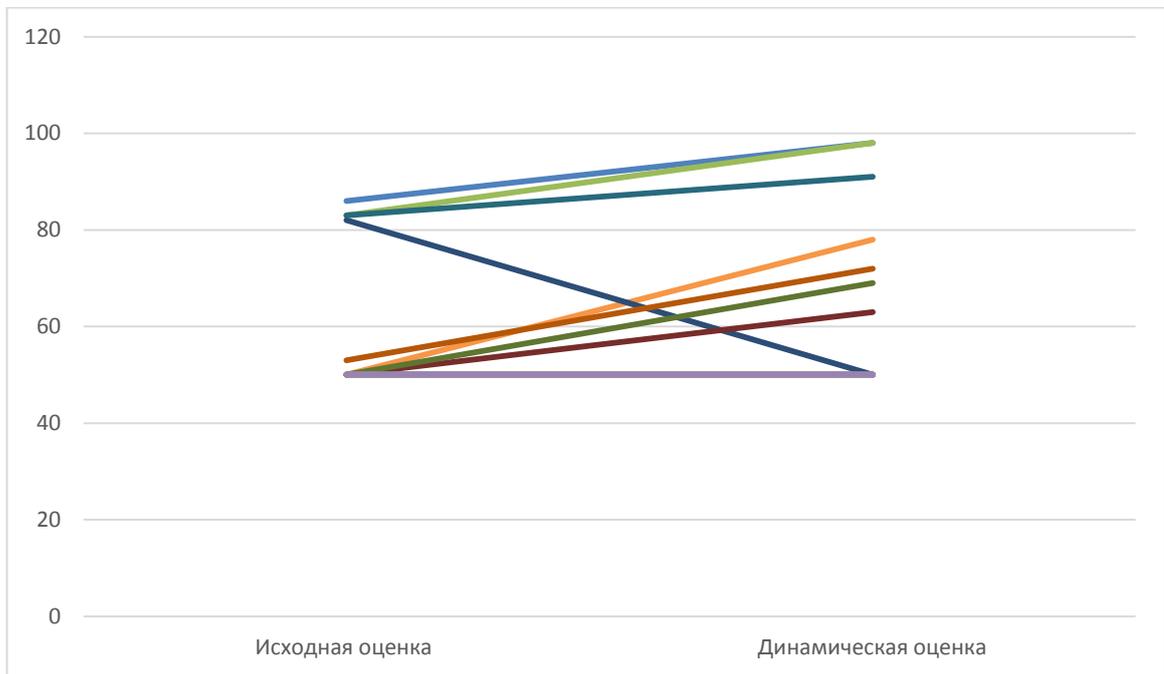


Рисунок 3.6 – Динамика уровня социально-эмоционального развития по шкале Developmental Profile 3 в проспективной группе среди детей, ответивших на терапию (n=16)

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

Примером успешного применения предложенной нами схемы гормональной терапии является следующее клиническое наблюдение:

Ребенок С., мальчик, 1 год на момент первичного обращения, поступил в отделение психоневрологии -1 ОСП Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России с жалобами на эпилептические приступы и регресс психомоторного развития.

Anamnesis vitae. Ребенок от 2-й беременности (I беременность – роды, мальчик 8 лет здоров, сестра-близнец – здорова). Ребенок родился вторым из двойни. Роды срочные. Масса при рождении – 2540 гр, рост – 48 см. оценка по

Апгар – 7/8 б. Ухудшение состояния на 3 сутки с развитием неонатальных судорог. Был назначен вальпроат, и неонатальные судороги были купированы.

Anamnesis morbi. Дебют приступов с 9 месяцев в виде серийных инфантильных спазмов. Был введен топирамат, что привело к аггравации приступов. Замена терапии на микрогранулы вальпроата 350 мг/сут (25 мг/кг/сут) не дала значимой динамики с сохранением приступов до 3–4 серий в день по 6–7 спазмов. На фоне приступов отмечался регресс развития: перестал сидеть, перестал получать новые навыки, «уходит в себя», пропали эмоции. Введен вигабатрин – без существенного эффекта. На момент обращения получал вигабатрин 750 мг 2 р/сут (107 мг/кг/сут).

Неврологический статус. В возрасте 1 года комплекс оживления отсутствует, ребенок не улыбается, вещами и людьми не интересуется, нет ни лепета, ни гуления. Общемозговые и менингеальные симптомы отсутствуют. Череп обычной формы, перкуторный звук – без особенностей.

Черепная иннервация: I п. Обоняние: нет данных. II п. Зрение: грубо не нарушено. III IV VI пп. – движения глазных яблок – плавающие, фиксация недлительная. Конвергенция сохранена. Зрачки округлые D=S, реакции их на свет, аккомодацию удовлетворительные. V п. – точки выхода тройничных нервов – безболезненны. Корнеальный и конъюнктивальный рефлекс вызываются, D = S, выражены умеренно. VII п. – глазные щели D=S, лицо симметрично. VIII п. – слух – сосредоточение есть, нистагма нет. XI п. – повороты головы с затруднениями. Поднимание плеч с-м свободных надплечий. IX X XII пп. – язык по средней линии. Глотание не нарушено, жевание не сформировано по возрасту. Фонация удовлетворительная. Мягкое небо подвижно. Uvula по средней линии.

Рефлекторно-двигательная сфера: голову удерживает хорошо. Не сидит. Не ходит. Верхние конечности: пассивные и активные движения ограничены. Мышечный тонус повышен. Сила мышц не снижена. Сухожильные рефлекс живые. Нижние конечности: движение в тазобедренных суставах – ограничено сведение, в коленных и голеностопных суставах – движения в полном объеме. Мышечный тонус несколько повышен. Сила мышц сохранена. Сухожильные

рефлексы живые. Чувствительность не исследовалась в связи с выраженной задержкой психического развития и отсутствием контакта. Координаторные пробы не проводились.

Соматический статус без особенностей.

Ранее проведенные исследования: на МРТ головного мозга выявлена перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ); на рутинной ЭЭГ в 11 мес. – модифицированная гипсаритмия.

Видео-ЭЭГ-мониторинг 14.05.2018 г. – редуцирование физиологических паттернов сна. Эпилептиформная активность во сне с высоким индексом – модифицированная гипсаритмия (рисунок 3.7). Зарегистрирована серия инфантильных спазмов.

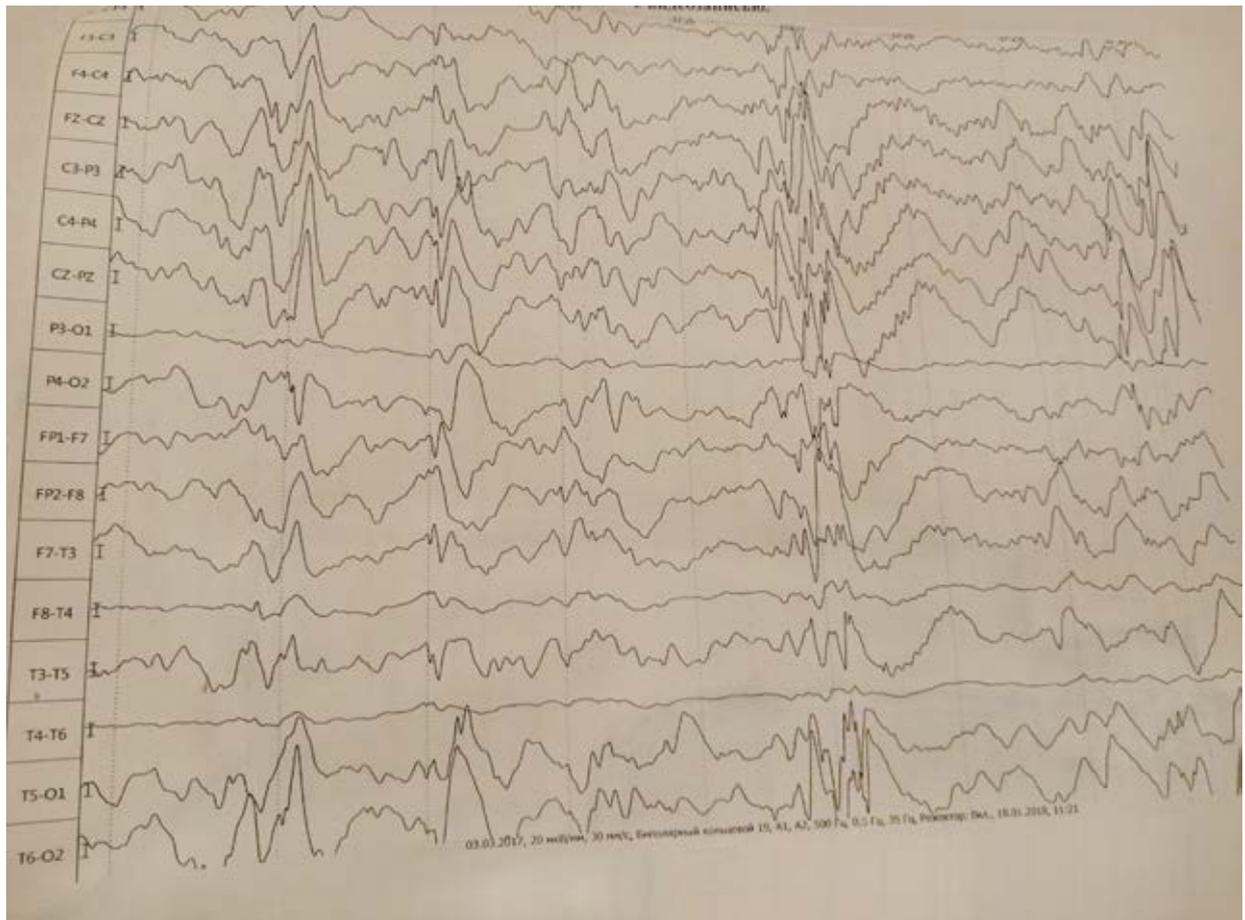


Рисунок 3.7 – Картина межприступной ЭЭГ до лечения

Клинический диагноз: симптоматическая эпилепсия (синдром Веста) (код по МКБ G 40.0). Осложнения: задержка психомоторного и психоречевого развития.

Лечение: в мае 2018 г. проведена гормональная пульс-терапия метилпреднизолоном по стандартной схеме: 30 мг/кг/сут в/в капельно №3, 20 мг/кг/сут в/в капельно №1, 10 мг/кг/сут в/в капельно №1. На фоне терапии, после третьего введения метилпреднизолона, полностью купировались инфантильные спазмы. По данным ЭЭГ сна купировалась гипсаритмия. Побочных эффектов от терапии мама ребенка не отмечала, однако заметила возвращение к ребенку эмоций.

После окончания пульс-терапии назначен метилпреднизолон в таблетированной форме: 2 мг/кг/сут – 1 неделя, затем 1,5 мг/кг/сут – 3 мес. с постепенной отменой по 4 мг/неделю. Продолжен прием вигабатрина.

Контрольное наблюдение в декабре 2020 г. (7 мес. после гормональной терапии): эпилептических приступов нет. Лекарственная терапия: вигабатрин 750 мг 2 р/сут. Проведен контроль ЭЭГ – гипсаритмии не зафиксировано (рисунок 3.8).

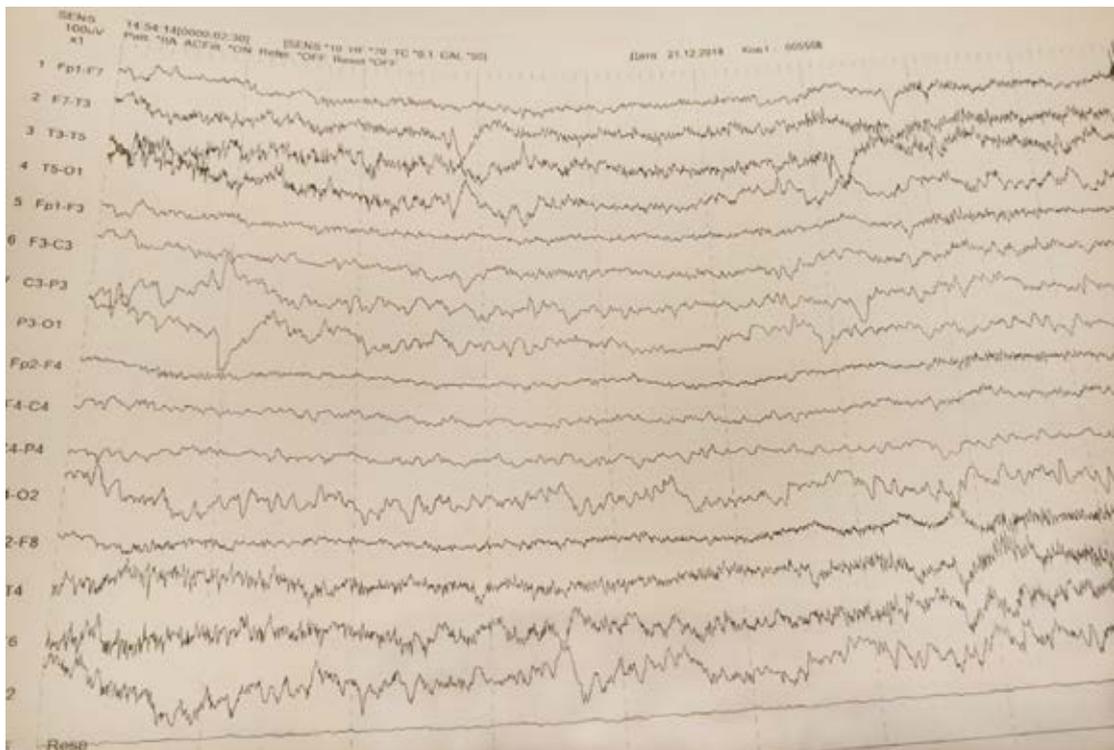


Рисунок 3.8 – Контроль ЭЭГ в динамике: отсутствие гипсаритмии

Проведена динамическая оценка двигательных навыков и когнитивных функций: оценка, проведенная по шкале DP3, отражена на рисунке 3.9.

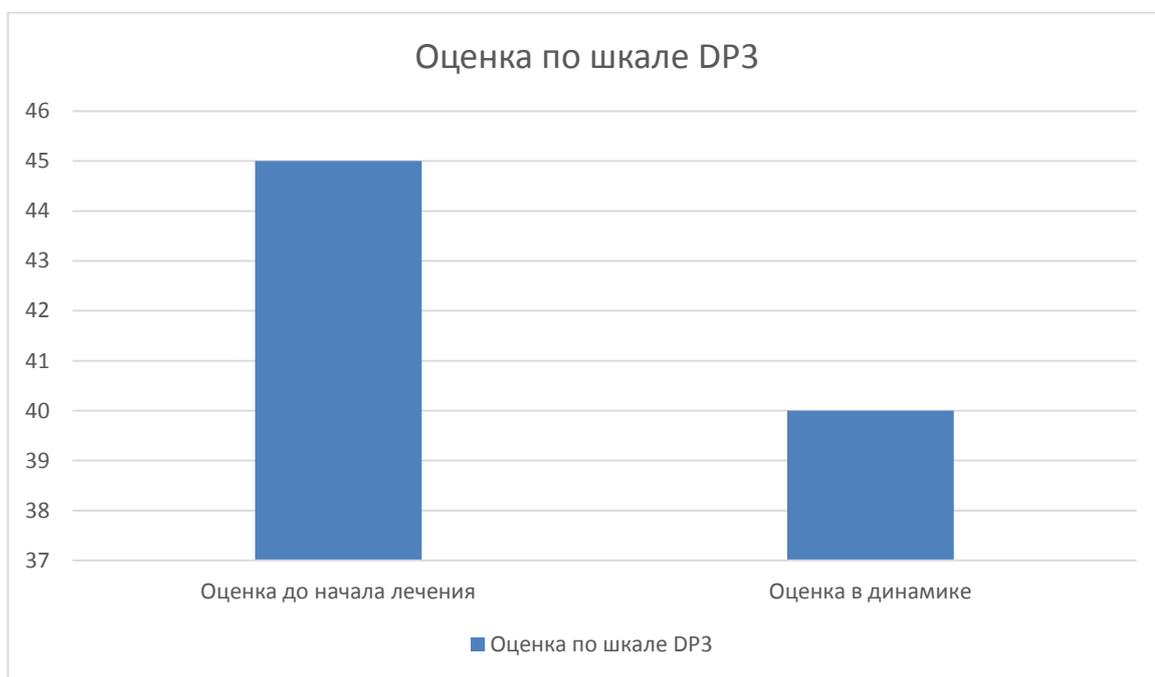


Рисунок 3.9 – Общая динамическая оценка по шкале DP3

При оценке общего стандартизированного балла наблюдается его снижение. В связи с увеличением возраста ребенка идет увеличение требований к нему, в связи с чем стандартизированный балл по возрасту уменьшился. В целях более корректной оценки динамики развития мы провели оценку навыков по каждому параметру шкалы, результаты отражены на рисунке 3.10.

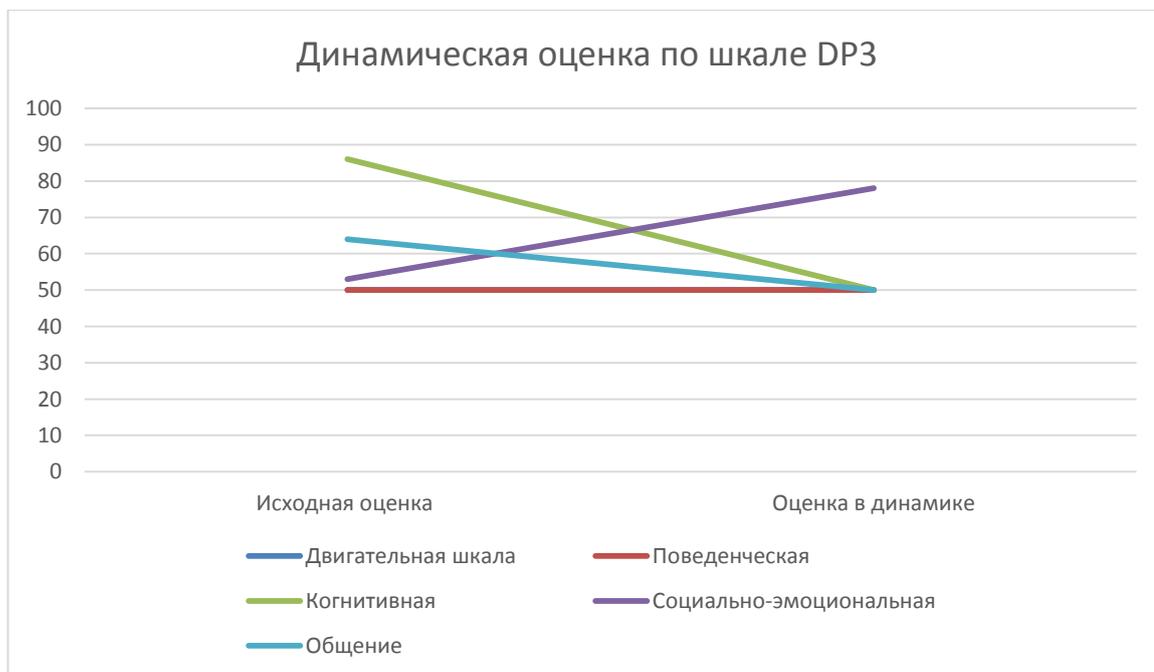


Рисунок 3.10 – Динамическая оценка по шкале DP3 по каждому параметру

Согласно данным, отраженным на рисунке, мы видим прирост в социально-эмоциональной сфере. Однако отмечается относительное снижение моторных навыков по сравнению с нормативным развитием. Шкала DP3 является стандартизированной шкалой и, вероятно, обладает низкой чувствительностью в оценке моторных навыков при грубых задержках развития. Следует отметить, что у ребенка не отмечалось истинной потери навыков.

Ниже приводится другой пример успешной гормональной терапии:

Ребенок 3., девочка, 1 год 4 месяца, поступила в отделение психоневрологии – 1 ОСП Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России с жалобами на эпилептические приступы и регресс психомоторного развития.

*Anamnesis vitae.* Ребенок от 3-й беременности, 2-х родов. Беременность протекала без особенностей. Роды преждевременные на 29 неделе гестации (с ранним излитием околоплодных вод). Масса тела при рождении – 1180 г, рост – 34 см., оценка по Апгар – 3/4 б. При рождении состояние стабильно тяжелое с ухудшением на 5-е сутки из-за развития внутрижелудочкового кровоизлияния 3

степени, в дальнейшем развился гнойный менингит. Отмечались неонатальные судороги, их подробная характеристика отсутствует. Находилась на ИВЛ и зондовом вскармливании в течение 28-х суток, после чего был переведен в отделение патологии новорожденных, стационарное лечение там проводилось до возраста 3,5 мес.

*Anamnesis morbi.* До начала приступов моторное развитие соответствовало гестационному возрасту. С 1 г. 2 мес. – серийные инфантильные спазмы, как правило, после пробуждения. Регресс психомоторных навыков: перестала стоять, сидеть, стала плохо держать голову, перестала переворачиваться, пропала речь. Мама отметила обеднение эмоций. По месту жительства был назначен леветирацетам 300 мг/сут (30 мг/кг) – без эффекта.

Неврологический статус на момент первичного осмотра: пациентка в сознании, контакт сохранен, на осмотр реагирует. Речь – гуление. Общемозговых и менингеальных симптомов нет. Череп микроцефальной формы, окружность головы равна 42 см, перкуторный звук – без особенностей.

Черепная иннервация: I п. Обоняние: нет данных. II п. Зрение: нет данных. III IV VI пп. – движения глазных яблок – плавающие, фиксация недлительная. Конвергенция несколько снижена. Зрачки округлые D=S, реакции их на свет, аккомодацию удовлетворительные. V п. – точки выхода тройничных нервов – безболезненны. Корнеальный и конъюнктивальный рефлекс вызываются, D = S, выражены умеренно. VII п. – глазные щели D=S, лицо симметрично. VIII п. – слух – сосредоточение есть, нистагма нет. XI п. – повороты головы в полном объеме. Поднимание плеч – симптом свободных надплечий. IX X XII пп. – язык по средней линии. Глотание не нарушено, жевание не сформировано по возрасту. Фонация удовлетворительная. Мягкое небо подвижно. Uvula по средней линии.

Рефлекторно-двигательная сфера: голову удерживает плохо. Не поворачивается со спины на живот и с живота на спину. Не сидит. Не ходит. Динамические контрактуры в голеностопных суставах. Объем активных и пассивных движений ограничен, больше в ногах (тазобедренных, коленных и голеностопных суставах). Мышечный тонус повышен, больше в ногах по

спастическому типу. Сила мышц сохранена. Сухожильные рефлексы повышены с расширением рефлексогенных зон. Чувствительность не исследовалась по возрасту. Координаторные пробы не проводились, по возрасту.

Шкала DP3 в момент первичного осмотра – суммарный стандартизированный балл – 311. Общий балл – 47.

На МРТ головного мозга – перивентрикулярная лейкомаляция.

Видео-ЭЭГ-мониторинг 04.04.2018 г. – мультифокальная эпилептиформная активность, модифицированная гипсаритмия на межприступной ЭЭГ. На ЭЭГ в момент приступов зафиксирована диффузная вспышка высокоамплитудных дельта-волн с последующим диффузным электродекрементом и быстрой активностью: многочисленные флексорные спазмы (рисунок 3.11).

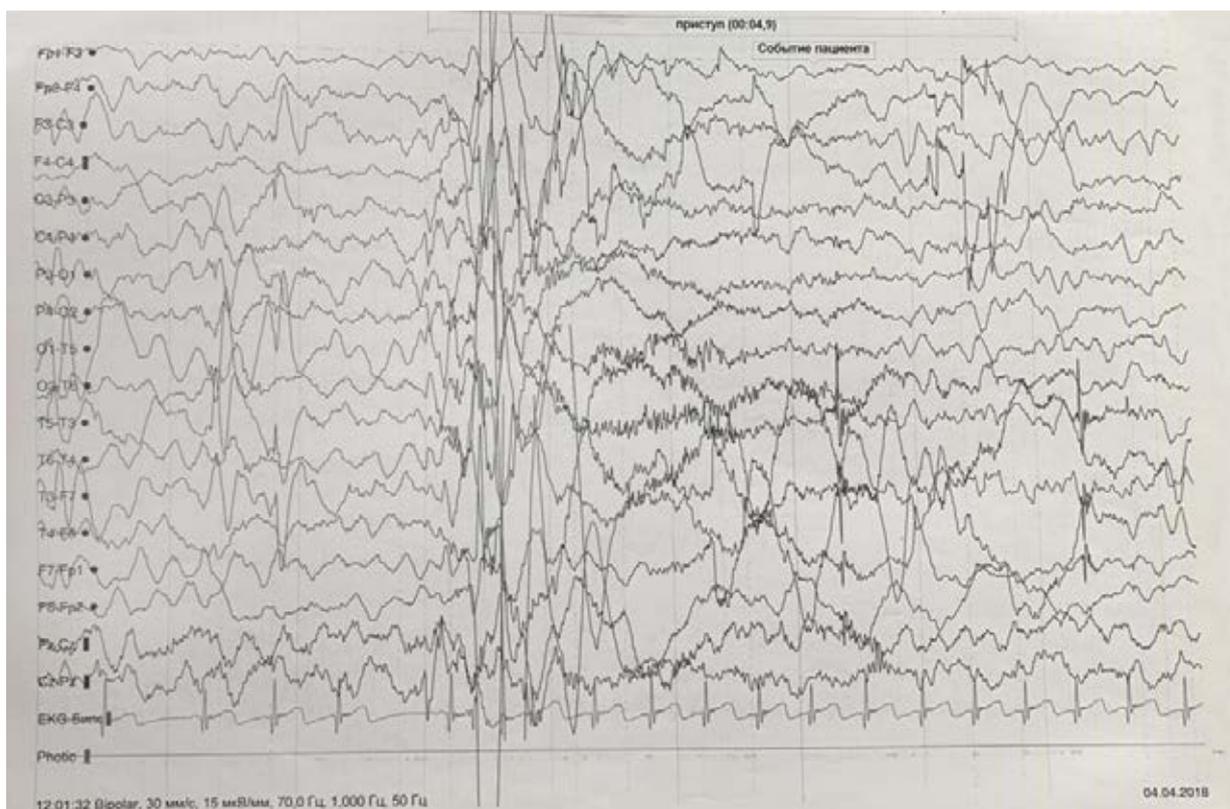


Рисунок 3.11 – Картина ЭЭГ в момент приступа (диффузная вспышка высокоамплитудных дельта-волн с последующим диффузным электродекрементом и быстрой активностью)

Клинический диагноз: симптоматическая эпилепсия (синдром Веста) (код по МКБ G 40.0). Перинатальное поражение ЦНС (перивентрикулярная лейкомаляция). Осложнения: задержка психомоторного и психоречевого развития.

Лечение: в апреле 2018 г. проведена гормональная пульс-терапия метилпреднизолоном по стандартной схеме: 30 мг/кг/сут в/в капельно № 3, 20 мг/кг/сут в/в капельно № 1, 10 мг/кг/сут в/в капельно № 1.

На фоне терапии после третьего введения метилпреднизолона полностью купировались инфантильные спазмы. По данным ЭЭГ сна купировалась и гипсаритмия. Побочных эффектов от терапии мама ребенка не отмечала, однако заметила возвращение к ребенку эмоций. После окончания пульс-терапии назначен метилпреднизолон в таблетированной форме: 5т (1 т – 4 мг, 20 мг/сут или 2 мг/кг/сут) – 1 неделя, затем по 4 т (16 мг) – 3 мес. Продолжен прием леветирацетама 600мг/сут (60мг/кг/сут).

Контрольное наблюдение в ноябре 2018 г.: эпилептических приступов не наблюдается. На ЭЭГ зафиксирована региональная эпилептиформная активность. Продолжает принимать леветирацетам 600мг/сут (50 мг/кг/сут). Побочных эффектов на терапию мама ребенка не отмечает. В целом в неврологическом статусе отмечается положительная динамика в виде появления эмоций. Начала фиксировать взгляд, держать голову вертикально, переворачивается, пытается садиться. Интересуется игрушками.

Шкала DP3 в момент первичного осмотра – суммарный стандартизированный балл – 261. Общий балл – 40.

При оценке динамики развития ребенка по шкале DP3 мы наблюдали снижение общего балла развития (рисунок 3.12).

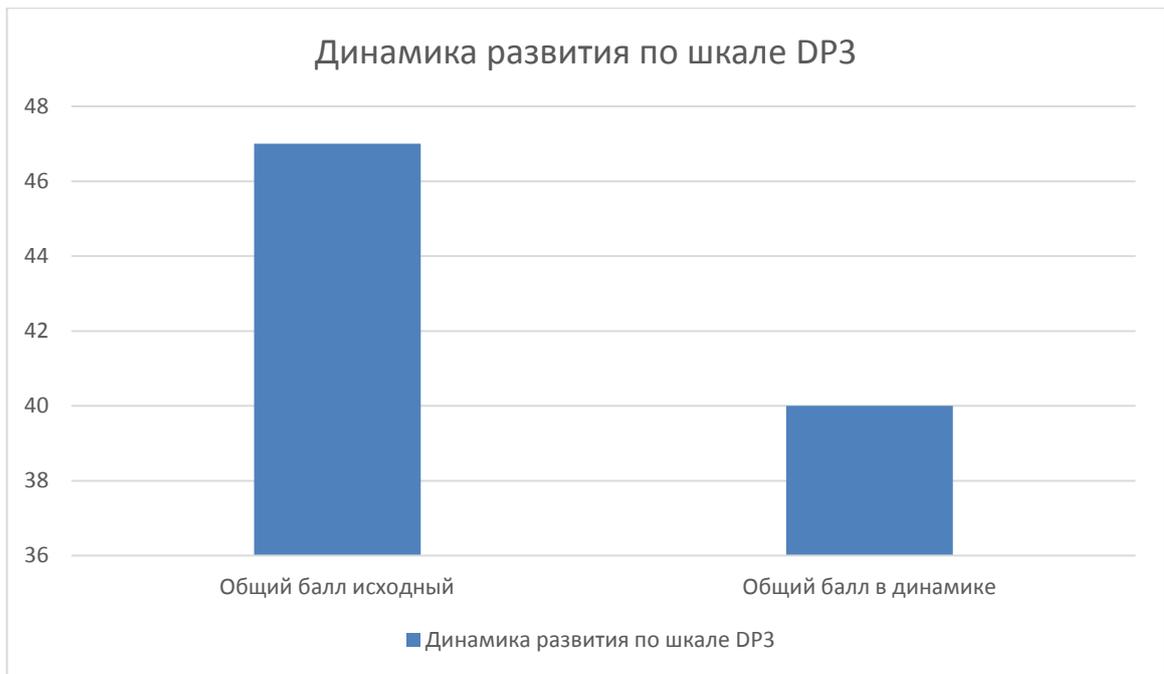


Рисунок 3.12 – Общая динамическая оценка по шкале DP3

Для более корректной оценки полученных результатов мы провели сравнительную оценку по каждому параметру оценочной шкалы (рисунок 3.13).

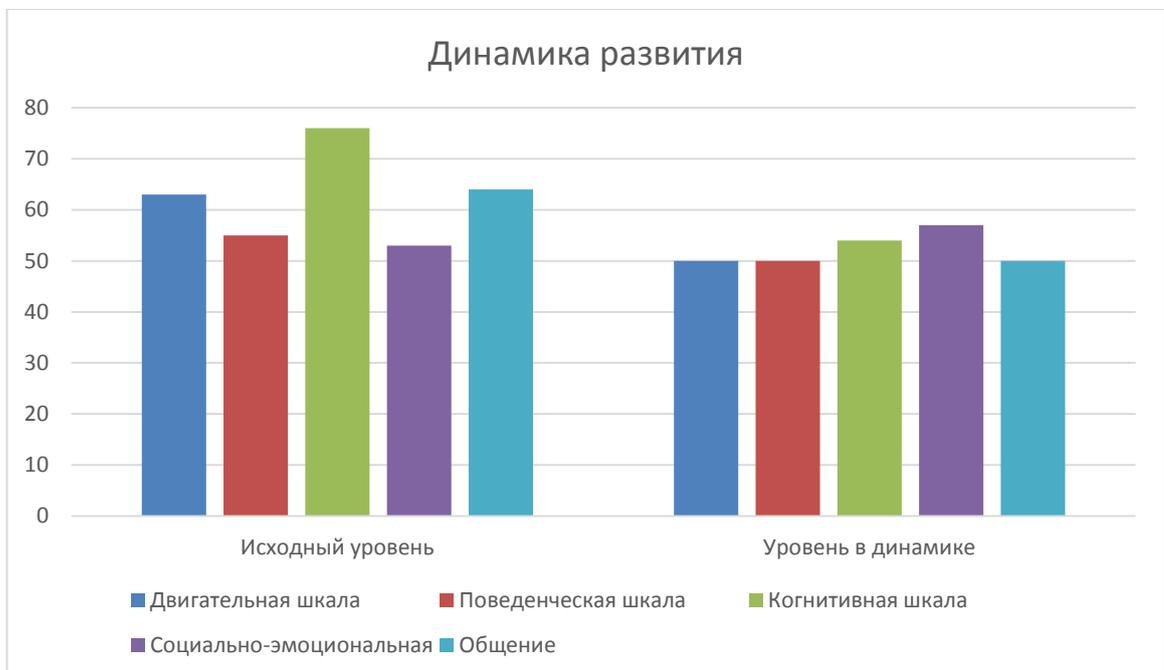


Рисунок 3.13 – Дифференцированная динамическая оценка по шкале DP3

Таким образом, по данным обследования отмечается положительная динамика в социально-эмоциональной сфере.

Отрицательная динамика в моторной сфере, вероятнее всего, вызвана низким уровнем чувствительности шкалы.

### 3.5 Переносимость предложенной схемы гормональной терапии

Нами были проанализированы побочные эффекты гормональной терапии и их частота возникновения в проспективной группе пациентов (таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Характер и частота побочных эффектов гормональной терапии в проспективной группе (n=23)

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%
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 таблицы 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 фосфатаза. 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. В связи с тем, что лейкоцитоз в данном случае связан с влиянием ГКС на гемопоэз и не связан с инфекционными осложнениями. Наблюдаемые нами побочные эффекты не требовали дополнительной терапии. Дополнительно надо отметить, что родителями всех пациентов была заранее проведена беседа о возможных побочных эффектах. Были даны следующие рекомендации:

1. Осуществлять прием кортикостероидной терапии до 12 утра в связи с циркадным механизмом гормональной регуляции.
2. Не принимать кортикостероидные препараты на голодный желудок.
3. При отсутствии непереносимости лактозы, запивать кортикостероидные препараты молочными продуктами (молоком, творогом, кефиром).
4. Сделан акцент на вероятном увеличении массы тела, даны инструкции по рациональной диете.

### 3.6 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.

Разберем сравнительную стоимость самих препаратов. Лечение натуральным АКТГ является достаточно дорогим методом лечения. Стандартный курс лечения натуральным АКТГ в США обходится около 9 млн. 373 тысяч рублей [77]. Нами рассчитана стоимость лечения нашей схемой из расчета веса ребенка 10 кг по ценам препарата в Москве. Предложенная нами схема состоит из двух частей: гормональная пульс-терапия метилпреднизолоном: 1 флакон по 500 мг – 400 руб., 1 флакон по 250 мг – 240 руб., на курс необходимо 3 флакона по 500 мг и 2 флакона по 250 мг. Итоговая стоимость пульсовой терапии метилпреднизолоном равна 1700 рублей. Далее продолжается прием препарата в таблетированной форме: 4 табл/сут, необходимо 730 табл. по 4 мг на 6 мес. В 1 упаковке 30 таблеток. Всего ребенку нужно 25 упаковок по 30 таблеток. Цена 1 упаковки около 190 рублей. Стоимость перорального курса метилпреднизолона составляет 4750 рублей.

Таким образом, стоимость всего лечения метилпреднизолоном для ребенка весом в 10 кг составляет 6 450 руб. Преимуществом также является то, что полученная сумма распределяется на 6 месяцев.

Рассчитаем стоимость лечения тетракозактидом: стоимость 1 ампулы составляет 3500 рублей – схема с постепенным повышением дозы до 1 мг, а затем таким же снижением, рассмотренная ранее, предполагает 20 введений препарата. Таким образом, 3500 рублей умножить на 20 ампул – 70000 курс лечения. Следует отметить, что в государственных аптеках тетракозактид отсутствует, а стоимость одной ампулы в интернет-аптеке может быть и выше описанной в данном случае.

Стоимость лечения вигабатрином рассчитана из расчета 10 кг веса длительностью 1 год и составляет 137500 рублей. Расчет приведен ниже. 1

упаковка препарата содержит 100 таблеток по 500 мг каждая и стоит около 12500 рублей. 10 кг умножить на среднюю дозу препарат в сутки  $150 = 1500$  мг/сут (3 таблетки) и умножить на 365 дней в год, потребность составит 1095 таблеток в год. Это число необходимо поделить на 100 (число таблеток в упаковке) – 10,95, т.е. 11 упаковок в год по 12500 рублей каждая или 137500 рублей (таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Сравнительная стоимость лечения ИС различными препаратами

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

Данные, отраженные в таблице, отчетливо показывают значительно 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 эпилептологу нашими 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 МЗ РФ (таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Методика экономической оценки метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации [21]

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 (таблица 3.11):

Таблица 3.11 – 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, предложенный нами метод обладает наибольшей экономической выгодой.

На территории РФ в связи с низкой доступностью вигабатрина, тетракозактида и натурального АКТГ, как правило, терапия ИС начинается с «перебора» различных антиэпилептических препаратов. Эффективность данного подхода мы разбирали ранее. В этом разделе наша задача разобрать экономическую целесообразность. На момент старта гормональной терапии большинство пациентов получали от одного до трех АЭП. Гормональную терапию получили 132 ребенка. То есть это те дети, у которых все принимаемые антиэпилептические препараты оказались неэффективными. Как мы описывали ранее, наиболее часто назначались и именно в таком порядке: вальпроевая кислота, левитирацетам, топирамат, бензодиазепины, карбамазепин, окскарбазепин, ламотриджин, этосуксимид. Стоимость этих препаратов приведена в таблице 3.12.

Таблица 3.12 – Приблизительная стоимость 1 упаковки препарата

Препарат	Стоимость оригинала в руб.	Стоимость дженерика в руб.
вальпроевая кислота	620	315
леветирацетам	2100	650
топирамат	1600	1400
карбамазепин	300	78
окскарбазепин	500	500
ламотриджин	1100	600
этосуксимид	6500	3500
Общая стоимость	12720	7043

В таблице указана только стоимость введения препарата, а не стоимость годового курса. В результате «перебор» антиэпилептических препаратов в поисках эффективного стоит дороже, чем проведение курса гормональной пульс-терапии метилпреднизолоном.

Также 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.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В обсуждении результатов следует сразу остановиться на определенных ограничениях, связанных с дизайном исследования. Прежде всего, это смешанный, проспективно-ретроспективный характер исследования. Включение ретроспективной части исследования объясняется тем, что нам не хотелось терять интересных, на наш взгляд, данных по достаточно большому количеству пациентов с ИС. Обычно данные отдельных центров по этому эпилептическому синдрому основаны на включении нескольких десятков пациентов, и только в больших мультицентровых исследованиях их может быть несколько сотен. Так, в многоцентровое исследование, посвященное подходам к терапии инфантильных спазмов, F.J.K. O'Callaghan и соавторов были включены 377 пациентов [64]. Нам представлялись интересными данные по этиологии ИС и особенностях их терапии в РФ, поэтому мы оставили их в нашем исследовании. Другая проблема связана с открытым наблюдательным характером исследования эффективности гормональной терапии. Такое исследование (без использования плацебо и без группы контроля, не получающей терапию, а также с включением небольшого числа пациентов) в принципе обладает невысоким уровнем доказательности. Но формирование группы контроля в данном случае затруднено тем фактом, что гормональная терапия проводится по жизненным показаниям, и оставить ребенка с ИС без нее не представляется возможным. Кроме того, ИС – не самый частый эпилептический синдром (частота развития инфантильных спазмов, по литературным данным, составляет 2–4 на 10 тысяч новорожденных детей [86]), и в течение двух лет нам удалось сформировать группу проспективного исследования только из 24 детей. Несмотря на то, что данные ретроспективного исследования были получены из трех крупных клиник, проспективная часть исследования отражает практику только нашего центра и может иметь свои характерные особенности. Сравнение эффективности тетракозактида и метилпреднизолона было непрямым (с параллельным одновременным назначением препаратов), что также снижает уровень достоверности результатов.

Тем не менее подобные открытые наблюдательные исследования, максимально приближенные к обычной клинической практике, также имеют право на существование, так как именно в них оцениваются хронические побочные эффекты и длительная эффективность терапии [39].

Полученные нами данные по этиологии инфантильных спазмов существенно не отличались от данных мировой литературы. Достаточно часто инфантильные спазмы возникают у детей с туберозным склерозом – в ретроспективной группе частота составила 69/180 (38,3%). Возможно, что такая высокая частота туберозного склероза в нашей когорте пациентов с ИС объясняется тем, что на базе ОСП Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России существует Федеральный центр по диагностике и лечению туберозного склероза. Поэтому наличие туберозного склероза у трети пациентов с ИС, скорее всего, не отражает общей ситуации в популяции пациентов с ИС. Сам же факт высокой частоты ИС при туберозном склерозе сомнений не вызывает. По данным международного регистра детей с туберозным склерозом (TOSCA), у детей с туберозным склерозом инфантильные спазмы возникают в 38,9% (n=2216) [62]. В проспективной группе исследования процент детей с туберозным склерозом значительно ниже – 1/23 (4,3%), что может объясняться небольшим числом исследуемых детей. Как хорошо известно, туберозный склероз является генетическим заболеванием, вызванным мутацией в генах *TSC1* или *TSC2*, кодирующих продукцию белков гамартина и туберина. Данные белки регулируют активность mTORC1 (mammalian Target Of Rapamycin Complex 1). Мутация в одном из генов приводит к увеличению активности киназы mTOR и, как следствие, к увеличению пролиферации клеток и их опухолевому росту. Развитие корковых туберов и субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом в головном мозге обуславливает связь между туберозным склерозом и развитием эпилепсии [23].

Также частой причиной развития инфантильных спазмов являлось гипоксически-ишемическое перинатальное поражение головного мозга: по нашим

данным, у 75/180 (41,6%) в ретроспективной группе и у 17/23 пациентов (73,9%) в проспективной группе. Пороки развития головного мозга были диагностированы у 12/180 (6,6%) детей ретроспективной группы и у 1/23 (4,3%) проспективной группы; у 4/180 (2,2%) детей ретроспективной группы и 1/23 (4,3%) проспективной группы развитие заболевания было связано с перенесенной нейроинфекцией. В целом результаты соответствуют литературным данным [76].

Обращает на себя внимание низкий процент детей с генетической этиологией инфантильных спазмов – 8/180 (4,4%) в ретроспективной группе, 3/23 (13%) в проспективной группе. По литературным данным, процент генетических причин синдрома Веста равняется 30% (правда, речь идет в том числе и о туберозном склерозе). В ретроспективной группе: у 5/9 (55,5%) диагностирован синдром Дауна, у 2/9 (22,2%) – синдром Ретта (MECP2), у 1/9 (11,1%) – CDKL5. Нам представляется, что имеет место недостаточная генетическая диагностика, что, безусловно, обусловлено дороговизной секвенирования нового поколения и хромосомного микроматричного анализа, а также тем фактом, что эти методы не включены в стандарты обследования детей с эпилепсией. Например, ни один из наших детей с пороком развития головного мозга не прошел генетического обследования к моменту лечения, хотя хорошо известно, что большинство пороков развития являются генетическими. Представляется, что каждый ребенок с ИС, у которого нет очевидной причины развития приступов (гипоксически-ишемической энцефалопатии, нейроинфекции, в том числе внутриутробной и пр.), должен проходить тот или иной вариант генетического обследования. При наличии пренатальной гипотрофии, множественных стигм дисэмбриогенеза, пороков развития других органов и при наличии нормального кариотипа показан микроматричный хромосомный анализ. Если подобных симптомов нет, то показано секвенирование нового поколения – диагностическая эпилептическая панель, исследование клинического экзона, полного экзона, и, наконец (при неинформативности выше перечисленных методов), полногеномного секвенирования трио (ребенок и его родители).

Конечно, сохраняется роль и таргетного генетического обследования в тех случаях, когда генетическое заболевание имеет характерную клиническую и/или энцефалографическую картину, например, при синдроме Дауна и при синдроме Ретта. Согласно литературным данным, синдром Дауна (трисомия по 21 хромосоме) часто может быть ассоциирован с возникновением инфантильных спазмов. На мышинной модели была доказана связь между высокой активностью ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов (сопровождает синдром Дауна) и возникновением гипсаритмии на ЭЭГ, эпилептических спазмов [38]

По данным Daniels D. и соавт. (2019), частота развития эпилепсии у детей с синдромом Дауна доходит до 13%, при этом на долю инфантильных спазмов приходится 32% из общего числа эпилептических приступов [70].

Известно, что синдром Ретта вызван мутацией в гене *MECP2*, кодирующем метил-СpG-связывающий белок 2 (MECP2). На мышинной модели доказана роль гена *CDKL5* в регуляции MECP2. При нарушении хотя бы в одном из генов нарушаются процессы формирования нейрональных сетей и, как следствие, возникают грубые интеллектуальные нарушения, нарушение аутистического спектра, эпилепсия. Описаны случаи развития эпилептических спазмов у детей с мутациями в генах *CDKL5* в регуляции MECP2 [30]. Эпилептическая энцефалопатия, обусловленная мутациями в гене *CDKL5*, ранее описывалась как атипичный вариант синдрома Ретта, но сейчас рассматривается как отдельное заболевание со своими клиническими терапевтическими и прогностическими особенностями [30]. Ее клиническая картина не настолько специфична, чтобы идти на таргетную диагностику, как правило, мутации в гене выявляются при использовании панелей или исследовании экзозома/генома.

В проспективной группе у одного ребенка с помощью диагностической панели была выявлена патогенная мутация в гене *DOCK7*, у другого диагностирован нейрональный цероидный липофуциноз 2 типа. Интересно, что ген *DOCK7* кодирует белок GEF, принимающий участие в нормальном формировании аксонов. В литературе имеется описание пациентов с

гетерозиготными вариантами мутации гена DOCK7 с развитием эпилептических спазмов [27, 67].

Обнаружение такой этиологии, как нейрональный липофуциноз 2 типа, очень важно, так как появилась ферментозаместительная терапия (церлипоназа альфа, не зарегистрированная в РФ, но терапия осуществима в данный момент по заключению консилиума федерального центра). Нейрональный липофуциноз 2 – это прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, проявляющееся когнитивным и моторным регрессом, а также фармакорезистентной эпилепсией с разными типами эпилептических приступов, в том числе с инфантильными спазмами [26].

Следующая сложность, которую выявило наше исследование, это трудности балльной оценки психомоторного развития ребенка с выраженной его задержкой, а также затруднения в оценке динамики его развития при подавлении гипсаритмии. В том, что касается клинических особенностей ребенка с ИС, то они тесным образом связаны с «массивной» эпилептиформной активностью на ЭЭГ. Появление гипсаритмии на межприступной ЭЭГ влечет за собой прекращение усваивания информации и, как следствие, прекращение приобретения новых навыков и/или утрату ранее приобретенных (причем вне зависимости от возраста ребенка). Подавление гипсаритмии на межприступной ЭЭГ дает возможность дальнейшего развития ребенка, однако к моменту ее подавления уже существует значительный когнитивный дефицит и отставание от возрастной нормы. Приобретение новых навыков происходит постепенно, любые оценочные шкалы стандартизации полученных баллов к возрасту ребенка создают ложное представление о продолжающемся регрессе развития. К тому же инфантильные спазмы не являются самостоятельным заболеванием, а являются лишь типом эпилептических приступов и, как говорилось ранее, могут возникать у очень разнородных групп детей с различными патологиями головного мозга, в том числе прогрессирующими нейродегенеративными заболеваниями. По всей видимости, именно по этой причине в международной литературе нет данных о применении оценочных шкал для определения психомоторной динамики детей с

эпилептическими спазмами. Чаще всего в определении нарушений и прогноза используются термины «умственная отсталость», «прекращение регресса» «частота летального исхода» [83]. По нашим данным, нормальное развитие до дебюта инфантильных спазмов было у 95/180 (52,7%) в ретроспективной группе детей, 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 наблюдения нормальное развитие 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.

По всей видимости, для корректной оценки когнитивных функций у детей с эпилептическими спазмами необходимо создание собственной оценочной шкалы, что затруднено большой неоднородностью этой группы пациентов. Необходимо отметить, что инфантильные спазмы могут развиваться у детей с прогрессирующим течением основного заболевания, в связи с чем прекращение приступов и подавление гипсаритмии на ЭЭГ не останавливает регресс ребенка, а лишь затормаживает его.

Чем все-таки лечить инфантильные спазмы? В данной ситуации мы не можем полагаться на антиэпилептические препараты как альтернативу гормональной терапии по нескольким причинам. По данным Kelley S.A. и соавт., наилучшие прогнозы в исходе заболевания наблюдались у детей с ремиссией в течение первого месяца от начала заболевания [48]. Эффективным лечением является терапия, в результате которой отмечается подавление гипсаритмии на ЭЭГ и прекращение инфантильных спазмов, фокальная эпилептиформная активность и другие типы приступов не учитываются [43]. По данным Yuskaitis

С.Л. и соавт., при оценке 132 детей с инфантильными спазмами была выявлена прямая зависимость между длительностью сохранения гипсаритмии на межприступной ЭЭГ, скоростью купирования инфантильных спазмов и исходом заболевания [86].

В связи с этим основной задачей терапии является наиболее быстрое прекращение инфантильных спазмов и подавление гипсаритмии на межприступной ЭЭГ. Применение любого антиэпилептического препарата будет связано с задержкой по времени в связи с необходимостью длительной титрации большинства антиэпилептических препаратов. К тому же выбор конкретного антиэпилептического препарата также не очевиден. Что заставляет специалиста «перебирать» несколько антиэпилептических препаратов, что еще сильнее увеличивает время от начала приступов. Данные же по эффективности антиэпилептической терапии при ИС достаточно противоречивы. По результатам метаанализа 55 исследований, в том числе рандомизированных контролируемых исследований, топирамат, леветирацетам, зонизамид и бензодиазепины были частично эффективны в лечении эпилептических спазмов. Процентная эффективность варьировала в достаточно широких пределах от 14 до 60% [74].

Проведенный анализ спектра применяющихся в РФ препаратов в лечении ИС позволил нам сделать определенные выводы из полученных данных. Во-первых, гормональная терапия в лечении инфантильных спазмов в РФ редко является первой очередью выбора. Несмотря на рекомендации по терапии инфантильных спазмов, по данным проведенного нами анализа ретроспективной группы (n=180), 48/180 (36,3%) детей никогда не получали лечение кортикостероидами. Только 47/180 (26%) детей получали синтетический аналог АКТГ (тетракозактид), не было ни одного ребенка, получавшего натуральный АКТГ. Вероятнее всего, это связано с отсутствием регистрации у данных препаратов на территории России и высокой их стоимостью. Возможно, редкость назначения гормонов связана со сложным и длительным путем (маршрутизацией) пациента – сначала он приходит к неврологу, который направляет его на электроэнцефалограмму, потом к эпилептологу, который, как правило, стремится

госпитализировать такого пациента, и т.д. Видимо, именно поэтому невролог на первом-втором приеме назначает противосудорожный препарат. По нашим данным, чаще всего этим препаратом является вальпроевая кислота – в 88% случаев инфантильных спазмов без туберозного склероза и 83% случаев больных туберозным склерозом. Вигабатрин, также рекомендованный у детей с инфантильными спазмами, принимали только 85/180 (47,2%) детей ретроспективной группы, что, вероятнее всего, также обусловлено отсутствием регистрации на территории России. По данным нашего анализа, 126/132 (95,5%) детей на момент старта гормональной терапии уже получали различные антиэпилептические препараты (АЭП). Исследуемые дети получали в течение жизни от 0 до 10 различных антиэпилептических препаратов. Около 60% пациентов получали три и более АЭП до начала старта кортикостероидной терапии.

В ретроспективной группе детей с туберозным склерозом ( $n=69$ ), наибольшей эффективностью обладал вигабатрин 33/47 (70,2%), что соответствует литературным данным. Меньшую эффективность продемонстрировали вальпроевая кислота 12/62 (19,3%), топирамат 5/30 (16,6%), леветирацетам 7/28 (25%). Не было эффекта от приема этосуксимида, руфинамида, зонисамида. Следует отметить, что 11/69 (15,9%) принимали карбамазепин, противопоказанный при эпилептических спазмах ( $\chi^2=51,137$ ,  $p<0,0001$ ;  $p$ -значения получены в тесте  $\chi^2$  с использованием метода Монте-Карло для аппроксимации распределения). При анализе антиэпилептической терапии в ретроспективной группе детей без туберозного склероза ( $n=111$ ) вигабатрин продемонстрировал эффект у 8/38 (21%), также некоторый эффект отмечался от приема препаратов вальпроевой кислоты 14/98 (14,3%), топирамата 5/40 (12,5%), леветирацетама 3/48 (6,3%). Другие антиэпилептические препараты: этосуксимид, лакосамид, зонисамид, ламотриджин были неэффективны ( $\chi^2=106,68$ ,  $p<0,0001$ , \* $p$ -значения получены в тесте  $\chi^2$  с использованием метода Монте-Карло для аппроксимации распределения).

Оценка влияния приема препаратов на сокращение частоты приступов более чем на 50% показала, что различие значимо ( $\chi^2=31,2$ ,  $p\leq 0,01$ ). Критическое значение  $\chi^2$  при уровне значимости  $p\leq 0,01$  составляет 20,09. Среди препаратов, оказывающих влияние на снижение частоты приступов, можно отметить вигабатрин.

Следует отметить, что одному ребенку с отсутствием эффекта на прием вигабатрина, кортикостероидной терапии, вальпроевой кислоты, топирамата, леветирацетама, этосуксимида, клобазама был назначен препарат перампанел с положительным эффектом в виде купирования эпилептических спазмов и нормализацией ЭЭГ. Данных для оценки эффективности перампанела у детей с эпилептическими спазмами в настоящий момент недостаточно, однако возможно проведение дальнейших исследований для выяснения его эффективности у данной группы пациентов.

Удивляет перечень остальных (кроме вальпроата и вигабатрина) применяемых АЭП. Мы можем понять обоснованность назначения бензодиазепинов, топирамата и зонисамида, на ограниченную эффективность которых есть ссылки в международной и отечественной литературе. Но трудно найти объяснение целесообразности назначения карбамазепина, окскарбазепина, ламотриджина при ИС. Следует отметить, что врачи, их назначающие, вполне отдают себе отчет в том, что они лечат именно ИС, а не фокальные приступы. Также не очень ясна целесообразность назначения этосуксимида в монотерапии в 14% случаев инфантильных спазмов без туберозного склероза. Нам не удалось найти ни одного описания пациента с успешным лечением ИС этосуксимидом в международной литературе. Обращают на себя внимание применяемые дозы препаратов. Около 20 лет тому назад действительно существовала практика применения довольно высоких доз вальпроата (до 200 мг на кг массы тела). Но зачем прибегать к дозам вальпроевой кислоты в 100 мг на 1 кг массы тела теперь, когда есть возможность гормональной терапии? Поражают и дозы леветирацетама в 200 мг на 1 кг массы тела у нескольких пациентов, при том что его эффективность была минимальной (см. обсуждение ниже). Оценка

эффективности противосудорожных препаратов подтверждает их низкую эффективность. Очевидно, что эффективность (прекращение приступов и гипсаритмии) при применении вальпроевой кислоты (в 19,3% всех случаев при туберозном склерозе и в 14,3% всех случаев без него) не сопоставима с эффективностью гормональной терапии. Этосуксимид не вызвал прекращения приступов ни у одного пациента. Ожидаемо низкой была эффективность окскарбазепина (0% в обеих группах), карбамазепина (0% у пациентов с туберозным склерозом и 7,7% без него). Леветирацетам был эффективен в 25% случаев при туберозном склерозе и в 6,3% без туберозного склероза. Также обращает на себя внимание достаточно низкая эффективность вигабатрина у детей без туберозного склероза – 21%, при туберозном склерозе – 70,2%. Считается, что эффективность вигабатрина при ИС, ассоциированных с туберозным склерозом, достигает 95%. Возможно, это связано с тем, что к нам обращались преимущественно те пациенты, у которых препарат был неэффективен. Также возможно, что недостаточно высокая эффективность вигабатрина была связана с недостаточно высокой дозой вигабатрина, так как лечебная доза колеблется от 20 до 150–200 мг на кг веса. В целом тактику противосудорожной терапии инфантильных спазмов в РФ, по нашим данным, мы можем оценить как неадекватную. Мы отдаем себе отчет в сложностях применения вигабатрина, так как он не зарегистрирован в РФ. Тем не менее он может назначаться пациентам по жизненным показаниям решением врачебного консилиума на уровне краевых и областных больниц. В любом случае существует доступная возможность гормональной терапии не только дорогостоящим тетракозактидом, но и более дешевыми препаратами – преднизолоном, дексаметазоном, гидрокортизоном. Отвлекаясь на неэффективную противосудорожную терапию, врач теряет то драгоценное время (около трех недель с начала приступов), в которое, прекратив гипсаритмию, возможно предотвратить или уменьшить регресс развития ребенка.

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. Применение кетогенной диеты, на наш взгляд, не может быть терапией первой линии в связи со сложностью применения, высокой ценой обучения родителей, отсутствием на территории РФ готовых смесей и недостаточно высокой эффективностью. В обзоре Prezioso G. и соавт. у значительного числа детей удалось достичь лишь снижения частоты эпилептических спазмов более чем на 50% [69].

Также был один пациент, у которого прекращение приступов возникло на одновременном введении сернокислой магнезии и витамина В6, ребенок не был обследован генетически на пиридоксин-зависимые судороги. В 1954 году Hunt и соавт. впервые описали пиридоксин-зависимую эпилепсию [69]. В настоящее время известно, что пиридоксин-зависимая эпилепсия является аутосомно-рецессивным заболеванием с дефектом гена *ALDH7A1*, который кодирует  $\alpha$ -аминоадипическую полуальдегиддегидрогеназу ( $\alpha$ -AASA) или антиквитин (ATQ), что приводит к нарушению метаболизма лизина, накоплению пипеколиновой кислоты,  $\alpha$ -AASA. В последних исследованиях сообщается о связи данного заболевания с геном *PROSC*, кодирующим пиридоксаль-5-фосфат – связывающий белок [72]. В случае пиридоксин-зависимой эпилепсии в лечении применяется пиридоксин, в связи с этим многие авторы предлагают проведение пробы с пиридоксином всем детям с инфантильными спазмами до начала иных способов лечения [50], однако использование пиридоксина в качестве добавочной терапии у детей с не пиридоксин-зависимой эпилепсией (у детей с отрицательной пиридоксиновой пробой) показало свою неэффективность [50]. Всем 23 детям, включенным в проспективную группу нашего анализа, была ранее проведена проба с пиридоксином, результаты пробы были отрицательны.

Интересным представляется тот факт, что у 5/180 детей наступила самопроизвольная стойкая ремиссия. У одного из детей отмечался дебют спазмов с 4 мес. с регрессом психомоторного развития и модифицированной

гипсаритмией на ЭЭГ. Мама ребенка категорически отказалась от приема любых антиэпилептических препаратов. В возрасте 10 мес. спазмы купировались самостоятельно, психомоторное развитие возобновилось, но появились редкие (1 раз в месяц) фокальные эпилептические приступы. На ЭЭГ бодрствования эпилептиформная активность отсутствовала, МРТ головного мозга была нормальной, генетическое обследование ребенка не проводилось. В настоящее время ребенку 5 лет, отмечается легкая задержка психоречевого развития, частота фокальных эпилептических приступов – 1 раз в месяц. У другого ребенка с инфантильными спазмами прекращение приступов с последующей ремиссией возникло на фоне ОРВИ и температуры 39 градусов.

Еще одним дискуссионным вопросом является теоретическое обоснование применения кортикостероидов при эпилептических спазмах (эмпирическая эффективность их применения доказана давно). Применение АКТГ в лечении ИС встречается в литературе еще в 1958 г [43, 75] и до сих пор рекомендован Американской Академией неврологии в лечении ИС. В литературе неоднократно описывалась связь между воспалением и эпилепсией, и гормоны могут воздействовать именно на это звено патогенеза эпилепсии. Одной из вероятных теорий возникновения эпилептических спазмов является повышение в крови кортикотропина-релизинг-гормона и активация ГАМКб-рецепторов, что было подтверждено на мышинной модели [38].

В клинических исследованиях после эпилептических приступов отмечалось увеличение уровня цитокинов – белков, которые модулируют воспалительные процессы, а именно интерлейкина 1б, интерлейкина 6, фактора некроза опухолей (TNF- $\alpha$ ) в спинномозговой жидкости. Описано и влияние на возникновение эпилептических приступов фактора активации тромбоцитов и простагландина [71]. В связи с чем кортикостероидная терапия является терапией первой линии у детей с инфантильными спазмами без туберозного склероза и терапией второй линии у детей с туберозным склерозом [42]. Однако следует учитывать, что при невозможности применения вигабатрина у детей с ИС, ассоциированными туберозным склерозом, первой линией терапии может также быть

кортикостероидная терапия. Част в литературе можно встретить применение гормональной терапии без учета этиологии инфантильных спазмов, этиология в этих исследованиях уточняется только с целью определения прогноза заболевания [80].

Вероятно, что целесообразно и одновременное назначение гормональной терапии и вигабатрина. Так, в многоцентровом (102 больницы Австралии, Германии и др. стран) рандомизированном исследовании (дети с инфантильными спазмами без учета этиологии, n=377) проводилось сравнение эффективности изолированной кортикостероидной терапии (АКТГ или преднизолон) по сравнению с комбинированной терапией вигабатрином и кортикостероидами у детей с ИС вне зависимости от этиологии. Отмечалось преимущество комбинированной терапии. При оценке через 18 месяцев ремиссия отмечалась у 79% детей, получавших комбинированную терапию, и у 63% детей, получавших только гормональную терапию [64].

Если целесообразность применения гормональной терапии представляется несомненной, то проблема выбора конкретного препарата представляется несколько более сложной. Применение натурального АКТГ для лечения ИС вне зависимости от этиологии эпилептических спазмов одобрено Американской академией неврологии в 2004 г. [54]. Данные об эффективности АКТГ различны, по разным данным, частота прекращения эпилептических спазмов и прекращения гипсаритмии на ЭЭГ колеблется от 30 до 70% [32, 84].

Высокая стоимость натурального АКТГ (от 70 000 до 150 000 долларов за курс лечения) [32, 77], а также отсутствие его регистрации на территории РФ сделало невозможным его применение в нашей стране. Применяемый в европейских странах синтетический аналог АКТГ, тетракозактид (торговое название синактен депо) и вигабатрин (торговое название сабрил), также малодоступны для применения у нас в связи с высокой стоимостью препаратов и также отсутствием у них регистрации на территории РФ.

Стоимость курса натурального АКТГ в США варьирует, по разным источникам, от 70 000 до 150 000 долларов за курс лечения [17, 77].

В связи с высокой стоимостью лечения в европейских странах используется его синтетический аналог тетракозактид. Однако в настоящее время у АКТГ, тетракозактида и вигабатрина нет регистрации на территории России.

В связи с низкой доступностью и высокой стоимостью АКТГ, тетракозактида, вигабатрина перед нами встала задача разработки и внедрения эффективной и доступной схемы лечения эпилептических спазмов. В поиске нами применялись различные гормональные препараты: преднизолон, дексаметазон, метилпреднизолон, гидрокортизон. В связи с высокой стоимостью натурального АКТГ и его синтетического аналога, в развивающихся странах достаточно часто используют преднизолон [32, 77]. Также в своих поисках мы обнаружили работу J.R. Mytingera, демонстрирующую использование высоких доз метилпреднизолона в/в капельно в лечении инфантильных спазмов [61].

В результате нами была разработана схема с применением метилпреднизолона, как самого хорошо переносимого и эффективного, на наш взгляд, препарата.

Наша схема применения пульс-терапии метилпреднизолоном успешно запатентована (RU 2648957). Схема предполагает применение метилпреднизолона внутривенно капельно, с последующим длительным приемом препарата, что, по нашему мнению, способствует уменьшению числа рецидивов.

Для оценки эффективности нашего метода лечения эпилептических спазмов проведен анализ ретроспективной группы детей. Эффективность гормональной терапии удалось проанализировать у 109 из 132 детей, у остальных данные по эффективности были недоступны или вызывали сомнения в их достоверности. Проведено сравнение ретроспективной группы детей (n=38), получавших метилпреднизолон по разработанной нами схеме, описанной в материалах и методах с ретроспективной группой (n=46) детей, получавших тетракозактид 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. Согласно проанализированным нами данным, в ретроспективной группе не было

существенных статистических различий эффективности метилпреднизолона по предложенной нами схеме 20/38 (52,6%) и эффективности тетракозактида по вышеописанной схеме 26/46 (56,5%) ( $\chi^2=5,8337$ ,  $p=0,2119$ ) (\*р-значения получены в тесте  $\chi^2$  с использованием метода Монте-Карло для аппроксимации распределения; \*\* р-значения получены в точном тесте Фишера при сравнении с группой пациентов, принимавших тетракозактид). Интересным представляется тот факт, что 25/109 детей ретроспективной группы получали различные гормональные препараты и схемы. Достаточно эффективным 3/5 (60%) представляется гидрокортизон, но он был применен всего у 5/25 детей, поэтому трудно сделать окончательные выводы.

Дексаметазон продемонстрировал более низкую эффективность: прекращение эпилептических спазмов и подавление гипсаритмии отмечалось у 5/13 (38,4%) детей, сокращение числа эпилептических спазмов  $\geq 50\%$  и подавление гипсаритмии на ЭЭГ у 3/13 (23%) детей. Не было эффекта у 5/13 (38,4%) детей. У трех детей, получавших метилпреднизолон в таблетированной форме без пульсовой терапии, полного прекращения приступов не удалось добиться, у одного из трех пациентов отмечалось значительное снижение их частоты. У трех детей, получавших таблетированный преднизолон, не было эффекта от терапии.

В ретроспективной группе детей невозможно точно оценить процентное число побочных эффектов. Однако известно, что многие родители предъявляли жалобы на появление выраженного беспокойства ребенка, плаксивость, частый плач, набор веса. У 1/203 ребенка ретроспективной группы был зафиксирован случай летаргии на фоне проведения пульс-терапии метилпреднизолоном. 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.

Для более корректного анализа эффективности терапии, учета частоты рецидивов и частоты побочных эффектов от кортикостероидной терапии нами

проведен проспективный анализ группы детей (n=23) с ИС. Цель терапии (прекращение приступов и ликвидация гипсаритмии) была достигнута у 69,5% пациентов ( $\chi^2=13,652$ ,  $p=0,0011$ ). У ребенка с ранее проведенным неполным курсом тетракозактида отмечалась клиничко-электроэнцефалографическая ремиссия. Из 2 детей, ранее получавших неэффективную в их случае терапию гидрокортизоном, у 1/2 (50%) не было эффекта от проведения терапии метилпреднизолоном, у 1/50 (50%) отмечалось снижение частоты приступов более чем на 50%, подавление гипсаритмии на ЭЭГ.

В связи с чем нами было проведено длительное наблюдение за проспективной группой детей, получавших метилпреднизолон по нашей схеме, появилась возможность оценки длительной эффективности и частоты рецидивов. Срок наблюдения в проспективной группе составил от 6 до 36 месяцев. Средний срок наблюдения – 16,2 месяца. Через 6 месяцев у 60,9% детей сохранялась клиничко-электроэнцефалографическая ремиссия. 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).

Гормональная терапия оказывала позитивный эффект на психомоторное развитие детей. Сравнительная оценка детей по уровню социально-эмоционального развития по шкале Developmental Profile 3 продемонстрировала улучшение в этой сфере. Среди 16/23 с полным прекращением эпилептических спазмов 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.

Из полученных данных можно сделать вывод, что нет статистически значимых отличий эффективности гормональной терапии метилпреднизолоном у детей с эпилептическими спазмами в группе детей сразу после гормональной

пульс-терапии и через 6 месяцев. Предложенная схема лечения эпилептических спазмов пульс-терапией метилпреднизолоном с последующим переходом на пероральный прием по эффективности не отличается от терапии тетракозактидом.

В том, что касается переносимости при анализе проспективной группы детей ( $n=23$ ), наиболее частыми жалобами были беспокойство ребенка – 8/23 (34,8%), раздражительность и частый плач – 8/23 (34,8%), набор веса от 5 до 10 кг – у 8/23 (34,8%), также у 1/23 (4,34%) отмечалось снижение аппетита, массы тела. Надо отметить, что после прекращения кортикостероидной терапии фон настроения нормализовался, аппетит и масса тела начинали снижаться. Обращает на себя внимание, что у 1/23 (4,34%) ребенка был проведен неполный курс терапии тетракозактидом, терапия была отменена в связи с плохой переносимостью препарата. Следует отметить, что данный ребенок нормально перенес курс терапии метилпреднизолоном по нашей схеме с положительным эффектом в виде клинико-электроэнцефалографической ремиссии.

Ни у одного ребенка, получавшего пульс-терапию метилпреднизолоном в проспективной группе, не было зафиксировано тяжелых побочных явлений, не было случаев отмены гормональной терапии в связи с плохой переносимостью. Вероятнее всего, низкий процент побочных эффектов также связан с проведенной работой с родителями по коррекции диеты ребенка и правилам приема кортикостероидных препаратов, описанных нами выше.

Таким образом, можно сделать вывод, что предложенная нами схема лечения пульс-терапией метилпреднизолоном с последующим переходом на пероральный прием препарата является относительно хорошо переносимой и безопасной.

Отдельным вопросом является экономическая целесообразность применения предложенного нами протокола гормональной терапии ИС. Стандартный курс лечения натуральным АКТГ в США обходится около 9 млн. 373 тысяч рублей [77]. Стоимость 20 введений тетракозактида равна 70000 рублей. Нами рассчитана стоимость лечения нашей схемой из расчета веса ребенка 10 кг, по ценам препарата в Москве, и она составляет 6 450 рублей.

Преимуществом также является то, что полученная сумма распределяется на 6 месяцев. Следует отметить, что лечение по нашей схеме предполагает госпитализацию лишь на время гормональной пульс-терапии – 5 введений, таблетированная форма принимается дома. Плановые визиты к эпилептологу нашими пациентами осуществляются 1 раз в 6 мес. При терапии тетракозактидом госпитализация должна быть не менее 20 дней (20 введений). Процесс подбора эффективного антиэпилептического препарата предполагает визит к эпилептологу перед каждым новым препаратом с частотой около 1 раза в месяц – 3 месяца.

Таким образом, предложенная нами схема гормональной пульс-терапии является более экономически выгодной в связи с более низкой стоимостью самого препарата, снижением продолжительности госпитализации, уменьшением числа обращений к врачу. Можно сделать вывод, что предложенная нами схема лечения эпилептических спазмов с применением метилпреднизолона является относительно безопасной, хорошо переносимой, эффективной и экономически доступной, что поможет своевременно и эффективно проводить лечение у данной группы пациентов.

## 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 электроэнцефалограммы сна. ЭЭГ сна необходимо этой группе детей даже в том случае, если у них нормальная рутинная ЭЭГ.

2. Всем детям с инфантильными спазмами и/или гипсаритмией на ЭЭГ показано проведение МРТ головного мозга.

3. Детям с инфантильными спазмами, 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.

4. Если у ребенка с инфантильными спазмами есть множественные стигмы дисэмбриогенеза или пороки развития других органов и систем при условии нормального кариотипа, первым методом генетического обследования является хромосомный микроматричный анализ.

5. Терапией первой линии у детей с инфантильными спазмами, не ассоциированными с туберозным склерозом, должны быть кортикостероидные препараты (при отсутствии противопоказаний).

6. Первой линией терапии у детей с инфантильными спазмами, ассоциированными с туберозным склерозом, должен быть вигабатрин; при его неэффективности или невозможности его введения – кортикостероидные препараты.

7. Возможно проведение комбинированной терапии вигабатрином с кортикостероидными препаратами.

8. Рекомендованная нами 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.

9. Всем детям необходимо проводить контроль электроэнцефалограммы сна на фоне гормональной терапии не реже чем 1 раз в 6 месяцев.

10. Всем детям проводится ЭКГ до начала проведения гормональной терапии.

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

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АД – артериальное давление

АЭП – антиэпилептические препараты

ГАМК –  $\gamma$ -аминомасляная кислота

ВЭЭГМ – видео-ЭЭГ-мониторинг

МРТ – магниторезонансная томография

РФ – Российская Федерация

ЦНС – центральная нервная система

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭХО-КГ – эхокардиография

ЭЭГ – электроэнцефалография

DP3 (сокращ. от англ. Developmental Profile 3) – шкала профиля развития, 3 издание

TOSCA – международный регистр детей с туберозным склерозом

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ПВЛ – перивентрикулярная лейкопатия

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние

ILAE – Международная лига по борьбе с эпилепсией

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Айвазян, С.О. Эволюция припадков и ЭЭГ характеристик при ранних детских формах эпилепсии: автореферат дис. ... канд. мед. наук / С.О. Айвазян. – М., 1999. – 27 с.
2. Алиханов, А.А. Эпилептические энцефалопатии раннего детского возраста / А.А. Алиханов // Эпилептология детского возраста / Под ред. А.С. Петрухина. – М.: Медицина, 2000. – С. 203-260.
3. Бадалян, Л.О. Инфантильные спазмы / Л.О. Бадалян, П.А. Темин, М.Ю. Никанорова [и др.] // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1989. № 89 (12). – С. 90-95.
4. Белоусова, Е.Д. 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. – doi 10.17116/jnevro20161169261-66.
5. Веста синдром, клинические проявления и диагноз [Электронный ресурс] // Информационный портал по эпилепсии. – Режим доступа: <http://www.epilepsia365.ru/encyclopedia/show.htm?id=271>.
6. Власов, П.Н. Перспективы применения новых противоэпилептических препаратов / П.Н. Власов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2015. – Т. 7, № 4 – С. 40-48.
7. Власов, П.Н. Применение вальпроата и карбамазепина в терапии эпилепсии (в помощь практическому врачу / П.Н. Власов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т.10, № 4 – С. 129-138.
8. Городецкий, В.В. Глюкокортикоидная терапия сегодня: эффективность и безопасность [Электронный ресурс] / В.В. Городецкий, А.В. Тополянский, А.О. Лаптев // Лечащий врач. – 2002. – № 3. – Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2002/03/4529238>.

9. Детская неврология: клинические рекомендации / В.И. Гузева [и др.]; под ред. В. И. Гузевой. – М.: СИМК, 2014 – Вып. 3. – 2015. – 332 с. – ISBN 978-5-91894-048-8.
10. Журба, Л.Т. Инфантильные спазмы у детей первого года жизни / Л.Т. Журба, О.В. Тимонина, О.И. Герасимова [и др.] // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1984. – № 11. – С. 1619-1622.
11. Заболевания нервной системы у детей: в 2 т. / Под ред. Ж. Айкарди совместно с М. Баксом и К. Гиллбергом; пер. с англ. Т.С. Проценко, С.В. Барашкова. – М.: Изд-во Панфилова: Изд-во БИНОМ, 2013. – Т. 2. – С. 660-667.
12. Зенков, Л.Р. Кеппра в лечении эпилепсии / Л.Р. Зенков. – М.: Пресс-сервис, 2007. – 47 с.
13. Зыков, В.П. Недостаточность биотинидазы / В.П. Зыков, А.Н. Заваденко, О.А. Милованова // Медицинский Совет, научно-практический журнал для врачей. – 2009. – № 1. – С. 39-44.
14. Ильина, Е.С. Нарушения психомоторного развития у детей с ранними формами эпилепсии: Инфантильные спазмы: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.00.13 / Е.С. Ильина; Рос. гос. мед. ун-т. – Москва, 2000. – 28 с.,
15. Калинина, Л.В. Психомоторное развитие детей с инфантильными спазмами / Л.В. Калинина, М.И. Медведев, Е.С. Ильина [и др.] // Вестник практической неврологии. – 1995. – № 1. – С. 73.
16. Карлов, В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин: руководство для врачей / В. А. Карлов. – М.: Медицина, 2010 (Можайск (Московская область): Можайский полиграфкомбинат). – 717 с. – С. 152.
17. Милованова, О.А. Дисгенезии коры головного мозга у детей, ассоциированные с эпилептическими синдромами и симптоматической эпилепсией: автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 14.01.11 / Милованова Ольга Андреевна; [Место защиты: Рос. гос. мед. акад. последиплом. образования Росздрава]. – Москва, 2011. – 49 с.

18. Миронов, М.Б. Эпилептические спазмы: нозологическая характеристика и подходы к терапии / М.Б. Миронов, К.Ю. Мухин // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – Т. 5, № 1S. – С. 23-28..
19. Мухин, К.Ю. Эпилептические спазмы / К.Ю. Мухин, М.Б. Миронов // Русский журнал детской неврологии. – 2014. – № 9(4). – С. 20-29.
20. Мухин, К.Ю. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей / К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, А.А. Холин. – М.: АртСервис Лтд, 2011. – 679 с.
21. Об утверждении Положения об организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (в том числе порядка направления пациентов для оказания такой медицинской помощи), типовой формы протокола клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (с изменениями и дополнениями) [Электронный ресурс]: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 июля 2015 г. N 433н // Гарант. – Режим доступа: <http://base.garant.ru/71150822/#ixzz6jbu65oP3>.
22. Охупкина, Т.Г. Современные представления о синдроме Веста / Т.Г. Охупкина, Е.Д. Белоусова, З.К. Горчханова [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – № 9(2). – С. 74-90. – doi: 10.17749/2077-8333.2017.9.2.074-090.
23. Туберозный склероз / Под ред. М.Ю. Дорофеевой. – М.: Практическая медицина, 2012. – 240 с. – ISBN 978-5-98811-227-3.
24. Холин А.А. Возрастная и фармакоиндуцированная эволюция младенческих и ранних детских форм эпилепсии: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.00.13 / А.А. Холин; Рос. гос. мед. ун-т МЗ РФ. – Москва, 2005. – 29 с.
25. Холин, А.А. Синдром Веста: клинико-электроанатомическая характеристика и дифференцированный подход к терапии / А.А. Холин, Е.С.

Ильина, К.Ю. Мухин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. – Т. 108, № S2. – С. 78-81.

26. Augustine, E.F. Standardized assessment of seizures in patients with juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis / E.F. Augustine, H.R. Adams, C.A. Beck [et al.] // *Developmental Medicine & Child Neurology*. – 2015. – Vol. 57, № 4. – P. 366-371. – doi: 10.1111/dmcn.12634. PMID: PMC4610252.

27. Bai, B. Novel DOCK7 mutations in a Chinese patient with early infantile epileptic encephalopathy 23 / B. Bai, Y.R. Guo, Y.H. Zhang [et al.] // *Chinese medical journal*. – 2019. – Vol. 132, № 5. – P. 600-603. – doi: 10.1097/CM9.0000000000000100.

28. Baranello, G. Auditory attention at the onset of West syndrome: Correlation with EEG patterns and visual function / G. Baranello, T. Rando, A. Bancalè [et al.] // *Brain & Development*. – 2006. – Vol. 28, № 5. – P. 293-299.

29. Brunson, K.L. ACTH treatment of infantile spasms: Mechanisms of its effects in modulation of neuronal excitability / K.L. Brunson, S. Avishai-Eliner, Z. Baram Tallie [et al.] // *Int Rev Neurobiol*. – 2002. – Vol. 49. – P. 185-197. – doi: 10.1016/s0074-7742(02)49013-7.

30. Carouge, D. CDKL5 is a brain MeCP2 target gene regulated by DNA methylation / D. Carouge, L. Host, D. Aunis [et al.] // *Neurobiol Dis*. – 2010. – Vol. 38(3). – P. 414-424. – doi: 10.1016/j.nbd.2010.02.014.

31. Cerminara, C. Late-onset epileptic spasms in children with Pallister-Killian syndrome: a report of two new cases and review of the electroclinical aspects / C. Cerminara, E. Compagnone, V. Bagnolo [et al.] // *Journal of child neurology*. – 2010. – Vol. 25, № 2. – P. 238-245. – doi: 10.1177/0883073809336933.

32. Chang, Y.H. Effectiveness of corticosteroids versus adrenocorticotrophic hormone for infantile spasms: a systematic review and meta-analysis / Y.H. Chang, C. Chen, S.H. Chen [et al.] // *Annals of Clinical and Translational Neurology*. – 2019. – Vol. 6, № 11. – P. 2270-2281. – doi: 10.1002/acn3.50922.

33. Della Vella, F. ORO-Dental Manifestations in West Syndrome / F. Della Vella, M. Contaldo, R. Fucile [et al.] // *Current Topics in Medicinal Chemistry*. – 2019. – Vol. 19, № 31. – P. 2824-2828. – doi: 10.2174/1568026619666191114122732.

34. Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline [Electronic resource] // NICE. Published date: January 2012 Last updated: 11 February 2020. – Mode of access:.

35. Epileptic Spasms [Electronic resource] // International League Against Epilepsy: web-site. – Mode of access: <https://www.epilepsydiagnosis.org/seizure/epileptic-spasms-overview.html>.

36. Feng, S. Sonic hedgehog is a regulator of extracellular glutamate levels and epilepsy / S. Feng, S. Ma, C. Jia [et al.] // *EMBO Rep*. – 2016. – Vol. 17(5). – P. 682-694. – doi:10.15252/embr.201541569.

37. Fisher, R. New Definition and Classification of Epilepsy [Electronic resource] / R. Fisher // *Annual Fundamentals Symposium*. – Convention Center – General Assembly. – December 2, 2016. – 40 p. – Mode of access: <http://www.hopeforhh.org/wp-content/uploads/2016/12/Annual-Fundamentals-Symposium.pdf>.

38. Frost, J.D. Jr, Pathogenesis of infantile spasms: a model based on developmental desynchronization / J.D. Jr Frost, R. A. Hrachovy // *Journal of Clinical Neurophysiol*. – 2005. – Vol. 22(1). – P. 25-36. – doi: 10.1097/01.wnp.0000149893.12678.44.

39. Glauser, T. ILAE Treatment Guidelance: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes / T. Glauser, E. Ben-Menachem, B. Bourgeois [et al.] // *Epilepsia*. – 2006. – Vol. 47(7). – P. 1094-1120.

40. Howell, K.B. Epileptic encephalopathy: use and misuse of a clinically and conceptually important concept / K.B. Howell, A.S. Harvey, J.S. Archer // *Epilepsia*. – 2016. – Vol. 57(3). – P. 343-347. – doi: 10.1111/epi.13306.

41. Hussain, S.A. High vigabatrin dosage is associated with lower risk of infantile spasms relapse among children with tuberous sclerosis complex / S.A.

Hussain, E. Schmid, J.M. Peters [et al.] // *Epilepsy research*. – 2018. – Vol. 148. – P. 1-7. – doi: 10.1016/j.eplespsyres.2018.09.016.

42. Infantile Spasms [Electronic resource] // Child Neurology Foundation: web-site. – Mode of access: <http://www.childneurologyfoundation.org/disorders/infantile-spasms>.

43. Iyer, A. Improving Outcomes in Infantile Spasms: Role of Pharmacotherapy / A. Iyer, R. Appleton // *Paediatr Drugs*. – 2016. – Vol. 18(5). – P. 357-366. – doi: 10.1007/s40272-016-0188-y.

44. Iype, M. Infantile spasms: A prognostic evaluation / M. Iype, G. Saradakutty, P. A. M. Kunju [et al.] // *Annals of Indian Academy of Neurology*. – 2016. – Vol. 19, № 2. – P. 228-235. – doi: 10.4103/0972-2327.173314.

45. Iype, M. The early electroclinical manifestations of infantile spasms: A video EEG study / M. Iype // *Ann Indian Acad Neurol*. – 2016. – Vol. 19(1). – P. 52-57. – doi: 10.4103/0972-2327.168627.

46. Jakimiec, M. CDKL5 Deficiency Disorder – A Complex Epileptic Encephalopathy / M. Jakimiec, J. Paprocka, R. Śmigiel // *Brain Sciences*. – 2020. – Vol. 10, № 2. – P. 107. – doi: 10.3390/brainsci10020107.

47. Kato, M. Polyalanine expansion of ARX associated with cryptogenic West syndrome / M. Kato, S. Das, K. Petras [et al.] // *Neurology*. – 2003. – Vol. 61. – P. 267-276. – doi:10.1212/01.WNL.0000068012.69928.92.

48. Kelley, S.A. Infantile Spasms-Have We Made Progress? / S.A. Kelley, K.G. Knupp // *Curr Neurol Neurosci Rep*. – 2018. – Vol. 18(5). – P. 27. – doi: 10.1007/s11910-018-0832-8.

49. Kodera, H. De novo GABRA1 mutations in Ohtahara and West syndromes / H. Kodera, C. Ohba, M. Kato [et al.] // *Epilepsia*. – 2016. – Vol. 57, № 4. – P. 566-573. – doi: 10.1111/epi.13344

50. Kunnanayaka, V. Addition of pyridoxine to prednisolone in the treatment of infantile spasms: A pilot, randomized controlled trial / V. Kunnanayaka, P. Jain, S. Sharma [et al.] // *Neurology India*. – 2018. – Vol. 66, № 2. – P. 385-390. – doi: 10.4103/0028-3886.227281.

51. Laoprasert, P. Atlas of pediatric EEG / P. Laoprasert. – McGraw-Hill Medical, 2011. – 904 p.
52. Li, S. Prednisolone/prednisone as adrenocorticotrophic hormone alternative for infantile spasms: a meta- analysis of randomized controlled trials / S. Li, X. Zhong, S. Hong // *Developmental Medicine & Child Neurology*. – 2020. – Vol. 62, № 5. – P. 575-580. – doi: 10.1111/dmcn.14452.
53. Luo, K.R. Effect of prednisolone and adrenocorticotrophic hormone in the treatment of infantile spasms: a Meta analysis / K.R. Luo, J. Tang, D.Z. Mu // *Zhongguo Dang dai er ke za zhi = Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. – 2019. – Vol. 21, № 7. – P. 656-662. – doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.07.008.
54. Mackay, M.T. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society / M.T. Mackay, S.K. Weiss, T. Adams-Webber [et al.] // *Neurology*. – 2004. – Vol. 62. – P. 1668-1681. – doi: 10.1212/01.wnl.0000127773.72699.c8.
55. Marchi, L.R. Epileptic spasms without hypsarrhythmia in infancy and childhood: tonic spasms as a seizure type / L.R. Marchi, E.A. Seraphim, J.T. Corso [et al.] // *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape*. – 2015. – Vol. 17, № 2. – P. 188-193. – doi: 10.1684/epd.2015.0738.
56. Marshall, C.R. Infantile spasms is associated with deletion of the MAGI2 gene on chromosome 7q11. 23-q21. 11 / C.R. Marshall, E.J. Young, A. M. Pani [et al.] // *The American Journal of Human Genetics*. – 2008. – Vol. 83, № 1. – P. 106-111. – doi: 10.1016/j.ajhg.2008.06.001.
57. McGarry, L.E. Incidence of Hypertension Among Children Treated With Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) or Prednisolone for Infantile Spasms / L. McGarry, R. Messer, M. Cree-Green [et al.] // *Journal of Child Neurology*. – 2020. – Vol. 35, № 3. – P. 215-220. – doi: 10.1177/0883073819886244.
58. Mcquarrie, I. Observations on the Antagonistic Effects of Posterior Pituitary and Cortico-Adrenal Hormones in, the Epileptic Subject / I. Mcquarrie, J.A. Anderson, M.R. Ziegler // *The Journal of Clinical Endocrinology*. – 1942. – Vol. 2, № 6. – P. 406-410. – doi:10.1210/jcem-2-6-406.

59. Millichap, J.G. Prediction of infantile spasms recurrence after ACTH therapy / J.G. Millichap, J.J. Millichap // *Pediatric Neurology Briefs*. – 2015. – Vol. 29, № 12. – P. 93. – doi: 10.15844/pedneurbriefs-29-12-4.

60. Milovanova, O.A. Epileptic manifestations, cognitive impairment and autism spectrum disorders in patients with agenesis of the corpus callosum: the results of neuropsychological testing / O.A. Milovanova, O.A. Komissarova, T.Yu. Tarakanova [et al.] // *Epilepsy and paroxysmal conditions*. – 2018. – Vol. 10 (4). – P. 8-16.

61. Mytinger, J.R. Outcomes in treatment of infantile spasms with pulse methylprednisolone / J.R. Mytinger, M. Quigg, W.C. Taft [et al.] // *Child Neurol*. – 2010. – Vol. 25(8). – P. 948-953. – doi: 10.1177/0883073809356107.

62. Nabbout, R. Epilepsy in tuberous sclerosis complex: Findings from the TOSCA Study / R. Nabbout, E. Belousova, M.P. Benedik // *Epilepsia Open*. – 2019. – Vol. 4, № 1. – P. 73-84. – doi: 10.1002/epi4.12286.

63. Neville, B.G. The origin of infantile spasms: evidence from a case of hydranencephaly / B.G. Neville // *Dev Med Child Neurol*. – 1972. – Vol. 14(5). – P. 644-647. – doi: 10.1111/j.1469-8749.1972.tb02647.x.

64. O'Callaghan, F.J.K. Vigabatrin with hormonal treatment versus hormonal treatment alone (ICISS) for infantile spasms: 18-month outcomes of an open-label, randomised controlled trial / F.J.K. O'Callaghan, S.W. Edwards, F.D. Alber [et al.] // *The Lancet Child & Adolescent Health*. – 2018. – Vol. 2, № 10. – P. 715-725. – doi: 10.1016/S2352-4642(18)30244-X.

65. Pavone, P. Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: what we know in 2013 / P. Pavone, P. Striano, R. Falsaperla [et al.] // *Brain and Development*. – 2014. – Vol. 36, № 9. – P. 739-751. – doi: 10.1016/j.braindev.2013.10.008.

66. Pavone, P. Management of infantile spasms / P. Pavone, P. Striano, R. Falsaperla, [et al.] // *Transl Pediatr*. – 2015. – Vol. 4(4). – P. 260-270. – doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.09.01

67. Perrault, I. Mutations in DOCK7 in individuals with epileptic encephalopathy and cortical blindness / I. Perrault, F.F. Hamdan, M. Rio [et al.] // *The*

American Journal of Human Genetics. – 2014. – Vol. 94, № 6. – P. 891-897. – doi: 10.1016/j.ajhg.2014.04.012.

68. Philippi, H. Electroencephalographic evolution of hypsarrhythmia: toward an early treatment option / H. Philippi, G. Wohlrab, U. Bettendorf [et al.] // *Epilepsia*. – 2008. – Vol. 49, № 11. – P. 1859-1864. – doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01715.x.

69. Prezioso, G. Efficacy of ketogenic diet for infantile spasms: A systematic review / G. Prezioso, G. Carlone, G. Zaccara [et al.] // *Acta Neurol Scand*. – 2018. – Vol. 137(1). – P. 4-11. – doi: 10.1111/ane.12830 Epub 2017 Sep 6.

70. Rahman, M.M. Seizures in Down Syndrome: An Update / M.M. Rahman, K. Fatema // *Mymensingh medical journal: MMJ*. – 2019. – Vol. 28, № 3. – P. 712-715.

71. Rana, A. The role of inflammation in the development of epilepsy / A. Rana, A.E. Musto // *Journal of neuroinflammation*. – 2018. – Vol. 15, № 1. – P. 144. – doi: 10.1186/s12974-018-1192-7.

72. Ravat, S. Role of pyridoxine in the management of infantile spasms / S. Ravat, M. Shah // *Neurology India*. – 2018. – Vol. 66, № 2. – P. 330. – doi: 10.4103/0028-3886.227278.

73. Shao, L.R. Pediatric epileptic encephalopathies: pathophysiology and animal models / L.R. Shao, C.E. Stafstrom // *Seminars in pediatric neurology*. – 2016. – Vol. 23, № 2. – P. 98-107. – doi: 10.1016/j.spen.2016.05.004.

74. Song, J.M. Efficacy of treatments for infantile spasms: a systematic review / J.M. Song, J. Hahn, S.H. Kim [et al.] // *Clinical neuropharmacology*. – 2017. – Vol. 40, № 2. – P. 63-84. – doi: 10.1097/WNF.0000000000000200.

75. Sorel, L. Findings in 21 cases of Gibb's hypsarrhythmia: spectaculare effectiveness of ACTH / L. Sorel // *Acta Neurol Psychiatr Berg*. – 1958. – Vol. 58. – P. 130-141. – doi 10.1007/s40272-016-0188-y.

76. Taghdiri, M.M. Infantile spasm: a review article / M.M. Taghdiri, H. Nemati // *Iranian Journal of Child Neurology*. – 2014. – Vol. 8, № 3. – P. 1-5.

77. Talan, J. Debate: ACTH or prednisolone for infantile spasms? / J. Talan // *Neurology Today*. – 2017. – Vol. 17, № 20. – P. 1-16.

78. Traub, R.D. Seizure initiation in infantile spasms vs. focal seizures: proposed common cellular mechanisms / R.D. Traub, F. Moeller, R. Rosch [et al.] // *Reviews in the Neurosciences*. – 2020. – Vol. 31, № 2. – P. 181-200. – doi: 10.1515/revneuro-2019-0030.

79. Van der Poest Clement, E. Update on Drug Management of Refractory Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex / E. Van der Poest Clement, F.E. Jansen, K.P. Braun [et al.] // *Paediatr Drugs*. – 2020. – Vol. 22(1). – P. 73-84. – doi: 10.1007/s40272-019-00376-0.

80. Wan, L. Factors in first-time adrenocorticotrophic hormone therapy and their influence on spasm control time in infantile spasms: a Cox proportional-hazards regression model analysis / L. Wan, G. Yang, L.P. Zou [et al.] // *Zhongguo Dang dai er ke za zhi = Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. – 2019. – Vol. 21, № 9. – P. 845-850.

81. Wanigasinghe, J. Randomized, single-blind, parallel clinical trial on efficacy of oral prednisolone versus intramuscular corticotropin on immediate and continued spasm control in West syndrome / J. Wanigasinghe, C. Arambepola, S.S. Ranganathan [et al.] // *Pediatric neurology*. – 2015. – Vol. 53, № 3. – P. 193-199. – doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.05.004.

82. West, W.J. On a particular form of infantile convulsions / W.J. West // *Lancet*. – 1841. – Vol. 1. – P. 724-725.

83. Wilmshurst, J.M. Epileptic spasms – 175 years on: Trying to teach an old dog new tricks / J.M. Wilmshurst, R.C. Ibekwe, F.J.K. O’Callaghan // *Seizure*. – 2017. – Vol. 44. – P. 81-86. – doi: 10.1016/j.seizure.2016.11.021

84. Yin, J. Effectiveness and safety of different once-daily doses of adrenocorticotrophic hormone for infantile spasms / J. Yin, Q. Lu, F. Yin [et al.] // *Pediatric Drugs*. – 2017. – Vol. 19, № 4. – P. 357-365. – doi: 10.1007/s40272-017-0225-5.

85. Yuskaitis, C.J. Infantile spasms of unknown cause: predictors of outcome and genotype-phenotype correlation / C.J. Yuskaitis, M.R.Z. Ruzhnikov, K.B. Howell

[et al.] // *Pediatric neurology*. – 2018. – Vol. 87. – P. 48-56. – doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.04.012.

86. Yuskaitis, C.J. Infantile Spasms of Unknown Cause: Who Can Have a Good Outcome? / C.J. Yuskaitis, M.R.Z. Ruzhnikov, K.B. Howell [et al.] // *Epilepsy Curr.* – 2019. – Vol. 19(3). – P. 171-173. – doi: 10.1177/1535759719845640.

## Приложение А

### Модифицированные варианты гипсаритмии

1. Синхронизированный вариант гипсаритмии – доминирование синхронизированных медленных форм активности и билатерально-синхронных разрядов медленных пик-волновых комплексов с формированием диффузных и генерализованных разрядов, при этом не характерно наличие регионального акцента или латерализации. Этот вариант более характерен для детей с криптогенной формой синдрома Веста (рисунок А.1).



Рисунок А.1 – Синхронизированный вариант модифицированной гипсаритмии – билатерально синхронные. Комплексы острая-медленная волна, острые волны и спайки у ребенка 7 месяца [22]

2. Ассиметричная гипсаритмия характеризуется выраженной и устойчивой унилатеральной асимметрией амплитудных характеристик доминирующей медленноволновой активности и степени выраженности диффузных эпилептиформных изменений, т.е. четким преобладанием эпилептиформных

изменений в одной полушарии головного мозга. Наиболее характерна для симптоматических форм синдрома Веста (рисунок А.2).

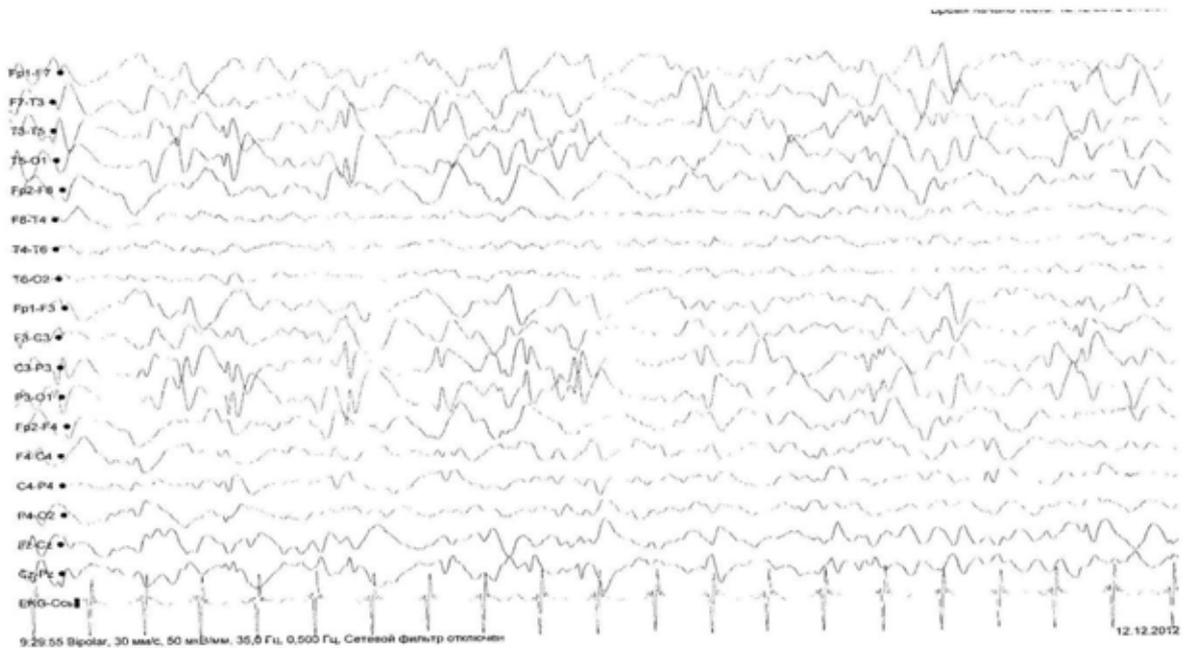


Рисунок А.2 – Ассиметричный вариант модифицированной гипсаритмии – эпилептиформная активность четко регистрируется в левой гемисфере [22]

3. Гипсаритмия с устойчивым фокусом спайков или острых волн характеризуется выраженным устойчивым преобладанием (как амплитудным, так и количественным) региональных спайков и комплексов острая-медленная волна. Этот тип гипсаритмии является основным вариантом «структурной гипсаритмии», т.е. встречается при синдроме Веста, возникающего у детей со структурным поражением головного мозга (рисунок А.3).





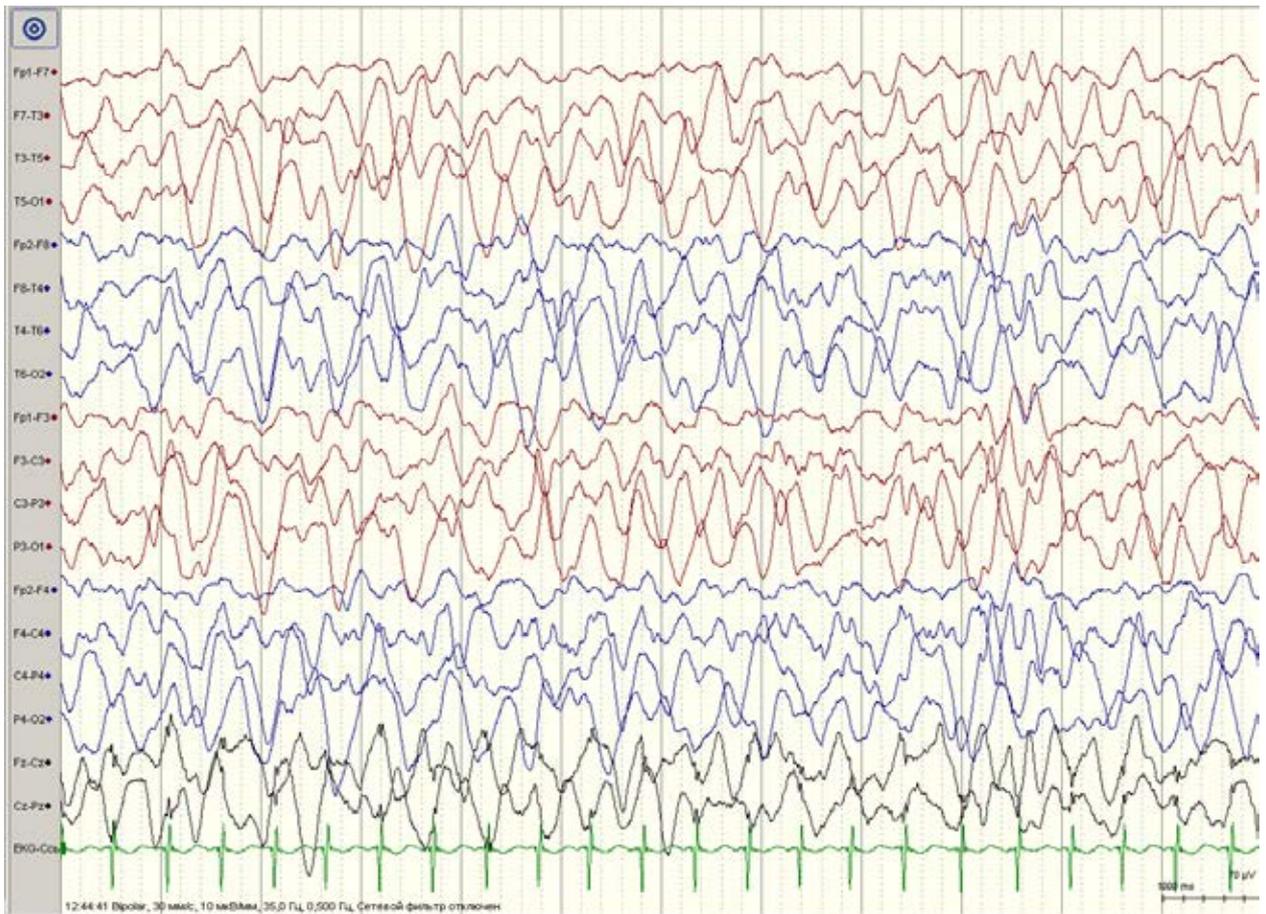


Рисунок А.5 – Медленноволновой вариант модифицированной гипсаритмии [22]

Данные о частоте встречаемости классической и модифицированных формах гипсаритмии существенно изменились с течением времени. Классическая гипсаритмия в настоящее время встречается достаточно редко, чаще наблюдается один из вариантов модифицированной гипсаритмии. Эпилептические спазмы могут не сопровождаться гипсаритмией, а проходить с неспецифической эпилептиформной активностью на ЭЭГ (острые волны, комплексы острая-медленная волна) [55]. По данным Gastaut Н. от 1970 г., частота встречаемости классической гипсаритмии составила 63%, модифицированной – 37%. По данным С.О. Айвазяна от 1999 г. [1], типичная гипсаритмия при синдроме Веста встречается в 21,8%, модифицированная – 78,2%. По данным К.Ю. Мухина на 2011 г., типичная гипсаритмия – 16,7% обследованных, различные варианты модифицированной гипсаритмии – 72,9%, наличие фокальных эпилептиформных изменений (но не в виде модифицированной гипсаритмии с фокальным

компонентом) – 6,2%, полное отсутствие эпилептиформных изменений – 4,2%. Число больных с изменениями на ЭЭГ, относящимися к различным вариантам гипсаритмии, составило 89,6% (43 пациента), соотношение случаев обнаружения типичной и модифицированной гипсаритмии – 18,6:81,4% [20].

Среди больных с изменениями на ЭЭГ по типу модифицированной гипсаритмии отмечены такие ее варианты:

- синхронизированный вариант модифицированной гипсаритмии – 35,3% случаев наличия модифицированной гипсаритмии;
- асимметричная региональная или унилатеральная гипсаритмия – 42,9%;
- гипсаритмия с парциальным компонентом – 45,7%;
- гипсаритмия с персистированием «супрессивно-взрывного» паттерна – 20% случаев.

По данным Pramote Laoprasert за 2011 г. [51], среди больных с изменениями на ЭЭГ по типу модифицированной гипсаритмии:

- синхронизированный вариант гипсаритмии – 35%;
- асимметричный вариант – 12%;
- с устойчивым фокусом спайков или острых волн – 7%;
- с эпизодами уплощения ритмики – 11%;
- с высокоамплитудной, асинхронной медленной активностью – 26% [51].

Частота встречаемости различных вариантов модифицированной гипсаритмии, по данным разных авторов, различна (таблица А.1).

Таблица А.1 – Частота встречаемости различных вариантов гипсаритмии

Вариант гипсаритмии	Частота встречаемости		
	Gastaut Н., 1970	Айвазян С.О., 1999	Мухин К.Ю., 2011
Классическая	63%	21,8%	16,7%
Модифицированная	37%	78,2%	72,9%

Вероятнее всего, данная вариабельность связана с большой вариабельностью этиологических факторов, приводящих к возникновению эпилептических спазмов, и, как следствие, разнородностью внутри группы детей с эпилептическими спазмами.