

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ СИНДРОМА ИНФАНТИЛЬНЫХ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ СПАЗМОВ, ОБСУЖДЕНИЕ ПРОТОКОЛОВ ТЕРАПИИ

К.Ю. Мухин¹, Е.Д. Белоусова², А.В. Маркин¹

¹ ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»;

119579, Россия, Москва, ул. Академика Анохина, 9.

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»;

108842, Россия, Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5, 8.

² ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, 2.

Контакты:

Маркин Александр Владимирович — avelox@mail.ru

Синдром инфантильных эпилептических спазмов (СИЭС) – неотложное состояние в эпилептологии, которое предполагает использование агрессивных терапевтических подходов в связи с негативным влиянием инфантильных эпилептических спазмов и массивной эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме на когнитивное развитие ребенка. Даже краткосрочная задержка назначения препаратов первой линии негативно отражается на будущем интеллекте ребенка. В статье обсуждаются различные международные протоколы комбинированной терапии, сочетающие кортикостероиды и вигабатрин.

Основные выводы. Одновременное назначение вигабатрина и глюкокортикостероидов (ГКС) достоверно быстрее и эффективней уменьшает инфантильные эпилептические спазмы в сравнении с монотерапией. Комбинированная терапия широко рекомендуется в международных клинических протоколах либо в качестве первой линии для пациентов с СИЭС, либо – второй линии для пациентов, у которых сохраняются эпилептические спазмы/гипсаритмия на 5-7 день на монотерапии препаратом первой линии. Установлена оптимальная длительность противорецидивной терапии вигабатрином при СИЭС – курсы длительностью от 24 месяцев достоверно реже вызывают рецидив СИЭС, чем более короткие курсы.

Ключевые слова: синдром инфантильных эпилептических спазмов, вигабатрин, кортикостероиды, комбинированная терапия.

Введение. Синдром инфантильных эпилептических спазмов (СИЭС) — редкое, но тяжелое неотложное состояние с дебютом у детей в раннем возрасте, обычно являющееся вторичным по отношению к широкому ряду заболеваний головного мозга [1, 2, 3]. СИЭС – наиболее распространенная эпилептическая энцефалопатия у детей 1-ого года жизни [4], которая встречается с частотой от 2,9 до 4,5 на 10.000 живорожденных [5, 6, 7]. Более чем у половины пациентов имеется основное заболевание, послужившее причиной СИЭС: это могут быть пороки развития головного мозга, гипоксическо-ишемическая энцефалопатия, туберозный склероз, синдром Дауна и многие другие генетические и негенетические заболевания [8].

Инфантильные эпилептические спазмы – разновидность эпилептических приступов, возникающих у детей младше 2 лет и клинически характеризующаяся приступами спазмов с внезапными сгибательными, разгибательными или смешанными сгибательно-разгибательными симметричными сокращениями мышц головы, шеи, туловища и конечностей, имеющими серийное течение, длящимися от 1 до 2 сек [1]. СИЭС – современное название синдрома Веста; но в отличие от критериев диагноза при синдроме Веста СИЭС не обязательно должен сопровождаться задержкой или регрессом развития; а также наличие гипсаритмии на межприступной ЭЭГ больше не является необходимым для установления диагноза СИЭС. Кроме гипсаритмии инфантильные эпилептические спазмы могут сопровождаться фокальной, региональной и мультифокальной эпилептиформной активностью на ЭЭГ [3].

Лечение СИЭС затруднено, так как приступы не чувствительны к большинству противосудорожных препаратов (ПЭП), рецидивы возникают часто, и у большинства пациентов развивается фармакорезистентная эпилепсия, когнитивные нарушения и расстройства аутистического



спектра [8]. СИЭС – неотложное состояние в детской неврологии, требующее срочного назначения препаратов первой линии терапии и агрессивного подхода в устранении как самих эпилептических спазмов, так и их проявлений на ЭЭГ (гипсаритмии или другой «массивной» эпилептиформной активности). Ведущие зарубежные руководства по терапии СИЭС (Германия/Швейцария, Великобритания и др.) определяют 24 часа как срок, в течение которого необходимо уточнить диагноз и начать лечение [9, 10]. Британский протокол NICE^{*1} рекомендует: «если у ребенка младше 2 лет подозреваются или подтверждаются инфантильные эпилептические спазмы, в течение 24 часов необходимо срочно направить ребенка к детскому неврологу для обеспечения быстрого обследования, включая ЭЭГ во сне, и назначить быстрое лечение для прекращения эпилептических спазмов» [9].

Причина такого короткого срока до начала терапии заключается в стремительной потере когнитивных функций и задержке/регрессе развития на фоне персистирования инфантильных эпилептических спазмов. Если исключить пациентов со структурными изменениями на МРТ (фактор, который независимо от приступов негативно влияет на развитие ребенка), то каждый день задержки терапии препаратами первой линии снижает прогноз когнитивного развития на половину бала по шкале Вайнланда (VABS) в среднем в течение первых 2 месяцев [11]. При этом когнитивные потери за первую неделю задержки после установления диагноза составляют более 1 бала по шкале VABS за каждый день.

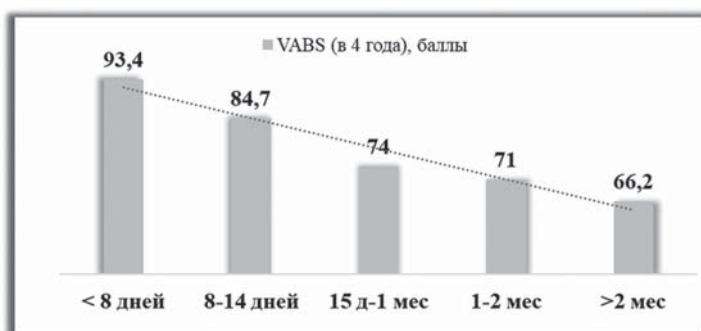


Рис. 1. Влияние задержки терапии на показатели развития у 33 пациентов с неустановленной этиологией СИЭС без структурных изменений в мозге. VABS – Шкала адаптивного поведения Вайнланда, которая оценивает нарушения интеллекта, задержку развития и симптомы аутизма [11].

Несмотря на то, что в отдаленной перспективе эффективность монотерапии кортикостероидами в сравнении с комбинированной терапией (кортикостероиды+вигабатрин) становится сопоставимой, в первый месяц терапии разница в эффективности очень существенна. Это дает дополнительные дни без инфантильных эпилептических спазмов/гипсаритмии и может способствовать улучшению прогноза развития ребенка [12].

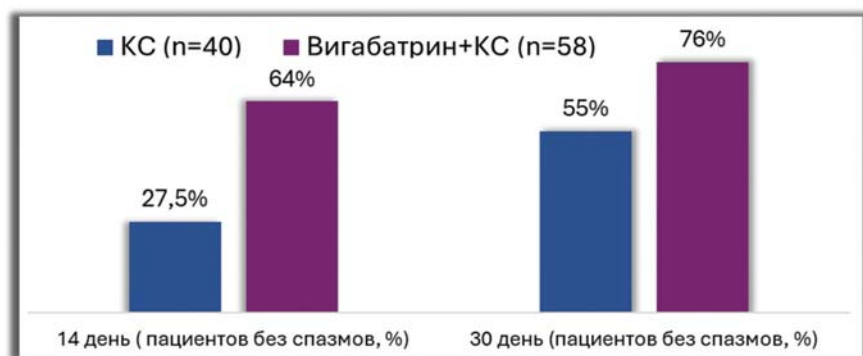


Рис. 2. Различия между моно- и комбинированной терапией [12].

¹ *NICE (*National Institute for Health and Care Excellence – Национальный институт здоровья и качества клинической помощи – государственный вневедомственный орган Министерства здравоохранения и социального обеспечения, который отвечает за оценку экономической эффективности лекарств и обеспечение их доступности для Великобритании, Уэльса и Северной Ирландии).



Следует учитывать, что комбинированная терапия может иметь дополнительные побочные эффекты, например, двигательные расстройства, дизавтономия (состояние выраженной дисфункции вегетативной нервной системы) и др., которые чаще всего можно ожидать у детей с трисомией по 21 хромосоме [10].

Несмотря на повышенные риски побочных эффектов от терапии риски осложнений самого заболевания значительно их перевешивают, и большинство стандартов терапии СИЭС включают комбинированную схему терапии препаратами первой-второй линии [9-14].

Кортикостероиды. Кортикостероиды (глюкокортикостероиды/ГКС и адренокортикостероиды/АКТГ) применяются для лечения пациентов с эпилепсией уже более 60 лет. Первая публикация датируется 1958 годом, когда Сорель и Дюзо-Балуа впервые сообщили о заметном улучшении состояния 21 пациента с эпилепсией, получавших адренокортикотропный гормон (АКТГ) [15]. С тех пор кортикостероиды включены в различные стандарты и протоколы терапии эпилептических приступов, основанных на результатах рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [16]. Протоколы терапии эпилепсии у детей включают различные кортикостероиды, в том числе: преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, АКТГ и др. [17].

Хотя точный механизм, с помощью которого стероиды влияют на частоту приступов, неизвестен, существует несколько гипотез. Одна из них основана на данных о воспалительных процессах при эпилептогенезе [18]. Есть данные, свидетельствующие в пользу того, что судороги могут быть связаны с воспалением и наоборот. Особенно при длительных приступах, например, при эпилептическом статусе и лекарственно-устойчивой эпилепсии, определяется повышение провоспалительных цитокинов: IL-1 β , TNF, IL-6, PG-E2, CK-1, HMGB1 у грызунов и у человека в образцах головного мозга (IL-1 β , HMGB1, IL-1R1, TLR4) и ликворе (IL-6). У грызунов воспаление влияло на частоту и тяжесть приступов, и было высказано предположение, что эти механизмы могут присутствовать при эпилепсии также и у людей [19]. Другая гипотеза предполагает взаимодействие кортикостероидов с рецептором γ -аминомасляной кислоты (ГАМК-A) – стероиды увеличивают продолжительность и частоту открытия лиганд-зависимых хлорных каналов, тем самым подавляя гипервозбудимость нейронов [20].

Кортикостероиды обычно хорошо переносятся, однако могут возникать побочные эффекты средней и тяжелой степени, и родители пациентов должны быть проинформированы об этом. К известным побочным эффектам, связанным с краткосрочным лечением, относятся гипергликемия и нарушения электролитного баланса, острые инфекции, в том числе пневмония и сепсис, нарушение заживления ран, психические и поведенческие нарушения, такие как возбуждение, раздражительность и психоз. Кроме того, побочные эффекты при длительном лечении включают кушингоидные симптомы, такие как увеличение веса, задержку роста, глюкозурию/гипергликемию, диабет 2-го типа, гипертонию и переломы костей за счет остеопороза. Длительное лечение может привести к подавлению функции гипоталамуса и гипофиза, что приводит к надпочечниковой недостаточности, повышенному риску инфекций, развития психоза, нефрокальциноза, катаракты и атрофии вещества головного мозга [17].

Вигабатрин. Вигабатрин в терапевтической дозе от 100 мг/кг/сут уступает преднизолону в дозе 40 мг/кг/сут в терапии СИЭС, не связанного с туберозным склерозом, как по эффективности, так и по отдаленным исходам (английское исследование, n=107) [21, 22]. Однако высокие дозы вигабатрина (150 мг/кг/сут) не уступают стероидам ни по эффективности, ни по когнитивным исходам, как недавно было показано в более крупном проспективном наблюдательном мультицентровом исследовании в США у 395 детей с впервые выявленным СИЭС [23].

Вигабатрин – необратимый ингибитор трансаминазы, которая расщепляет ГАМК и способствует ее высвобождению в синапсах, что в итоге приводит к повышению уровня ГАМК в мозге. Снижение уровня глутамата/глутамин в астроцитах и нейронах, вызванное вигабатрином, также способствует противосудорожному эффекту, связанному с этим препаратом [24].

Среди побочных эффектов вигабатрина особое внимание заслуживает потенциальное токсическое действие на сетчатку, связанное с сужением периферических полей зрения. Новые данные, опубликованные в американском реестре вигабатрина, в котором собраны данные более 9000 пациентов, получавших вигабатрин (регистр заполнялся 16 лет), показали, что ни у одного из пациентов не было выявлено клинически значимой потери остроты зрения, у 2% пациентов со временем появились новые нарушения зрения, но ни одно из них не было вызвано приемом вигабатрина. Таким образом, риск для зрения оказался ниже, чем предполагалось ранее [25].

Далее мы рассмотрим практические схемы комбинированного назначения гормонов и вигабатрина у пациентов с СИЭС.

Протокол исследования ICISS*2 [26]. Одним из первых и часто применяемых в настоящее время является протокол, взятый из исследования ICISS. В рамках данного протокола одновременно вводят преднизолон и вигабатрин. Преднизолон принимают перорально (по 10 мг 4 раза



в день) в течение 2 нед. Если приступы не прекращаются на 7-й день или появляются снова, дозировку следует увеличить до 20 мг 3 раза в день. Кроме того, пероральный прием вигабатрина начинают с 50 мг/кг/сут и увеличивают до 150 мг/кг/сут (суточная доза делится на 2 приема) в течение 4 дней, если эпилептические спазмы не прекращаются на 7-й день или появляются снова. Через 2 недели гормональная терапия прекращается, при этом доза снижается на 10 мг каждые 5 дней, а лечение вигабатрином продолжается.

Таблица 1. Протокол исследования ICISS: одновременное применение ГКС и вигабатрина

Одновременно	День 0	День 7	День 14
Преднизолон перорально	10 мг 4 раза в день	Прекращение эпилептических спазмов: 10 мг 4 раза в день; продолжение эпилептических спазмов: 20 мг 3 раза в день	Снижение дозы на 10 мг каждые 5 дней
Вигабатрин перорально	0-24 ч: 50 мг/кг/день, 24-48 ч: 100 мг/кг/день, продолжение эпилептических спазмов > 72 ч: 150 мг/кг/день		Вигабатрин длительно

Комментарии: хотя отдаленные результаты исследования ICISS не показали различий в когнитивных исходах между 2-мя группами (комбинированная и монотерапия), однако комбинированная терапия была более эффективной, чем только гормональная терапия, в лечении эпилептических спазмов в период с 14-го по 42-й день лечения. Известно, что раннее прекращение приступов является надежным прогностическим фактором в отношении результатов лечения эпилепсии, в связи с чем комбинированная терапия признана более эффективной, чем монотерапия. Старые алгоритмы рекомендовали длительное применение низких доз стероидов. Преимущество протокола ICISS перед ними состоит в том, что он использует короткие курсы высоких доз ГКС, что позволяет избежать развитие надпочечниковой недостаточности и снизить частоту побочных эффектов, связанных с длительным применением ГКС [27].

Руководство NICE (Великобритания) [9]. Исследование ICISS, проведенное в Великобритании, в значительной степени повлияло на включение в клинические рекомендаций NICE комбинированной схемы терапии СИЭС. Далее приводим этот раздел рекомендаций.

Лечение первой линии (при СИЭС).

6.3.4 Предложите комбинированную терапию высокими дозами перорального преднизолона и вигабатрина в качестве лечения первой линии при инфантильных эпилептических спазмах, не связанных с туберозным склерозом, если только у ребенка нет высокого риска побочных эффектов, связанных со стероидами.

6.3.5 Рассмотрите возможность применения только вигабатрина в качестве препарата первой линии для лечения инфантильных эпилептических спазмов у детей с высоким риском побочных эффектов, связанных со стероидами.

6.3.6 Предложите вигабатрин в качестве препарата первой линии для лечения инфантильных эпилептических спазмов, вызванных туберозным склерозом. Если вигабатрин не эффективен в течение недели, добавьте высокие дозы перорального преднизолона.

6.3.7 Перед началом приема преднизолона внутрь при инфантильных эпилептических спазмах: обсудите возможные побочные эффекты лечения стероидами с родителями. Проверьте, есть ли у ребенка антитела к вирусу ветряной оспы.

Дайте родителям карточку с информацией о стероидных гормонах и рекомендациям, когда следует обращаться за медицинской помощью при побочных эффектах.

6.3.8 При применении перорального преднизолона для лечения инфантильных эпилептических спазмов следуйте рекомендациям, приведенным в британском фармацевтическом формуляре (инструкция) для детей, принимающих преднизолон. Во время лечения еженедельно контролируйте артериальное давление и уровень глюкозы в моче.

6.3.9 При применении вигабатрина для лечения инфантильных эпилептических спазмов увеличьте дозу в соответствии с британским фармацевтическим формуляром (инструкцией) для детей,

² *ICISS – International Collaborative Infantile Spasms Study – Международное сотрудничество по исследованию инфантильных эпилептических спазмов, название мультицентрового рандомизированного исследования в котором оценивалась эффективность и безопасность комбинированная и монотерапия СИЭС.



принимающих вигабатрин. Если эпилептические приступы не прекращаются (клинически и по результатам ЭЭГ), обсудите дальнейшее увеличение дозы с детским неврологом.

Предлагаемая NICE схема отмены гормональной терапии для предотвращения надпочечниковой недостаточности у детей до 16 лет, которые принимали ГКС более 3 недель: сократить прием ГКС до ежедневной физиологически эквивалентной дозы (для детей до 16 лет это доза гидрокортизона = 8 мг/м²; для ребенка 2 лет площадь тела = 0,5 м²). Далее постепенное снижение дозы через день в течение 2 недель, затем – дважды в неделю в течение 2 недель, затем – отмена (NICE 2022).

При применении глюкокортикоидов более 12 недель, после того как суточная доза преднизолона составит 3 мг, ее снижение до полной отмены может занять 6 месяцев со снижением дозы на пол-миллиграмма в месяц [9].

Комментарии. Комбинированная схема ГКС+вигабатрин рекомендована всем пациентам с СИЭС, исключая пациентов с туберозным склерозом. Для пациентов с туберозным склерозом комбинированная терапия рассматривается при отсутствии ответа на вигабатрин через 7 дней лечения. Руководство NICE было составлено на основании результатов исследований ICISS и др. исследований и является авторитетным мнением.

Датский протокол по М. Preel [14]. На 1-й день начать лечение вигабатрином в дозировке 100 мг/кг/день. На 3-ий день доза вигабатрина при продолжающихся приступах увеличивается до 150 мг/кг/день. На 5-ый день начинается лечение преднизолоном в дозе 4 мг/кг/день (макс. 40 мг/день) – при продолжающихся приступах и/или гипсаритмии на ЭЭГ. Необходимо контролировать уровень электролитов, артериальное давление и анализ мочи. В связи с началом лечения преднизолоном доза вигабатрина снижается до 75-100 мг/кг/день. На 12-й день доза преднизолона увеличивается до 6 мг/кг/день (максимум 60 мг/день) при непрекращающихся приступах. С 19-го дня дозу стероидов снижают в течение 3-4 нед, если у ребенка прекращаются приступы и нет гипсаритмии. Лечение вигабатрином продолжают от 6-12 мес. При структурной этиологии инфантильных эпилептических спазмов – длительность противосудорожной терапии увеличивается до 2-5 лет. В качестве третьей линии терапии рассматривают кетогенную диету, топирамат, вальпроат, клобазам или дополнительно пиридоксин, пиридоксаль-5 фосфат или хирургическое лечение (у пациентов – кандидатов на хирургическое лечение эпилепсии). При применении вигабатрина рекомендована консультация офтальмолога [26].

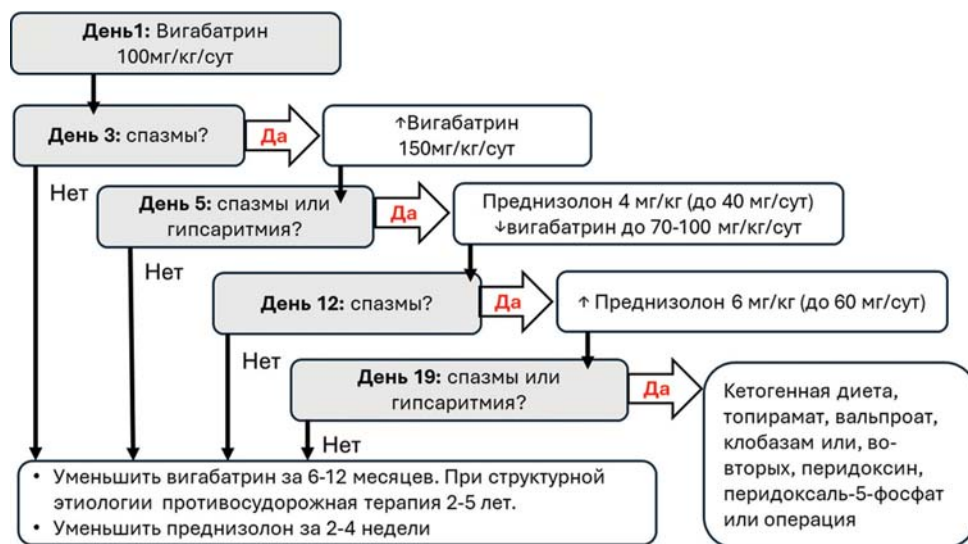


Рис. 3. Датский алгоритм ведения пациентов с СИЭС, по М. Preel [14].

Комментарии. Датский протокол характеризуется быстрым стартом с высокой дозы вигабатрина (100 мг/кг/сут), определяет 5-ый день для принятия решения по комбинации и ориентирован на такой критерий, как наличие эпилептических спазмов/гипсаритмии (вне зависимости от их динамики).

Протокол был опубликован в 2020 г., когда еще сохранялась повышенная настороженность по отношению к офтальмологическим побочным эффектам вигабатрина, поэтому он предусматривает снижение дозы вигабатрина и может быть рассмотрен для пациентов, у которых можно ожидать худшую переносимость вигабатрина.



Французский протокол по М. Kuchenbuch [28]. Протокол терапии синдрома инфантильных эпилептических спазмов, представленный французскими коллегами из детской больницы Никкер, предлагает следующую схему: старт с вигабатрина в дозе 100 мг/кг/сут (суточная доза делится на два приема; 60 мг/кг/сут у детей старше 1 года) с титрованием дозы в течение 24-48 ч. На 7-10-й день проводится оценка эффекта на основании данных семейного дневника и видео-электроэнцефалограммы бодрствования и сна (с включением регистрации электромиографического ответа с дельтовидных мышц и записи ЭЭГ не менее чем через 15 мин после пробуждения). В случае недостаточного ответа дозу вигабатрина увеличивают до 150 мг/кг/сут (100 мг/кг/сут у детей старше 1 года). Повторная оценка эффективности терапии проводится на 20-25-й день, и если реакция не полная (сохраняется гипсаритмия, клинические или ЭЭГ-проявления эпилептических спазмов), к вигабатрину добавляют гидрокортизон (15 мг/кг/сут у детей до 1 года и 10 мг/кг/сут у детей старше 1 года) в течение 15 дней с последующей постепенной отменой в течение 15 дней. На 35-40-й день, если гипсаритмия или эпилептические спазмы сохраняются, гидрокортизон заменяют на АКТГ (0,5 мг/кг/сут в течение 15 дней). При получении терапевтического ответа через 15 дней пациента вновь переводят на гидрокортизон в дозе 10 мг/кг/сут с постепенной отменой в течение 6 мес (в сочетании с вигабатрином). При отсутствии терапевтического ответа через 15 дней прием АКТГ прекращают и пробуют лечение препаратами третьей линии. В случае применения других ПЭП, таких как вальпроат или топирамат, также проводится быстрая титрация до рекомендуемой высокой дозы в течение 2 нед. Ответ на терапию оценивают через 1 мес после достижения целевой дозы [28].

Согласно данным французских авторов, сроки терапии вигабатрином после прекращения эпилептических спазмов должны составлять не менее 2 лет. Оказалось, что частота рецидивов была достоверно выше у тех пациентов, кто получал вигабатрин менее 24 мес после прекращения эпилептических спазмов, по сравнению с теми, кто получал вигабатрин дольше 24 мес (45% против 12,8%, $p = 0,003$) [28].

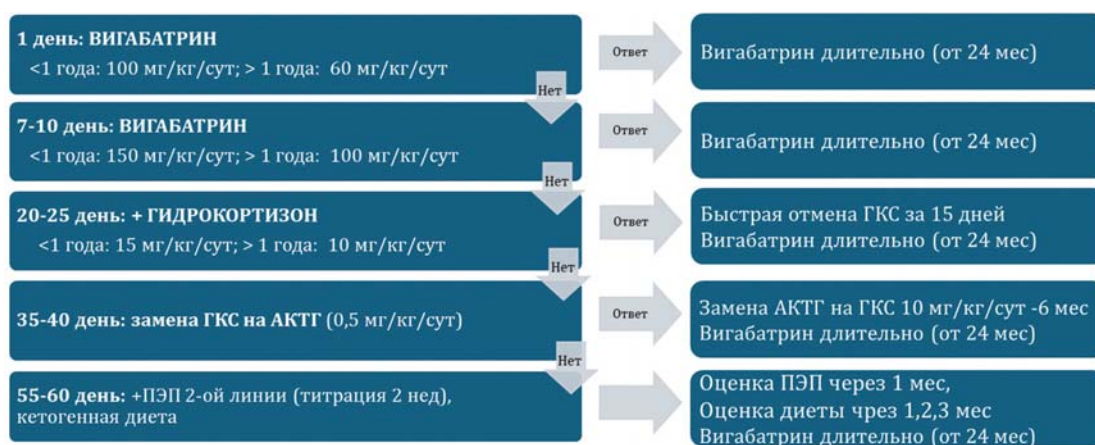


Рис. 4. Схема терапии СИЭС, адаптировано по М. Kuchenbuch [28].

Некоторым пациентам, получавшим гормоны, требовалось назначение препаратов калия, гипотензивных препаратов, ингибиторов протонной помпы [28].

Комментарии. Прогрессивной особенностью французского протокола является замена ГКС на АКТГ, при отсутствии ответа на комбинацию ГКС+вигабатрин, и дифференцированный подход к дозировкам лекарств у детей до и после года. Французский протокол, так же как и датский, ориентируется на наличие эпилептических спазмов и гипсаритмии, при решении о начале комбинированной терапии. Важным достижением 15-летнего наблюдения стало определение оптимального срока терапии вигабатрином. Рекомендация применять вигабатрина при СИЭС, как минимум в течение 24 мес, теперь включена и в другие клинические рекомендации, опубликованные позднее.

Бразильский адаптированный протокол по L.P.V. Sampaio [29]. В Бразилии наиболее часто применяемыми препаратами первой линии для лечения СИЭС являются пероральный преднизолон и вигабатрин. Вигабатрин – препарат первого выбора при СИЭС у детей с туберозным склерозом и сочетается с преднизолоном в случаях неизвестной этиологии. В условиях дефицита ресурсов диагноз СИЭС в Бразилии устанавливается как с подтверждением электроэнцефалографией (ЭЭГ), так и без ЭЭГ, только на основании клинических данных.



Подготовка к началу протокола. У пациентов не должно быть никаких признаков или симптомов инфекции, а также должно быть нормальное артериальное давление. Лабораторные исследования включают общий анализ крови, анализ крови на глюкозу, натрий, калий, кальций, С-реактивный белок, аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ) и анализ мочи. Перед терапией высокими дозами кортикостероидов необходимо профилактическое противопаразитарное лечение: альбендазол в разовой дозе 200 мг для детей младше 2 лет или мебендазол 100 мг в день в течение 3 дней (данная рекомендация, вероятно, связана с высокой распространенностью гельминтозов в Бразилии и не применяется в России).

Пиридоксин назначают перед лечением, чтобы исключить дефицит пиридоксина, а не с целью лечения эпилептических спазмов. Внутривенный пиридоксин в Бразилии не доступен, поэтому применяется пероральный пиридоксин по 200 мг в день в течение 2-3 дней, с одновременной записью ЭЭГ. Пиридоксин вводят, если спазмы сопровождаются фокальными приступами, однако препарат не следует применять, если у ребенка наблюдаются только инфантильные эпилептические спазмы (без фокальных приступов). Детям с выявленной этиологией инфантильных эпилептических спазмов также не следует назначать пиридоксин.

По мнению бразильских коллег необязательно проходить курс лечения в условиях стационара; врачи должны принимать решение индивидуально, учитывая риск инфекции. Однако необходимо рассмотреть возможность госпитализации, если социальные условия в семье сложные и, если нет уверенности, что лечение будет проводиться правильно в домашних условиях.

Врачи всегда должны информировать родителей о возможных побочных эффектах гормональной терапии, о важности соблюдения гигиены и подчеркивать необходимость немедленного обращения к врачу в случае появления признаков или симптомов инфекции, а также необходимость повторного осмотра ребенка врачом в течение 2 недель.

Пациентам, принимающим кортикостероиды, следует назначать омепразол в дозе 1 мг/кг/день утром натощак. До начала лечения проводится рентгенография грудной клетки. Необходимы еженедельные лабораторные исследования (общий анализ крови, уровень глюкозы в крови, уровень натрия, калия, кальция, АЛТ, АСТ, анализ мочи). Электроэнцефалограмму проводят после 1-й недели, если эпилептические спазмы прекратились, затем на 14-й и 42-й день (6 недель лечения). Для подтверждения купирования спазмов или гипсаритмии рекомендован видео-ЭЭГ мониторинг длительностью 12-24 ч.



Рис. 5. Бразильский адаптированный протокол по L.P.B. Sampaio [29].

Отмена АКТГ происходит за 30 дней через преднизолон. При дозе АКТГ 40 МЕ, АКТГ заменяют на пероральный преднизолон в дозе 30 мг в день (суточная доза делится на 3-4 приема); с дальнейшим снижением дозы преднизолона по 10 мг каждые 5 дней. Если применяемая доза АКТГ составляла 60 МЕ, рекомендована замена АКТГ на пероральный преднизолон в дозе 40 мг в день (суточная доза делится на 3-4 приема); с дальнейшим постепенным снижением дозы на 10 мг каждые 5 дней [29].

Комментарии. Особенностью Бразильского протокола является его адаптация к особенностям страны. Так, для начала терапии не требуется подтверждение ЭЭГ, а перед назначением ГКС обязательна дегельминтизация. Комбинированная терапия назначается сразу в случаях неизвестной этиологии СИЭС (при ТС – старт с вигабатрина). Протокол ориентирован на более высокие дозы вигабатрина до 200 мг/кг/сут, что может быть целесообразно, если есть ограничения для применения ГКС.



Обязательное назначение противогельминтной терапии перед применением ГКС, по-видимому, связано с высокой распространенностью кишечных паразитарных инфекций (простейших и/или гельминтов), которая в Бразилии составляет 51% у детей до 18 лет [30]. ВОЗ рекомендует периодическое профилактическое лечение без предварительного обследования всем людям из группы риска (к которым относятся в первую очередь дети дошкольного возраста), проживающим в эндемичных районах [31]. Большая часть территории России не является эндемичной зоной, но данный протокол напоминает о таком противопоказании к гормонотерапии как паразитарные инфекции.

Обсуждение

По мнению Е.Д. Белоусовой и соавт. (2022), комбинированная терапия (КС+ВГБ) несомненно существует, но в нашей стране не в виде их одновременного назначения, а как добавление к уже принимаемому (ранее введенному) препарату, который не вызвал прекращения приступов. Остается важной проблемой возможность одновременного назначения вигабатрина и кортикостероидов вне стационара. По нашему опыту, у некоторых пациентов на очень низких дозах вигабатрина на начальных этапах титрации эпилептические спазмы прекращались в первые дни терапии, и в этом случае добавление гормональных препаратов нецелесообразно. Если у ребенка при назначении терапии уже есть существенная задержка развития (а пациенты с ИЭС нередко имеют очень выраженные нарушения), то оценка изменений по баллам шкалы Вайланд невозможна (например, если ребенок не видит и не слышит, и не удерживает голову в возрасте 8-9 мес). В этом случае возможно ожидание в течение 1-2 нед для оценки эффективности вигабатрина [39, 40].

Все описанные в статье протоколы предназначены для стационара (где пациент находится под наблюдением врачей ежедневно) и не выполнимы в условиях поликлиники. При обращении пациента в амбулаторное звено врач на приеме назначит вигабатрин и даст направление на стационарное лечение; после этого на практике ребенок сможет быть госпитализирован не ранее чем через 1-2 нед, и только тогда и будет рассматриваться вопрос о назначении гормональной терапии [39, 40].

Приведенные выше протоколы представляют значительный интерес, но, с нашей точки зрения, не являются оптимальными, поскольку чрезмерно унифицированы и их схемы достаточно жесткие. Каждый случай индивидуален; пациенты обращаются к нам в разные сроки от начала спазмов, врачи вынуждены принимать решение о терапии в разных условиях поликлиники или стационара. Поэтому лечение ИЭС куда более индивидуализированное и не укладывается в жесткие рамки протокола, в том числе и по гормональной терапии. При поступлении ребенка в стационар, более вероятен выбор внутривенной пульсовой гормональной терапии высокими дозами с последующим переходом на пероральный прием препарата. При обращении пациента в амбулаторном звене более рационален выбор пероральной формы гидрокортизона. При тяжелом состоянии ребенка, выраженной атрофии головного мозга и/или мультикистозной энцефаломалиции, доза гормонов может быть в 1, 5-2 раза ниже, чем у ребенка с менее тяжелым состоянием и т.д. [39, 40].

Можно сделать еще один вывод: гормональная терапия – самый эмпирический вопрос в эпилептологии. В России и за рубежом применяются различные препараты (в том числе в РФ отсутствует АКТГ), разные дозы и продолжительность применения. В итоге практически каждая клиника и за рубежом и в нашей стране имеет свой протокол гормональной терапии. Наверное, в странах с небольшим населением и с одной крупной эпилептологической клиникой, куда направляются все пациенты с эпилепсией, легче придерживаться жесткого протокола. Но в нашей стране ситуация несколько иная, в том числе существуют разночтения и по контролю за переносимостью гормональной терапии. Например, с нашей точки зрения, нет уверенности в необходимости контроля биохимических показателей, но существует уверенность в том, что необходим контроль артериального давления. В других клиниках биохимический анализ крови входит в список обязательных исследований при применении гормональной терапии [39, 40].

Некоторые положения зарубежных протоколов в нашей стране нецелесообразны или неприменимы. Например, необходимость дегельминтизации перед стартом гормональной терапии. По всей видимости, в Бразилии гельминтозы – одна из центральных проблем здравоохранения.

По рекомендациям К.Ю. Мухина и соавт. (2023), стартовая терапия при СИЭС включает применение вигабатрина с быстрым (за несколько дней) наращиванием дозы до 100 мг/кг/сут в отдельных случаях, при недостаточной эффективности, суточная доза может быть увеличена до 150-200 мг/кг/сут. Вигабатрин в монотерапии высоко эффективен у 90% больных СИЭС при туберозном склерозе и в 70% при случаях с неустановленной этиологией (Jambaque I. и соавт., 2000; Dulac O., Tuxhorn I., 2002). По мнению ряда авторов, эффективность вигабатрина при СИЭС сравнима с эффективностью стероидов, а переносимость – существенно лучше (Lux A.L. и соавт., 2005; Elterman R.D. и соавт., 2010).



При неэффективности приема вигабатрина в полной дозе в течение 1 недели рекомендовано назначение стероидных гормонов (Dulas O., Tuxhorn I., 2002). Исходя из нашего опыта, по соотношению «польза – риск», оптимальным является применение гидрокортизона перорально в средней дозе 10 мг/кг/сут. Гидрокортизон назначается сразу в максимальной дозе с последующим постепенным уменьшением на 20 мг в сутки 1 раз в 2 нед или на 10 мг в сутки 1 раз в 1 нед. Мы настоятельно рекомендуем начинать гормональную терапию строго в условиях стационара; пациент должен быть под ежедневным контролем врачей, хотя бы в течение 1-го месяца, при приеме максимальных доз препарата. При достижении терапевтического эффекта, поддерживающая доза составляет около 2 мг/кг/сут, и пациент принимает препарат в этой дозе в течение 1-3 мес с последующей медленной отменой. Гидрокортизон назначается в утренние часы в 3 приема (в соответствии с физиологическим суточным ритмом; во время приема пищи). На фоне терапии гидрокортизоном рекомендован прием препаратов калия и ингибиторов протонной помпы (Мухин К.Ю., Холин А.А., 2024; Мухин К.Ю. и соавт., 2023) [32, 34].

По данным наших ранее опубликованных исследований, под нашим наблюдением ранее находилось 112 пациентов с эпилептическими спазмами, ремиссия была достигнута у 45,5%, значительное урежение приступов – 35,7%, отсутствие эффекта – 18,8% (Мухин К.Ю., Миронов М.Б., 2024) [33]. В настоящее время мы провели ретроспективное исследование, включающее 110 пациентов с установленным диагнозом СИЭС по критериям Лиги, 2022 года. Медикаментозная ремиссия более 6 мес была достигнута у 70 пациентов (64%); полная нормализация ЭЭГ – только у 13 больных (12%). Рецидив любых приступов в различные сроки (от 6 мес) отмечался у 44 из 70 пациентов (63%), включая 26 из 70 с рецидивом эпилептических спазмов (37%). Терапия, на которой была достигнута ремиссия (n=70, 100%), включала: препарат для гормональной терапии (преобладал гидрокортизон перорально) – 32 (46%); вигабатрин – 31 (44%); у остальных пациентов ремиссия была достигнута на фоне применения других АЭП: вальпроат – 4 (5,5%), окскарбазепин – 2 (3%), карбамазепин – 1 (1,5%). Вигабатрин получали 63 пациента из 110 (57%). Из них вигабатрин в монотерапии получали 22 пациента (35%) и в комбинированной терапии – 41 (65%). Дозировка вигабатрина варьировала от 750 до 1750 мг/сут, что составляло от 87 до 194 мг/кг/сут. Устойчивая ремиссия была достигнута у 31/63 (49%) пациентов. Доля респондеров (пациентов со снижением частоты эпилептических спазмов более 50%) составила 11/63 (17,5%). Отсутствие значимой эффективности выявлено у 21/63 (33,5%); включая 3/63 случая аггравации эпилептических спазмов (около 5%). Гипсаритмия и мультирегиональная эпилептиформная активность на ЭЭГ была блокирована у всех пациентов с ремиссией на вигабатрине и дополнительно еще у 11 больных.

По нашим данным предикторы хорошего ответа на терапию при синдроме инфантильных эпилептических спазмов включают: формы СИЭС неустановленной этиологии и случаи, обусловленные перинатальной энцефалопатией; инфантильные эпилептические спазмы как единственный тип приступов; симметричные эпилептические спазмы; наличие типичной гипсаритмии на ЭЭГ; отсутствие локальных структурных изменений в мозге по данным МРТ. По нашим наблюдениям, степень умственной отсталости и выраженность двигательных нарушений (ДЦП) не влияет на прогноз эпилепсии (эпилептических приступов) [32].

Выводы

Данная публикация призвана расширить кругозор детских неврологов в отношении различных способов терапии СИЭС – заболевания, которое рассматривается как серьезное urgentное состояние, требующее агрессивного подхода в ведении пациентов. Одновременное назначение вигабатрина и глюкокортикостероидов (ГКС) позволяет быстрее устранить инфантильные эпилептические спазмы/гипсаритмию в сравнении с монотерапией одним препаратом первой линии. Комбинированная терапия широко рекомендуется в международных клинических протоколах: либо первой линией терапии – для пациентов с СИЭС без туберозного склероза, либо второй линией – для пациентов, у которых сохраняются эпилептические инфантильные спазмы или гипсаритмия через 5-7 дней монотерапии препаратом первой линии. Установлена оптимальная длительность применения вигабатрина при СИЭС: курсы продолжительностью более 24 месяцев достоверно реже вызывают рецидив СИЭС, чем более короткие курсы.

Литература:

1. Lux A.L., Osborne J.P. A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group. *Epilepsia*. 2004; 45; 11: 1416-1428.
2. Shields W.D. Infantile spasms: little seizures, BIG consequences. *Epilepsy Curr*. 2006; 6 (03): 63-69.
3. Zuberi S.M., Wirrell E., Yozawitz E. et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022; 63 (06): 1349-1397.



4. Gaily E., Lommi M., Lapatto R., Lehesjoki A.E. Incidence and outcome of epilepsy syndromes with onset in the first year of life: A retrospective population-based study. *Epilepsia*. 2016; 57 (10): 1594-1601.
5. Trevathan E., Murphy C.C., Yeargin-Allsopp M. The descriptive epidemiology of infantile spasms among Atlanta children. *Epilepsia*. 1999; 40 (06): 748-751.
6. Sidenvall R., Eeg-Olofsson O. Epidemiology of infantile spasms in Sweden. *Epilepsia*. 1995; 36 (06): 572-574.
7. Brna P.M., Gordon K.E., Dooley J.M., Wood E.P. The epidemiology of infantile spasms. *Can J Neurol Sci*. 2001; 28 (04): 309-312.
8. Osborne J.P., Edwards S.W., Dietrich Alber F. et al; participating investigators. The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): Information from the International Collaborative Infantile Spasms Study (ICISS). *Epilepsia*. 2019; 60 (09): 1861-1869.
9. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/chapter/6-Treating-childhood-onset-epilepsies#infantile-spasms-syndrome>
10. Ramantani G. et al. Treatment of Infantile Spasm Syndrome: Update from the Interdisciplinary Guideline Committee Coordinated by the German-Speaking Society of Neuropediatrics. *Neuropediatrics*. 2022;53(6):389-401.
11. O'Callaghan F.J., Lux A.L., Darke K., Edwards S.W., Hancock E., Johnson A.L., Kennedy C.R., Newton R.W., Verity C.M., Osborne J.P. The effect of lead time to treatment and of age of onset on developmental outcome at 4 years in infantile spasms: evidence from the United Kingdom Infantile Spasms Study. *Epilepsia*. 2011;52(7):1359-64. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03127.x.
12. Dozieres-Puyravel B., Nasser H., Mauvais F.X., De Saint Martin A., Perriard C., Di Meglio C., Cances C., Hachon-L.E., Camus C., Milh M., Auvin S. Real-life data comparing the efficacy of vigabatrin and oral steroids given sequentially or combined for infantile epileptic spasms syndrome. *Eur J Paediatr Neurol*. 2024;48:61-66.
13. <https://ontarioepilepsyguidelines.ca/information-about-infantile-spasms/>
14. Preel M., Moller R.S., Miranda M.J., Hoei-Hansen C.E. [Infantile spasms]. *Ugeskr Laeger*. 2020;182(15):V10190597. Danish. PMID: 32286217.
15. Sorel L., Dusaucy-Bauloye A. Findings in 21 cases of Gibbs' hypsarrhythmia; spectacular effectiveness of ACTH. *Acta Neurol Psychiatr Belg*. 1958; 58:130-41.
16. Guang S., Mao L., Zhong L., Liu F., Pan Z., Yin F. et al. Hormonal therapy for infantile spasms: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2022; 13:772333. doi: 10.3389/fneur.2022.77233
17. Becker L.L., Kaindl A.M. Corticosteroids in childhood epilepsies: A systematic review. *Front Neurol*. 2023;14:1142253. doi: 10.3389/fneur.2023.1142253.
18. Gupta R., Appleton R. Corticosteroids in the management of the paediatric epilepsies. *Arch Dis Child*. 2005; 90:379-84. doi: 10.1136/adc.2004.051375.
19. Vezzani A., Ruegg S. The pivotal role of immunity and inflammatory processes in epilepsy is increasingly recognized: introduction. *Epilepsia*. 2011; 52(Suppl 3):1-4. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03028.x.
20. Reddy D.S. Role of anticonvulsant and antiepileptogenic neurosteroids in the pathophysiology and treatment of epilepsy. *Front Endocrinol*. 2011; 2:38. doi: 10.3389/fendo.2011.00038.
21. Lux A.L., Edwards S.W., Hancock E., Johnson A.L., Kennedy C.R., Newton R.W., O'Callaghan F.J., Verity C.M., Osborne J.P. The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9447):1773-8. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17400-X.
22. Darke K., Edwards S.W., Hancock E., Johnson A.L., Kennedy C.R., Lux A.L. et al. Developmental and epilepsy outcomes at age 4 years in the UKISS trial comparing hormonal treatments to vigabatrin for infantile spasms: a multi-centre randomised trial. *Arch Dis Child*. 2010; 95:382-6. doi: 10.1136/adc.2009.160606.
23. Yuskaitis C.J., Mytinger J.R., Baumer F.M., Zhang B., Liu S., Samanta D., Hussain S.A., Yozawitz E.G., Keator C.G., Joshi C., Singh R.K., Bhatia S., Bhalla S., Shellhaas R., Harini C.; Pediatric Epilepsy Research Consortium. Association of Time to Clinical Remission With Sustained Resolution in Children With New-Onset Infantile Spasms. *Neurology*. 2022;99(22):e2494-e2503. doi: 10.1212/WNL.0000000000201232.
24. Conte E., Boccanegra B., Dinioi G., Pusch M., De Luca A., Liantonio A., Imbriani P. Therapeutic Approaches to Tuberous Sclerosis Complex: From Available Therapies to Promising Drug Targets. *Biomolecules*. 2024;14(9):1190. doi: 10.3390/biom14091190.
25. Foroozan R. Vigabatrin: Lessons Learned From the United States Experience. *J Neuroophthalmol*. 2018;38(4):442-450. doi: 10.1097/WNO.0000000000000609.
26. O'Callaghan F.J., Edwards S.W., Alber F.D., Hancock E., Johnson A.L., Kennedy C.R., Likeman M., Lux A.L., Mackay M., Mallick A.A., Newton R.W., Nolan M., Pressler R., Rating D., Schmitt B., Verity C.M., Osborne J.P.; participating investigators. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(1):33-42. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30294-0.
27. Wolak J.J., Misra S.N. Developmental Outcomes of Infants Treated with Combination Therapy for Infantile Spasms. *Pediatr Neurol Briefs*. 2019;33:2. doi: 10.15844/pedneurbriefs-33-2.
28. Kuchenbuch M., Lo Barco T., Chemaly N., Chiron C., Nabbout R. Fifteen years of real-world data on the use of vigabatrin in individuals with infantile epileptic spasms syndrome. *Epilepsia*. 2024;65(2):430-444. doi: 10.1111/epi.17808.
29. Sampaio L.P.B., Henriques-Souza A.M.M., Silveira M.R.M.D., Seguti L., Santos M.L.S.F., Montenegro M.A., Antoniuk S., Manreza M.L.G. Brazilian experts' consensus on the treatment of infantile epileptic spasm syndrome in infants. *Arq Neuropsiquiatr*. 2023;81(9):844-856. doi: 10.1055/s-0043-1772835.
30. Celestino A.O., Vieira S.C.F., Lima P.A.S., Rodrigues L.M.C.L., Lopes I.R.S., Franza C.M., Barreto I.D.C., Gurgel R.Q. Prevalence of intestinal parasitic infections in Brazil: a systematic review. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2021;54:e00332021. doi: 10.1590/0037-8682-0033-2021.
31. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/soil-transmitted-helminth-infections>



32. Мухин К.Ю., Холин А.А. Синдром инфантильных эпилептических спазмов (синдром Веста). Из кн.: Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии. 2 том / К.Ю. Мухин, Л.Ю. Глухова, А.А. Холин. М.: Русский Печатный Двор, 2024. 884 с. С. 183-239.
33. Мухин К.Ю., Миронов М.Б. Эпилептические спазмы. Русский журнал детской неврологии. 2014; 9(4):20-29.
34. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Клинико-электроэнцефалографическая диагностика и терапия. В кн.: К.Ю. Мухин, Л.Ю. Глухова, М.Ю. Бобылова, В.А. Чадаев, О.А. Пылаева, А.С. Петрухин. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. 6-е изд. М.: Русский печатный двор, 2023. С. 146-323.
35. Jambaque I., Chiron C., Dumas C. et al. Mental and behavioural outcome of infantile epilepsy treated by vigabatrin in tuberous sclerosis patients *Epilepsy Res.* 2000;38: 151-160.
36. Dulac O., Tuxhorn I. Infantile spasms and West syndrome. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.* 3 ed. Eds. J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet, P. Genton, C.A. Tassinari, P. Wolf. London: John Libbey, 2002. Pp. 47-63.
37. Lux A.L., Edwards S.W., Hancock E., Johnson A.L., Kennedy C.R., Newton R.W., O'Callaghan F.J., Verity C.M., Osborne J.P. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomized trial. *Lancet Neurol.* 2005;4: 712-717.
38. Elterman R.D., Shields W.D., Bittman R.M. et al. Vigabatrin for the treatment of infantile spasms: final report of randomized study. *J. Child Neurol.* 2010; 25: 1340-1347.
39. Охапкина Т.Г. Гормональная терапия инфантильных спазмов: специальность 14.01.11 «Нервные болезни». Дис. ... канд. мед. наук, 2022. 121 с.
40. Охапкина Т.Г., Белоусова Е.Д., Шулякова И.В., Калмыкова Г.В.. Оценка эффективности противосудорожной и гормональной терапии эпилептических спазмов в группе российских пациентов. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна.* 2022; 3 (4): 152-157.

ORCID авторов:

Е.Д. Белоусова <https://orcid.org/0000-0003-3594-6974>

К.Ю. Мухин <https://orcid.org/0000-0001-8855-7740>

А.В. Маркин: <https://orcid.org/0000-0001-9510-4918>

