

3. Политова Е. А. Нервно-мышечные расстройства при терапии острых лейкозов и лимфом / Е. А. Политова, Н. Н. Заваденко, А. Г. Румянцев // Онкогематология. – 2013. – № 4. – С. 24–31.
4. Шарипова М. Г. Химиоиндуцированная полинейропатия у детей с онкологической патологией / М. Г. Шарипова., Д. С. Смирнов, М. Р. Якупов, И. И. Спичак // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2016. – № 1. – С. 53–61.

УДК 616.8-085.2/.3

Курамшина Д.В., Некрасова Т.П., Невмержицкая К.С.
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗНЫХ СХЕМ КОРТИКОСТЕРОИДНОЙ
ТЕРАПИИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ЭНЦЕФАЛОПАТИЙ У ДЕТЕЙ

Кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

Kuramshina D.V., Nekrasova T.P., Nevmerzhitskaya K.S.
EXPERIENCE OF USING DIFFERENT SCHEMES CORTICOSTEROID
THERAPY FOR EPILEPTIC ENCEPHALOPATHIES IN CHILDREN

Department of nervous diseases, neurosurgery and medical genetics
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: netta_pavlovna@mail.ru

Аннотация. В статье представлен опыт применения пульс-терапии дексаметазоном и метилпреднизолоном в лечении эпилептических энцефалопатий на основании проспективного исследования пациентов.

Annotation. The article presents the experience of using pulse therapy with dexamethasone and methylprednisolone in the treatment of epileptic encephalopathy on the basis of a prospective study of patients.

Ключевые слова: эпилептическая энцефалопатия, метилпреднизолон, дексаметазон, дети.

Key words: epileptic encephalopathy, dexamethasone, methylprednisolone, children.

Введение

Эпилептическая энцефалопатия (ЭЭ) – понятие, применимое к тяжелой эпилепсии в младенческом и детском возрасте, к пациентам любого возраста с эпилепсиями любой степени тяжести как генетической, так и иной этиологии в тех случаях, когда нет предшествующей задержки развития и генетические мутации сами по себе не приводят к задержке [1].

К основным причинам развития ЭЭ относят структурные поражения головного мозга, в том числе врожденные аномалии развития, гипоксически-

ишемические энцефалопатии, генетически детерминированные синдромы, частые генерализованные приступы, наличие постоянной продолженной эпилептиформной активности. Эпилептические приступы и эпилептическая активность в развивающемся мозге изменяют его развитие и функционирование. Продолженная эпилептиформная активность воздействует на корковые центры праксиса, гнозиса, речи, движений, сначала «перевозбуждает», а затем «блокирует» эти центры, идет развитие их функционального торможения, разрыв нейрональных связей. Это приводит к тяжелым когнитивным, поведенческим и/или двигательным нарушениям[2]. Целью лечения является блокирование постоянной продолженной эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), что позволяет уменьшить выраженность когнитивного дефекта в исходе заболевания. Актуальным является применение кортикостероидных гормонов. Кортикостероиды и адренкортикотропный гормон (АКТГ) оказывают положительное влияние на созревание и метаболизм нейронов центральной нервной системы (ЦНС) посредством стимуляции роста нейробластов, ускорения процессов миелинизации, подавляют активность кортикотропин-рилизинг-гормона, обладающего проконвульсивным эффектом в незрелом головном мозге, тем самым способствуют купированию эпилептических приступов и блокированию эпилептиформной активности на ЭЭГ. Всемирно признана практика применения АКТГ — в США или его синтетического аналога тетракозактида — в Европе. В Российской Федерации данная терапия не зарегистрирована. В отечественной и зарубежной литературе описан опыт применения кортикостероидов Дексаметазона и Метилпреднизолона, эффективность которых сравнивается с АКТГ. На клинической базе Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки в 1999-2012 годы проводилось исследование с участием 1261 пациента с эпилептическими приступами. Купирование приступов, резистентных к АЭП, на фоне терапии кортикостероидами отмечено в 57,1% случаев, снижение частоты приступов – в 28,6%. [3] В американской литературе данные о применении внутривенного метилпреднизолона для лечения инфантильных спазмов показали быструю эффективность у 5 из 10 (50%) младенцев. [5]

Цель исследования - оценить эффективность пульс-терапии эпилептических энцефалопатий с использованием Дексаметазона или Метилпреднизолона в сочетании с противоэпилептическими препаратами.

Материалы и методы исследования

Проведено исследование группы из 23 детей (16 мальчиков, 7 девочек) в возрасте от 4 месяцев до 16 лет (в среднем $3,1 \pm 3,9$ лет) с диагнозом «эпилептическая энцефалопатия», среди которых были структурные эпилепсии, синдром Веста, синдром псевдо-Леннокса, синдром Оттахара, ESES. Все участники получали лечение в неврологическом отделении ГАУЗ СО ОДКБ г. Екатеринбурга с ноября 2017 года по март 2019 года.

У исследуемой группы изучались жалобы и кинематика приступов, анамнез жизни и заболевания, неврологический и соматический статус,

проведены видео-ЭЭГ-мониторинг дневного сна до начала пульс-терапии и через 10 дней, магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ). Эффективность терапии оценивалась по клиническим критериям (купирование общемозговой симптоматики, % снижения частоты, продолжительности и выраженности приступов) и по динамике ЭЭГ-картины. Критерии включения в исследование: диагноз «эпилептическая энцефалопатия», характерные изменения на ЭЭГ (нарушение фазово-структурной организации сна, гипсаритмия, паттерн «вспышка-подавление»), отсутствие эффективности терапии противоэпилептическими препаратами; терапия Дексаметазоном либо Метилпреднизолоном. Критерии исключения: отсутствие характерных для эпилептических энцефалопатий изменений на ЭЭГ; использование других гормонов; наличие противопоказаний к гормональной терапии.

В пульс-терапии 8 детей получали Дексаметазон раствор для инъекций 4мг/мл по схеме 0,5 мг/кг/сутки №10 внутривенно капельно, далее 0,5 мг/кг/сутки №5 через 1 день внутримышечно, и 0,5 мг/кг/сутки №5 через каждые 2 дня внутримышечно с последующей отменой. Метилпреднизолон (лиофилизат для приготовления раствора 250мг и 500 мг) получали 15 детей по схеме: внутривенно капельно 30 мг/кг/сутки №3 - 20 мг/кг/сутки №2- 10 мг/кг/сут№1, далее пероральный прием 2мг/кг/сутки №7, 1,5 мг/кг/сутки 3 месяца со снижением по 4 мг в неделю до полной отмены. Выбор препарата для пульс-терапии проводился случайным образом. Каждому ребенку назначалась терапия сопровождения - витамин Д3, препараты калия, антациды или ингибиторы протонной помпы в зависимости от возраста.

Результаты исследования и их обсуждение

Диагноз эпилепсии был установлен детям в возрасте от 1,5 месяцев до 5 лет ($0,9 \pm 1,12$ лет). У подавляющего большинства дебют эпилепсии возник до 1 года жизни (17 детей). Основной вид приступов - эпилептические спазмы (11 детей). Также отмечались приступы по типу заторможенности поведенческих реакций – у 1 ребенка, у 5 пациентов фокальные тонические, фокальные атонические - у 2 детей, миоклонические у 5, у 2 пациентов клонические, 2 ребёнка с атипичными абсансами, 1 — с тонико-клоническими. У 9 из 23 детей отмечалось два и более типа приступов. У 1 ребенка клинически приступы отсутствовали, отмечалась только общемозговая симптоматика, представленная снижением уровня сознания до легкого оглушения с отказом от еды, сонливостью, снижением спонтанной двигательной активности. При оценке неврологического статуса поражение черепных нервов выявлено у 6 детей, псевдобульбарный синдром - у 5 пациентов. В двигательной сфере у 11 детей отмечается центральный тетра — или гемипарез; 2 ребёнка имеют пирамидную недостаточность и 2 - диффузную мышечную гипотонию. 1 ребёнок с динамической атаксией. Задержка нервно-психического развития определена у 17 детей. У 6 детей нервно-психическое развитие по возрасту.

При проведении магнитно-резонансной томографии у 22 из 23 детей выявлены структурные изменения головного мозга. Морфологические субстраты: кистозно-глиозные изменения у 4 детей, мезиальный склероз — 3

ребёнка, с атрофией гиппокампа 2 пациента, с гипоплазией и атрофией мозолистого тела 7 детей; церебральная атрофия выявлена у 7 пациентов, у 8 - лейкоэнцефалопатия; один ребёнок с энцефаломалацией затылочной доли. Гидроцефалия выявлена у 10 детей. У 1 девочки - без структурных изменений.

Центральное место в диагностике и оценке эффективности терапии занимал видео-ЭЭГ-мониторинг дневного сна. По его данным до лечения выявлены следующие изменения: нарушение структуры сна у 17 детей, региональная эпилептиформная активность у 16 пациентов, мультирегиональная — у 3, генерализованная эпилептиформная активность у 4 детей, электрический эпилептический статус МВ-сна у 1 девочки. В ряде случаев зафиксированы гипсаритмия, паттерн «вспышка-подавление».

По поводу диагноза «эпилептическая энцефалопатия» все дети получали противоэпилептическую терапию. Средний стаж приема данных препаратов составил $2,1 \pm 3,4$ лет. У 5 детей в момент исследования впервые начата противоэпилептическая терапия. Из данных препаратов получали: вальпроевую кислоту - 21 ребёнок, из них пятеро в качестве монотерапии; Леветирацетам 12 детей, из них один как монотерапию; Топирамат 3 ребёнка, 2 пациента Окскарбазепин и 2 - Ламотриджин; Перампанел - один ребёнок, Этосуксимид 1 пациент и Зонисамид 1 ребёнок. Одновременный приём 2 препаратов у 12 детей, 3 препарата — у 5 детей. Характеристика пациентов в зависимости от используемого кортикостероидного гормона представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Характеристика пациентов по типу терапии

| Критерии | Дексаметазон | Метилпреднизолон |
|---|---------------|------------------|
| Пол м/ж (чел) | 6/2 | 10/5 |
| Возраст на момент пульс-терапии (г) | $2,6 \pm 3,5$ | $3,5 \pm 4,2$ |
| Возраст дебюта эпилепсии (г) | $1,3 \pm 1,6$ | $0,7 \pm 0,7$ |
| Стаж приема ПЭП на момент пульс-терапии | $0,9 \pm 1,7$ | $2,8 \pm 3,9$ |
| Монотерапия/2ПЭП/3ПЭП (чел) | 5/1/2 | 1/11/3 |

Четверо пациентов получали гормональную терапию повторно. Оценка эффективности терапии представлена в таблице 2. Из таблицы видно, что оба препарата эффективны в лечении эпилептических энцефалопатий. Однако в каждой группе есть по 1 пациенту, у которого нет эффекта клинически и по результатам ЭЭГ. Из нежелательных реакций пульс-терапии у всех детей отмечалось возбуждение, дистонии, нейтрофилёз; у 1 ребенка - тенденция к повышению артериального давления (Дексаметазон).

Таблица 2.

Оценка эффективности гормональной пульс-терапии

| Критерии | Дексаметазон | Метилпреднизолон |
|---------------------------------------|--------------|------------------|
| Купирование общемозговой симптоматики | 7 | 14 |
| Приступы до пульс-терапии | 10 ± 12 | 21 ± 21 |
| Приступы после лечения | 3 | $4,5 \pm 7$ |
| % снижения количества приступов | | |

| | | |
|---|---------|-----------|
| ↓ продолжительности приступов после терапии (чел) | 8 | 15 |
| Восстановление структуры сна на ЭЭГ после терапии (чел) | 1 | 5 |
| Переход генерализованной эпилепсии в региональную после терапии (чел) | 0 из 1 | 2 из 3 |
| Купирование электрического эпилептического статуса ВМ-сна | - | 1 |
| Снижение индекса ЭЭ после лечения (чел) | 4 (50%) | 7 (46,7%) |
| Полная санация ЭЭГ (чел) | 0 | 1 |
| Неэффективность (приступы и ЭЭГ) (чел) | 1 | 1 |

Выводы:

1. Средний возраст детей, нуждающихся в применении гормональной терапии ЭЭ составил $3,1 \pm 3,9$ лет. Пятеро детей начали терапию гормонами в дебюте эпилепсии, остальные страдали этим заболеванием на протяжении $2,2 \pm 3,5$ лет. Стаж приема противоэпилептических препаратов составил $2,1 \pm 3,4$ лет. Одновременно принимали 2 препарата 12 детей, 3 препарата - 5 детей.

2. Дексаметазон и Метилпреднизолон показали себя эффективными в лечении эпилептических энцефалопатий. В сочетании с противоэпилептическими средствами во всех случаях купирована общемозговая симптоматика, уменьшены выраженность и продолжительность приступов. У 1 ребенка, получающего Метилпреднизолон, произошла полная санация ЭЭГ. Наиболее удобной стала схема применения метилпреднизолона, учитывающая кратковременное парентеральное введение препарата с последующим пероральным приемом.

3. Профиль безопасности гормональной терапии в целом был приемлемым: среди нежелательных реакций у всех детей отмечалось возбуждение, кратковременное усиление кинезиогенной дистонии по сравнению с таковой до лечения, нейтрофилёз. Тенденция к повышению артериального давления зарегистрирована у 1 ребенка, получавшего дексаметазон.

4. Перспективным является сравнительное изучение эффективности различных схем гормональной терапии для разработки алгоритма выбора лечения в зависимости от различных исходных данных.

Список литературы:

1. Авакян Г.Н. Классификация эпилепсии международной противоэпилептической лиги: пересмотр и обновление 2017 года / Г.Н. Авакян, Д.В. Блинов, А.В. Лебедева, С.Г. Бурд, Г.Г. Авакян // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. - 2017. - т.9. - №1 – С. 22

2. Воронкова К.В. Эпилепсия и аутизм / К.В. Воронкова, О.А. Пылаева, А.А. Холин // Вестник эпилептологии. - 2012. - №1. - С.12

3. Мухин К.Ю. Эпилептические спазмы: нозологическая характеристика и подходы к терапии / К.Ю. Мухин, М.Б. Миронов // Оригинальные исследования и методики. – 2014. - С.26

4.Haberlandt E. Adrenocorticotrophic hormone versus pulsatile dexamethasone in the treatment of infantile epilepsy syndromes / E. Haberlandt, C. Weger, Sigl S Baumgartner et al. // *Pediatr Neurol.* - 2010. - С. 21-27.

5.Show less, John R. Mytinger, MD, Mark Quigg, MD, MS, William C. Taft, MD, PhD Marcia L. Buck, Robert S. Rust, MA, MD. Outcomes in Treatment of Infantile Spasms With Pulse Methylprednisolone // *Sage journals.*-2010

УДК 616.853

**Мазалова М.В., Скрипников А.А., Суфианов А.А.
ИНВАЗИВНЫЙ МОНИТОРИНГ В ПРЕДХИРУРГИЧЕСКОЙ
ДИАГНОСТИКЕ ФАРМАКОРЕЗЕСТЕНТНОЙ ВИСОЧНОЙ
ЭПИЛЕПСИИ**

Кафедра нейрохирургии
Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова
Тюмень, Российская Федерация

**Mazalova M.V., Skripnikov A.A., Sufianov A.A.,
INVASIVE MONITORING IN PRESURGICAL EVALUATION OF
REFRACTORY TEMPORAL EPILEPSY**

Department of neurosurgery
First Moscow state medical university
Tyumen, Russian Federation

E-mail:ritamazalova@bk.ru

Аннотация. В статье приведены результаты анализа эффективности различных видов инвазивных электродов, имплантированных 47 пациентам с фармакорезистентной височной эпилепсией. Представлены анамнестические данные, описание семиологии приступов и МРТ-картины, данные скальпового и инвазивного мониторинга. Проведено сравнение субдуральных, глубинных и сфеноидальных электродов на основе установления локализации инициальной зоны приступа и наличия осложнений.

Annotation. The article presents the results of the analysis of the efficiency of different types of invasive electrodes, implanted in 47 patients with refractory temporal epilepsy. The anamnestic data, a description of the semiology of seizures, MRI, the data of scalp and invasive monitoring are presented. A comparison of subdural, depth and sphenoidal electrodes is carried out on the basis of determination of the initial zone and the presence of complications.

Ключевые слова: электроэнцефалография, фармакорезистентная эпилепсия, инвазивные электроды, предхирургическая диагностика

Key words: electroencephalography, refractory epilepsy, invasive electrodes, presurgical evaluation