

# Эпилептические энцефалопатии: синдром Веста

Отдел психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии им.  
академика Ю.Е. Вельтищева ФГБУ ВО РНИМУ им. Н.Н.  
Пирогова Минздрава РФ  
Белоусова Е.Д.

# Международная Лига по борьбе с эпилепсией

- «Эпилептические энцефалопатии – состояния, при которых эпилептиформная активность скорее всего вносит свой вклад в развитие прогрессирующих нарушений мозговых функций» (1 )

# Распространенность эпилептических энцефалопатий

- От 5 до 15% всех эпилепсий

# Общие черты эпилептических энцефалопатий

- Раннее начало эпилепсии
- Высокая частота эпилептических приступов
- Распространенная межприступная активность на ЭЭГ («агрессивная»)
- Регресс (реже задержка) психоречевого и двигательного развития
- Фармакорезистентность

# К эпилептическим энцефалопатиям относятся

- Ранняя миоклоническая энцефалопатия.
- Синдром Отахары.
- Синдром Веста.
- Синдром Драве.
- Синдром Леннокса-Гасто.
- Синдром Ландау-Клеффнера.
- Синдромы с продолженной спайк-волновой активностью во сне (кроме синдрома Ландау-Клеффнера).
- Миоклонический статус непрогрессирующих энцефалопатий.
- Злокачественная эпилепсия детства с мигрирующими парциальными судорогами.
- Синдром Дузе.

S., Baradie R. Epileptic encephalopathies: an overview; 2012

The Epilepsies. Seizures, Syndromes and Management. In C.P. Panayiotopoulos; 2005

# Синдром Веста

# Синдром Веста

эпилептический синдром, характеризующийся триадой СИМПТОМОВ:

- инфантильными спазмами,
- гипсаритмией на межприступной ЭЭГ,
- регрессом или задержкой психомоторного развития.

Согласно современным представлениям для постановки диагноза достаточно наличие двух из трёх критериев.

В общей детской популяции он встречается достаточно редко: **1 на 2000 новорожденных [1].**

1. Stéphane Auvin, Maria Roberta Cilio, Annamaria Vezzani. Current understanding and neurobiology of epileptic encephalopathies. doi: 10.1016/j.nbd.2016.03.007

# Эпилептические спазмы

- эпилептические приступы с внезапным сгибанием, разгибанием или смешанного сгибательно-разгибательного типа, вовлекающие преимущественно проксимальную и туловищную мускулатуру, которые обычно длительнее миоклонических, но короче тонических приступов и длятся около 1 с. [1]. Инфантильными спазмами (ИС) называются эпилептические спазмы, возникающие в возрасте до 1 года [2].

1. <https://www.epilepsydiagnosis.org/seizure/epileptic-spasms-overview.html>
2. Мухин К.Ю., Миронов М.Б. Эпилептические спазмы. Русский журнал детской неврологии. 2014;9(4):20-29. DOI:10.17650/2073-8803-2014-9-4-20-29

# «Классическая» гипсаритмия

- - эпилептиформный паттерн, характеризующийся нерегулярной продолженной высокоамплитудной медленноволновой иктивностью (1—3 Гц), амплитудой более 300 мкВ в сочетании с мультирегиональными и диффузными комплексами пик-волна, острая-медленная волна [1,2].
- Существуют неклассические варианты гипсаритмии, которые называются «модифицированной» гипсаритмией

1. [Iype M](#), [Puthuvathra Abdul Mohammed Kunju](#), [Geetha Saradakutty](#), [Devi Mohan](#), and [Shahanaz Ahamed Mohammed Khan](#) The early electroclinical manifestations of infantile spasms: A video EEG study [Ann Indian Acad Neurol](#). 2016 Jan-Mar; 19(1): 52–57
2. [Iype M](#), [Kunju PA](#), [Saradakutty G](#), [Mohan D](#), [Khan SA](#). The early electroclinical manifestations of infantile spasms: A video EEG study. [Ann Indian Acad Neurol](#). 2016 Jan-Mar;19(1):52-7. doi: 10.4103/0972-2327.168627.

# Терминология.

- По данным ILAE классическая триада синдрома Веста встречается крайне редко.
- В связи с ранней диагностикой и лечением классическая гипсаритмия практически не встречается, в настоящее время у детей чаще фиксируется модифицированная гипсаритмия или мультирегиональная активность, которая считается предгипсаритмическим состоянием.
- Также имеются определенные сложности с определением регресса у изначально задержанного ребёнка с ранним дебютом спазмов.

• Учитывая вышеперечисленное, описывая синдром, в настоящее время рекомендуется использовать термин – «инфантильные спазмы», используя название «синдром Веста» только в редких случаях [1,2].

1. Howell KB, Harvey AS, Archer JS. Epileptic encephalopathy: use and misuse of a clinically and conceptually important concept. *Epilepsia* 2016;57(3):343-7.

2. Pavone P, Striano P, Falsaperla R, Pavone L, Ruggieri M. Management of infantile spasms. *Transl Pediatr*. 2015 Oct;4(4):260-70. doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.09.01

# Этиология.

- Синдром Веста развивается, как у изначально здоровых детей, так и у детей с тяжёлой органической патологией головного мозга, он может эволюционировать из синдрома Отахара, и в настоящее время найдена общая для синдромов мутация GABRA1, объясняющая данную трансформацию [1,2].
- Насчитывается более 200 самых разных заболеваний, сопровождающихся синдромом Веста.
- Причиной 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 [3].

1. <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/west-syndrome-overview.html>

2. [Kodera H](#), [Ohba C](#), [Kato M](#), et al. De novo GABRA1 mutations in Ohtahara and West syndromes. [Epilepsia](#). 2016 Apr;57(4):566-73. doi: 10.1111/epi.13344.

3. [Taghdiri MM](#), [Nemati H](#). Infantile spasm: a review article. [Iran J Child Neurol](#). 2014 Summer;8(3):1-5.

# Этиология.

- Около 30-40% всех ИС являются генетически детерминированными – это касается и врожденных дефектов метаболизма, и хромосомных aberrаций, и пороков развития. Большое место в их развитии отводится моногенным генетическим мутациям.
- На настоящее время развитие ИС наиболее часто связывают с наличием мутаций в следующих генах: ARX, CDKL5, KCNQ2, FOXP1, GRIN1, GRIN2A, MAGI2, MEF2C, SLC25A22, SPTAN1, STXBP1.

# Патогенез.

Несмотря на давность описания синдрома (он был описан в 1841 году) точный механизм развития синдрома Веста до конца не ясен.

На настоящий момент сформулирован целый ряд теорий:

- *Повышение в крови кортикотропина-релизинг гормона (1).*
- *Активизация глутаматных рецепторов(1).*
- *Десинхрония развития головного мозга (2).*
- *Нарушение взаимодействия между корой головного мозга и подкорковыми структурами (3).*

1. [Munakata M, Togashi N, Sakamoto O, Haginoya K, Kobayashi Y, Onuma A, Jimma K, Kure S. Reduction in glutamine/glutamate levels in the cerebral cortex after adrenocorticotrophic hormone therapy in patients with west syndrome. Tohoku J Exp Med. 2011;223\(4\):371-80.](#) 2. [Fang Y, Ma S, Jiang C, Wu H, Yan S, Zhou C, Zhu L, Cheng H, Li J, Fan J, Wang Y. Schieppacchinog is a regulator of extracellular glutamate levels and epilepsy. EMBO Rep. 2016 May;17\(5\):682-94. doi: 10.15252/embr.201541569.](#) 3. [http://journals.lww.com/clinicalneurophys/Fulltext/2005/01000/Pathogenesis\\_of\\_Infantile\\_Spams\\_A\\_Model\\_Based\\_on.3.aspx](#) 4. Li-Rong Shao, Carl E Stafstrom. Pediatric epileptic encephalopathies: pathophysiology and animal models. 2016/05/04.C2-12.

• *Активизация ГАМКБ рецепторов (4)*

# Учитывая разнородность гипотез,

- мы можем предположить, что единого механизма развития синдрома Веста нет, и его патогенез разворачивается на нескольких уровнях нейрорегуляции – гормональном, нейротрансмиттерном и на уровне рецепторов ГАМК.

# Клинические проявления

- Ранее считалось, что возраст развития синдрома Веста приходится на первые 12 месяцев жизни. Однако, на данный момент часть авторов раздвигает возрастной предел синдрома Веста до 2 лет [1]. Наиболее частый возраст манифестации - 3-4 месяца. В редких случаях эпилептические спазмы могут возникать во взрослом возрасте [2].
- Исторически было принято относить синдром Веста к генерализованным формам эпилепсии [3]. В настоящее время, ILAE выделяет эпилептические спазмы как особый тип приступов, их разделяют на фокальные, генерализованные и эпилептические спазмы с неизвестным началом [4].

1. Elaine C. Wirrell, Renee A. Snellman, Chayuta Joshi, Cynthia Kocot, Shripri Kumbhkar, Wendy C. How should children with West syndrome be efficiently and accurately investigated? Results from the National Infantile Spasms Consortium. Mitchell, and Pediatric Epilepsy Research Consortium (PERC) *Epilepsia* 56(4):617–625, 2015 doi: 10.1111/epi.129512. 2. d'Orsi G1, Demaio V, Minervini MG. Adult epileptic spasms: a clinical and video-polygraphic study. *Epileptic Disord*. 2007 Sep;9(3):276-83. Epub 2007 Sep 20. 3. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies. Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* (in press 2017). 4. <http://www.hopeforhh.org/wp-content/uploads/2016/12/Annual-Fundamentals-Symposium.pdf>

# Инфантильные спазмы

- обычно проявляются симметричными, реже ассиметричными, билатеральными, короткими и внезапными сокращениями аксиальных мышечных групп [19].
- Семиотика приступов зависит от того, какая группа мышц преимущественно вовлечена в процесс – флексорная или экстензорная. Также бывают смешанные флексорно-экстензорные варианты. Чаще всего встречаются смешанные ИС, после них следуют флексорные; экстензорные спазмы наблюдаются реже.
- Установлено, что тип ИС (какими бы они не были) 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 поражении коры головного мозга.
- ИС могут варьировать от распространенных сокращений всех мышц – сгибателей или разгибателей, до сокращений отдельных мышц шеи или прямой мышцы живота

# Инфантильные спазмы

- Возможно ограничение процесса короткими вертикальными подергиваниями глазных яблок или их движениями по типу нистагма.
- Асимметричные ИС проявляются латеральным отведением головы или глаз [1].
- У детей, только начавших ходить, внезапные падения могут быть связаны с эпилептическими спазмами [2].
- У большинства детей встречается больше, чем один вид спазмов, при этом наблюдаемый тип спазма зависит от исходного положения тела [3].

# Инфантильные спазмы

- имеют тенденцию возникать чаще сразу после пробуждения или при засыпании [1].
- Для них характерна серийность, интервал между последовательными спазмами составляет менее 60 сек. Обычно интенсивность приступов в серии сначала постепенно возрастает, а затем убывает.
- Частота ИС варьирует от единичных до нескольких сотен в день [2].
- Спазмы не являются фотосенситивными, зато могут вызываться тактильной стимуляцией или внезапными громкими звуками.
- За спазмами могут следовать периоды сниженной реактивности.
- Сразу после ИС часто отмечается плач, однако он не считается частью приступа.

1. Gurkas E et al. Sleep-Wake Distribution and Circadian Patterns of Epileptic Seizures in Children. *Eur J Paediatr Neurol* 20 (4), 549-554. 2016 Apr 13.

2. [Pavone P](#), [Striano P](#), [Falsaperla R](#), [Pavone L](#), [Ruggieri M](#). Management of infantile spasms. *Transl Pediatr*. 2015 Oct;4(4):260-70. doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.09.01.

# Несмотря на то, что именно серии (кластеры) ИС 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 [1,2].

1. [Brain Dev.](#) Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: what we know in 2013.2014 Oct;36(9):739-51. doi: 10.1016/j.braindev.2013.10.008.

2. Wilmshurst Jo M., Roland C Ibekwe and Finbar J.K. O’Callaghan. Epileptic spasms — 175 years on: Trying to teach an old dog new tricks. Sunday, January 1, 2017

# Нервно-психические нарушения при синдроме Веста.

- Большинство авторов ограничиваются общими терминами – «регресс развития», «задержка развития», «плато развития». Отсутствие подробных описаний, видимо, связано с большим разнообразием исходных вариантов психомоторного развития до начала инфантильных спазмов.
- Хорошо известно, что они могут возникать на фоне нормального развития или изначально имеющейся его задержки [1].
- После возникновения ИС наблюдается регресс развития у значительной части детей [24].
- У оставшейся части нет четкого регресса, но затруднено приобретение новых навыков - утрачивается темп психомоторного развития, и возникает своеобразное «плато» навыков.
- Интересен тот факт, что часто остановка или регресс развития начинаются до развития спазмов, хотя это замечают далеко не все родители. В своих работах, Жан Айкарди описывает начало регресса до возникновения эпилептических спазмов в 68-85% случаях - «У младенцев на фоне полного благополучия наблюдается определённый регресс поведения. Они теряют интерес к окружающему до такой степени, что кажутся слепыми или глухими» [2].

1. [Gul Mert G, Herguner MO, Incecik F, Altunbasak S, Sahan D, Unal I](#). Risk factors affecting prognosis in infantile spasm. [Int J Neurosci](#). 2017 Mar 29;1-7. doi: 10.1080/00207454.2017.1289379.
2. Айкарди Жан. Заболевания нервной системы у детей. Том.2. С 660-667. 2013.

# Считается,

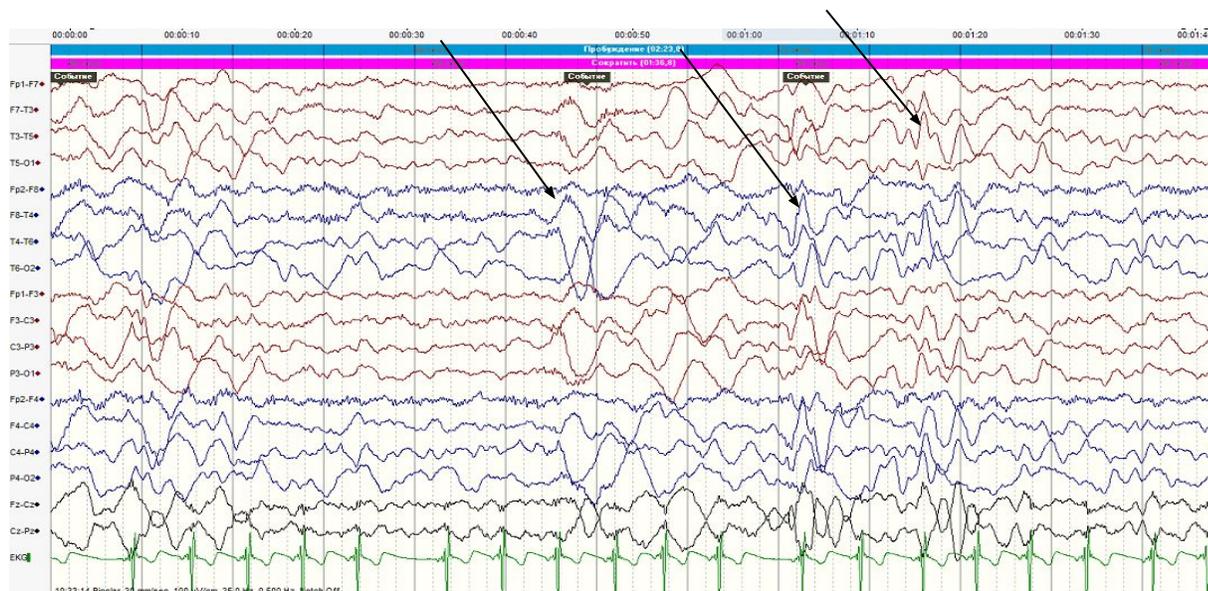
- что в первую очередь нарушаются зрительные функции – фиксация взора на предметах, прослеживание за ними, зрительное внимание [1].
- Аналогично снижается и острота слуха, что определяется по данным вызванных слуховых потенциалов [2].
- По всей видимости, тогда же появляются первые черты аутизма – ребенок 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 [3].
- Все авторы описывают чрезвычайную вариабельность степени психомоторного регресса при ИС, именно поэтому регресс/задержка развития не всегда считаются достоверным симптомом синдрома Веста.

1. Teresa Rand'ò, †Adina Bancalè, \*Giovanni Baranello, †Margherita Bini et al, Visual Function in Infants with West Syndrome: Correlation with EEG Patterns \* *Epilepsia*, 45(7):781–786, 2004
2. Baranello G, Rando T., Bancalè A. et al Auditory attention at the onset of West syndrome: Correlation with EEG patterns and visual function *Brain & Development* 28 (2006) 293–299
3. Айкарди Жан. Заболевания нервной системы у детей. Том.2. С 660-667. 2013.

# **Энцефалографическая диагностика.**

# Приступная (иктальная) ЭЭГ.

Классическими изменениями приступной ЭЭГ при ИС считается возникновение генерализованной медленноволновой активности большой амплитуды. За медленной волной может следовать, а может и не следовать уплощение активности

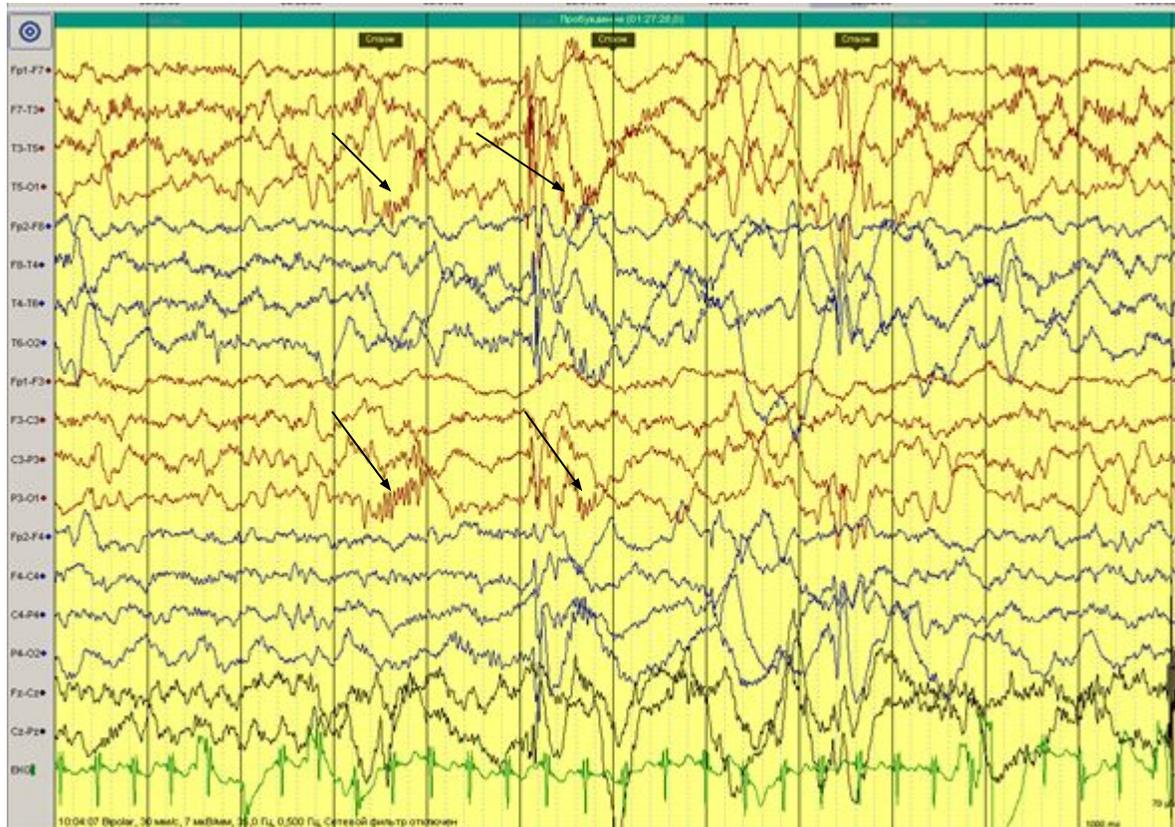


Такая приступная активность наблюдается в 75% всех случаев

ЭЭГ предоставлена Горчхановой З.К.

1. [Iype M, Puthuvathra Abdul Mohammed Kunju, Geetha Saradakutty, Devi Mohan, and Shahanaz Ahamed Mohammed Khan](#) The early electroclinical manifestations of infantile spasms: A video EEG study [Ann Indian Acad Neurol](#). 2016 Jan-Mar; 19(1): 52–57

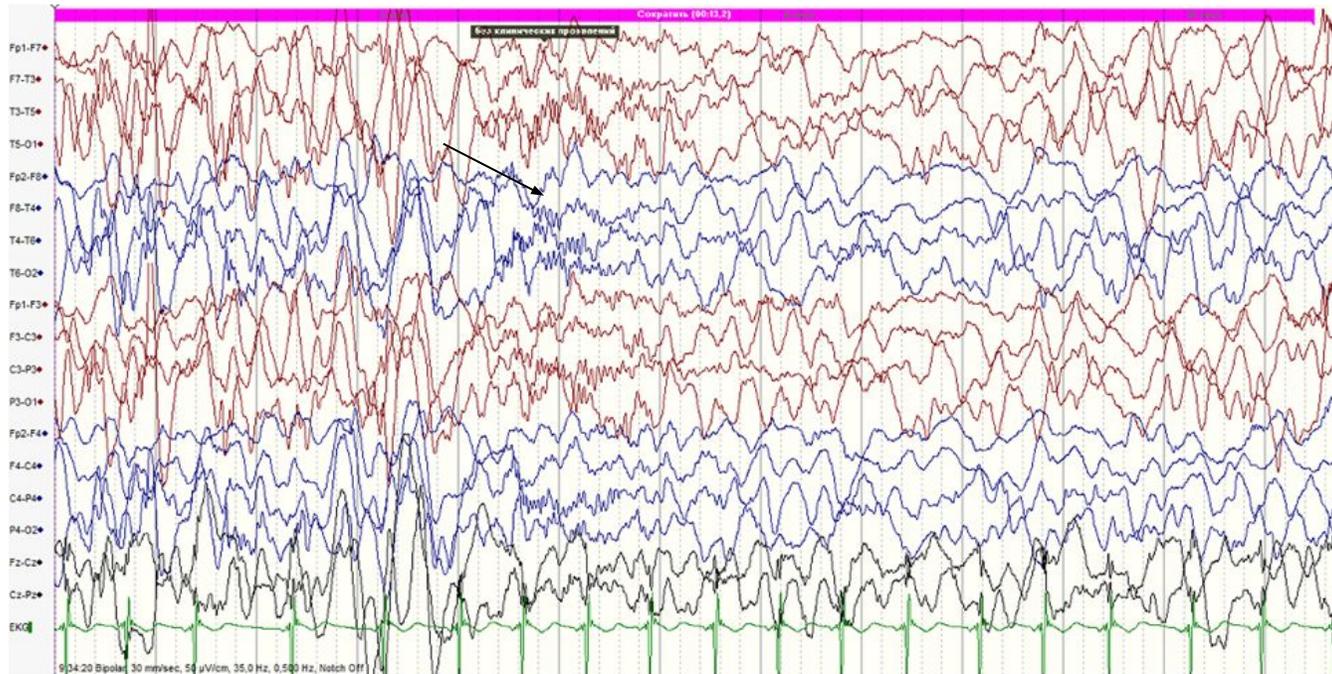
# В 25 % всех случаев приступным паттерном является быстрая «веретенообразная» активность (1)



1. [Iype M, Puthuvathra Abdul Mohammed Kuniu, Geetha Saradakutty, Devi Mohan, and Shahanaz Ahamed Mohammed Khan](#) The early electroclinical manifestations of infantile spasms: A video EEG study [Ann Indian Acad Neurol](#). 2016 Jan-Mar; 19(1): 52–57

ЭЭГ предоставлена Горчхановой  
З.К.

Паттерн спазма может возникать не на фоне гипсаритмии, а на фоне нормальной ЭЭГ.



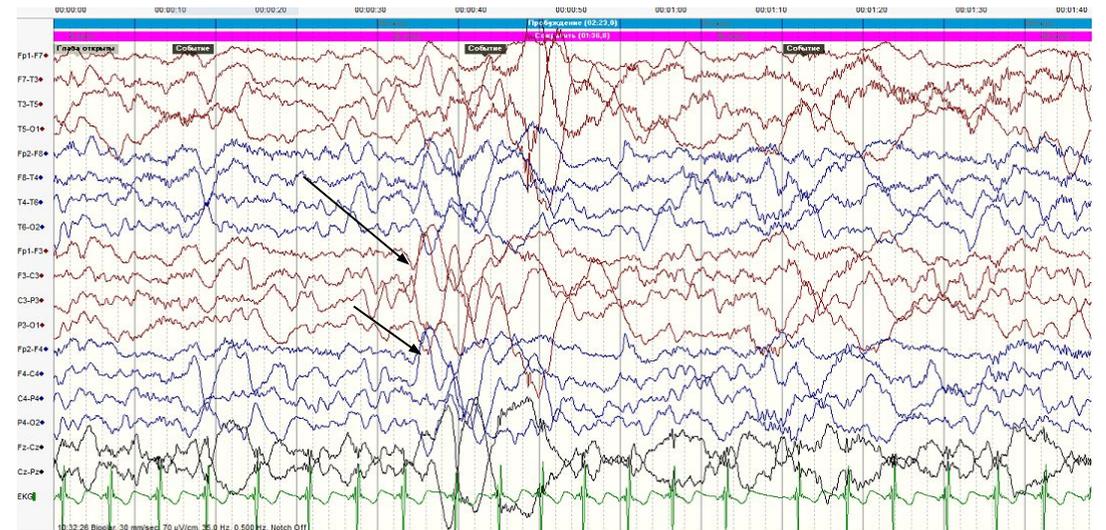
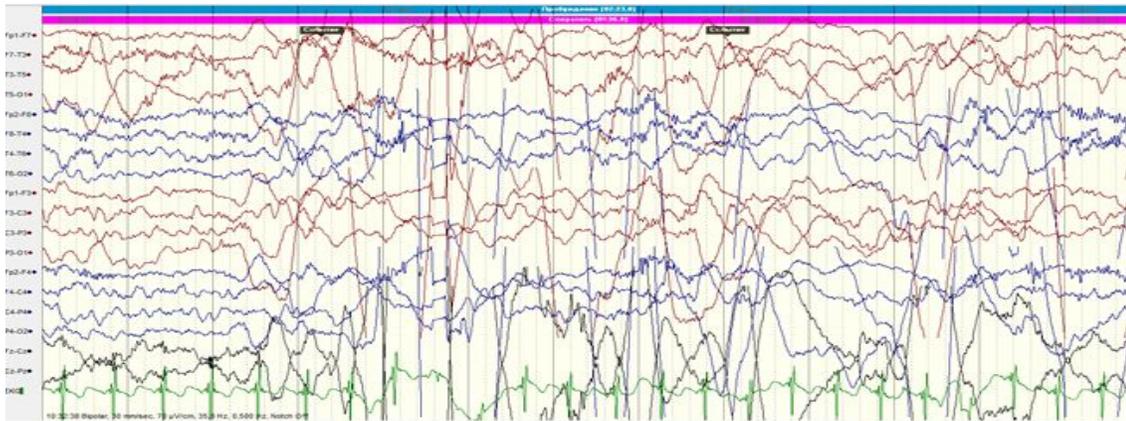
ЭЭГ предоставлена Горчхановой  
З.К.

# Описываемый как возможный приступный паттерн

- декремент активности (уплощения ритма), по всей видимости, встречается редко.

# Паттерн спазма

- Трудности интерпретации могут возникать из-за большого количества двигательных артефактов (ЭЭГ 1). Однако, на последующих ЭЭГ того же ребёнка, отмечается явный паттерн приступа (рис 2) .



ЭЭГ предоставлена Горчхановой  
З.К.

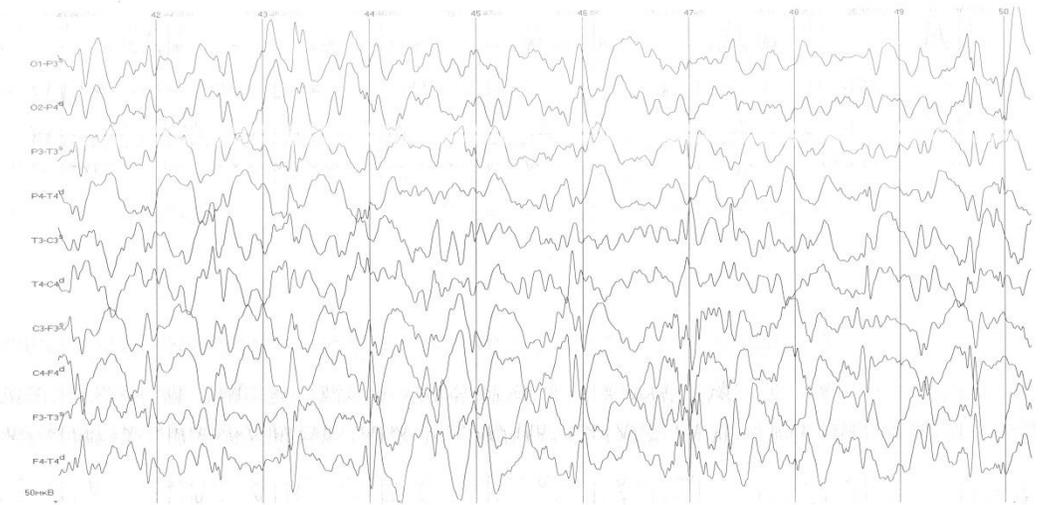
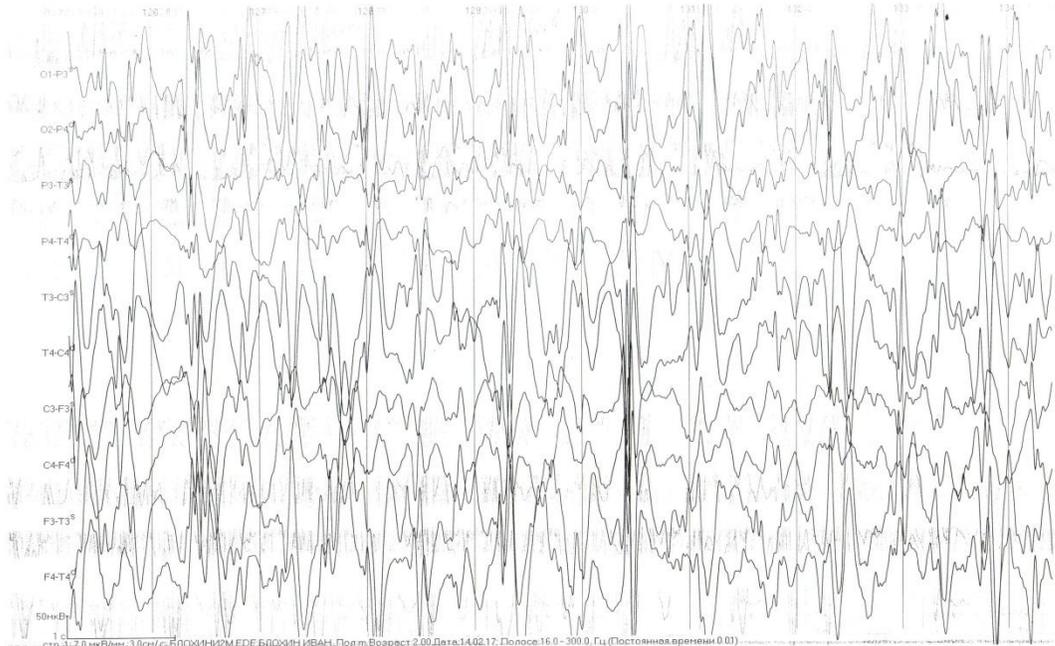
# Иногда встречается

- ЭЭГ негативная картина в момент клинических проявлений или регистрируется асинхронная вспышка высокоамплитудных медленных волн.
- По данным Gastaut и соавт. (1964г) у 13% больных с синдромом Веста ЭЭГ в момент приступа не изменена (1).

# Межприступная (интериктальная) ЭЭГ.

- Классической картиной на межприступной ЭЭГ является гипсаритмия.
- В 1952 году впервые данный нейрофизиологический паттерн описали F A. Gibbs и E.L.Gibbs: *«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 petit mal... Указанные нарушения практически постоянны во времени и в большинстве случаев проявляются и в состоянии сна, и при бодрствовании».*

К понятию классической (типичной) гипсаритмии относится патологическая активность, носящая симметричный характер, без акцентуации, латерализации и регионального акцента. Классическая гипсаритмия, как правило, занимает 100% записи



Классическая гипсаритмия (амплитуда 70 мкВ). Данная амплитуда затрудняет трактовку ЭЭГ. Целесообразно уменьшить амплитуду до 150 - 300 мкВ . Тот же фрагмент (см. рис 2), но амплитуда 200мкВ. Четко видна морфология эпилептиформной активности.

ЭЭГ предоставлена Горчхановой  
З.К.

В 1964 году Gastaut H. и соавт. ввели понятие атипичной (модифицированной) гипсаритмии [29]. Позднее Hrachovy R.A. и соавт. (1984) разработали наиболее полную классификацию вариантов модифицированной гипсаритмии:

- Синхронизированная
- Асимметричная
- С устойчивым фокусом спайков или острых волн
- С эпизодами уплощения ритмики
- С высокоамплитудной, асинхронной медленной активностью

# Синхронизированный вариант модифицированной гипсаритмии

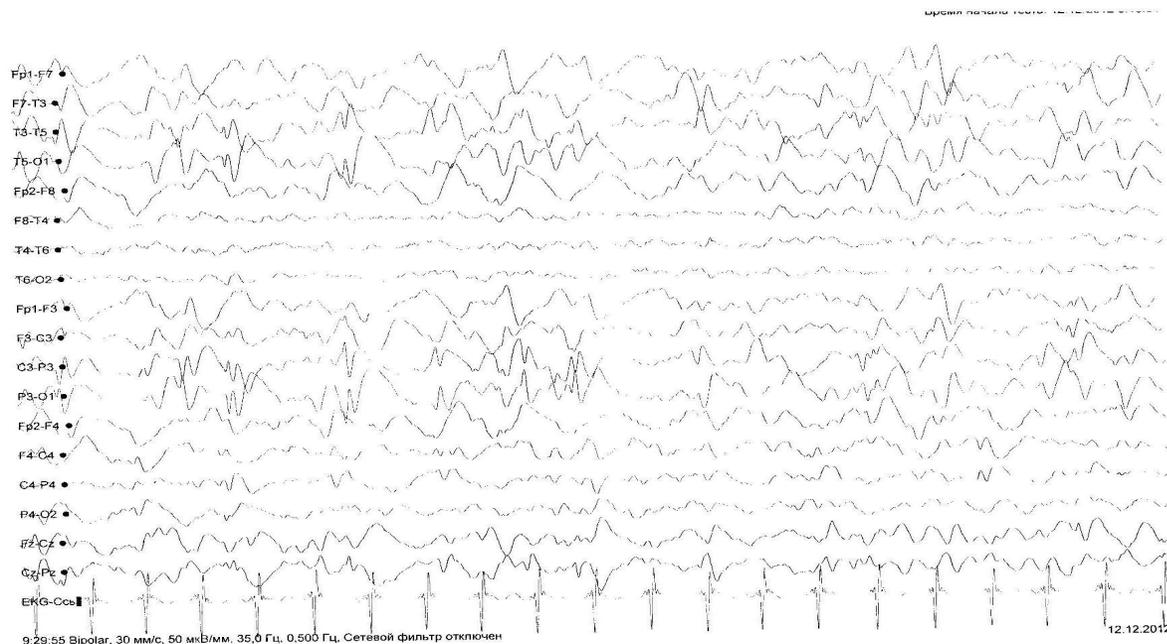
- билатерально синхронные комплексы острая-медленная волна, острые волны и спайки у ребенка 7 мес.



ЭЭГ предоставлена Горчхановой  
З.К.

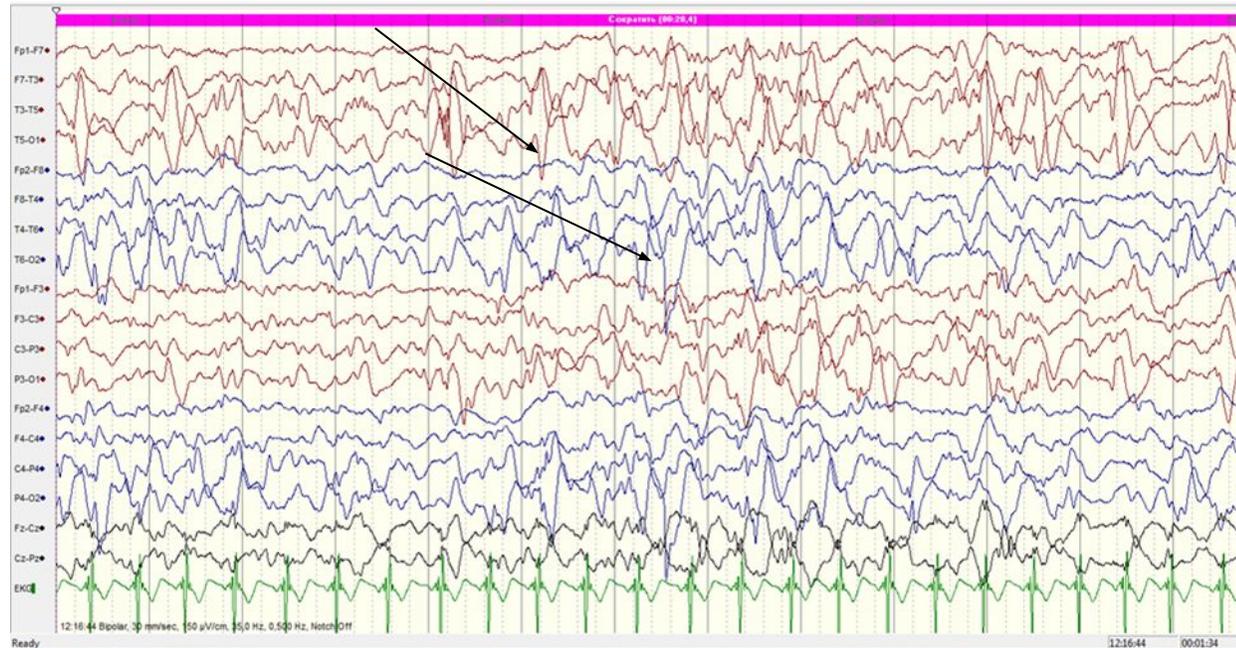
# Ассиметричный вариант модифицированной гипсаритмии

- эпилептиформная активность четко регистрируется в левой гемисфере.



# Вариант модифицированной гипсаритмии с устойчивым фокусом острых и медленных волн

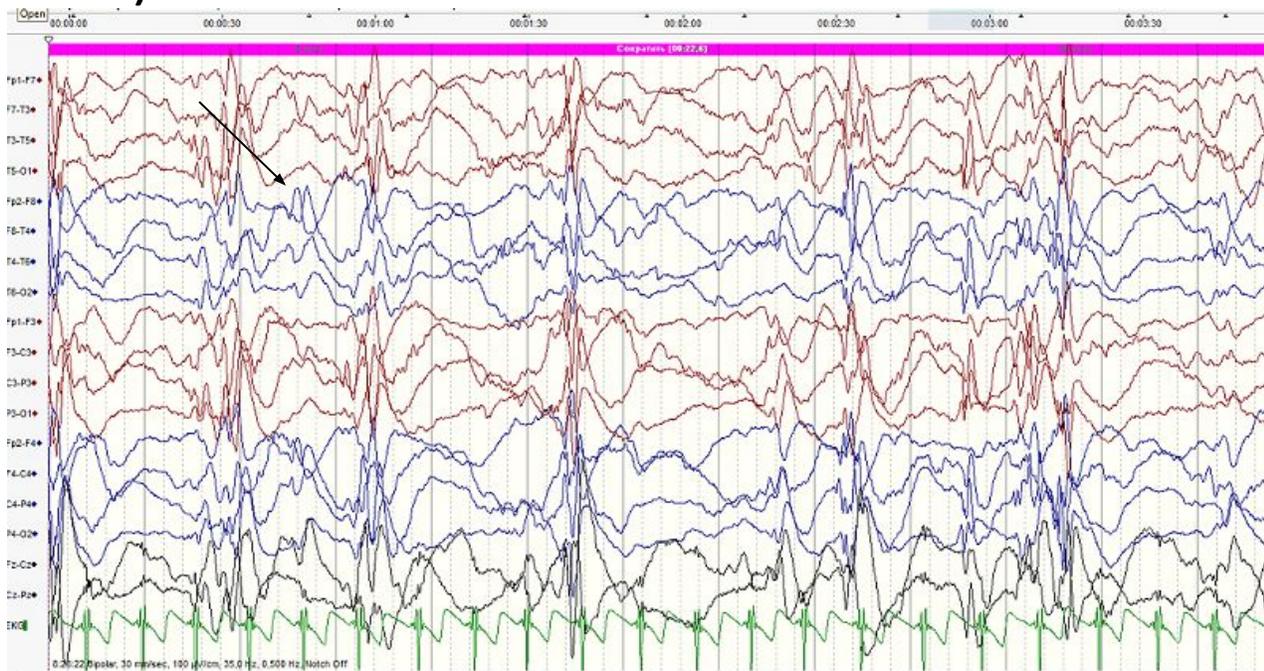
- (задневисочно- затылочная область справа и слева).



ЭЭГ предоставлена Горчхановой  
З.К.

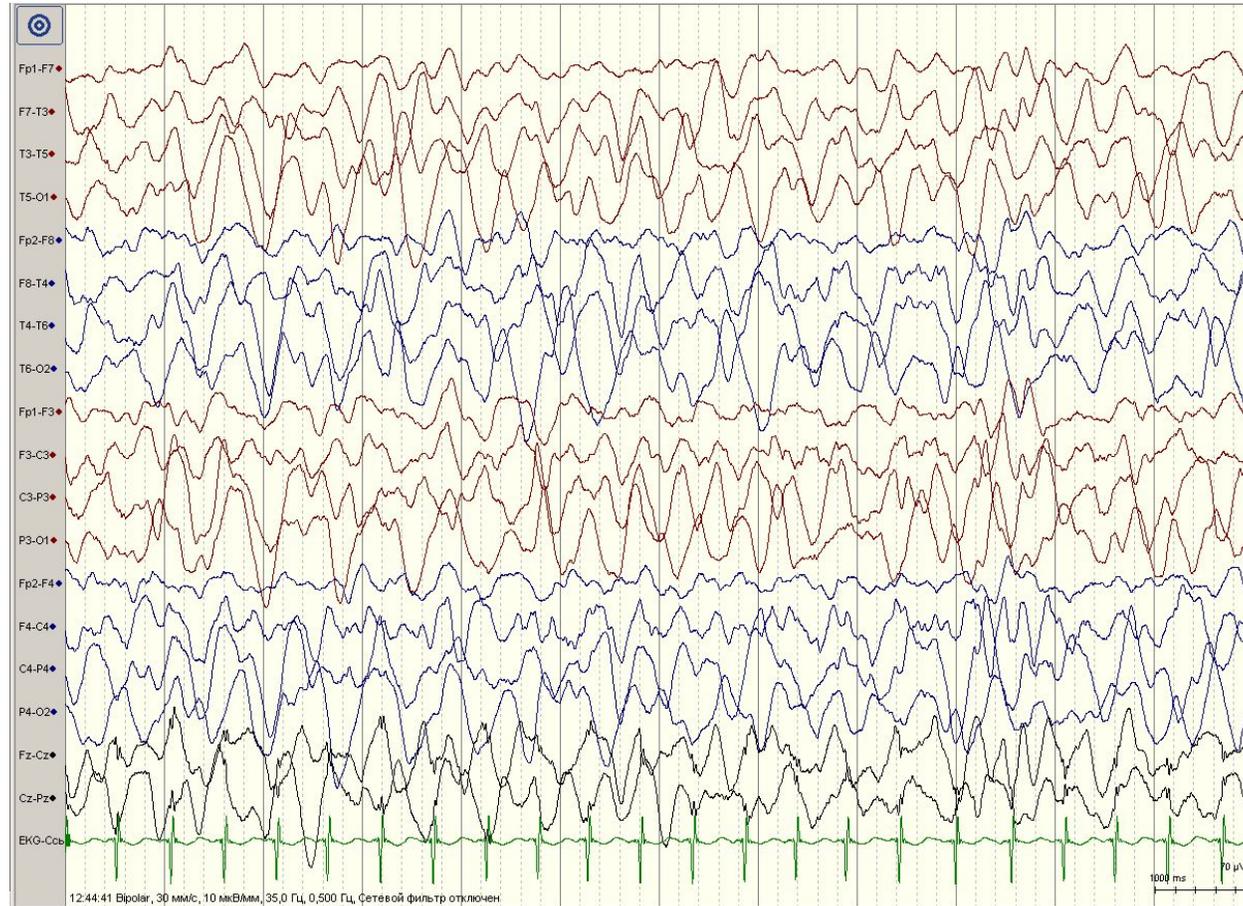
# Модифицированная гипсаритмия по типу «вспышки – подавления»

- в отличие от синдрома Отахара интервалы между «вспышками» различные, иногда с включением слабо выраженных спайков и острых волн на фоне угнетения активности (они показаны стрелкой)



ЭЭГ предоставлена Горчхановой  
З.К.

# Медленноволновой вариант модифицированной гипсаритмии.



ЭЭГ предоставлена Горчхановой  
З.К.

# В настоящее время, выделяют так называемую **«предгипсаритмию»**,

- т.е., изменения на ЭЭГ, которые часто в последствии трансформируются в гипсаритмию.
- Например, это относится к мультирегиональной активности на ЭЭГ [1].

1. [Pavone P](#), [Striano P](#), [Falsaperla R](#), [Pavone L](#), [Ruggieri M](#). Management of infantile spasms. [Transl Pediatr](#). 2015 Oct;4(4):260-70. doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.09.01.

## Philippi H и соавторы(2008) выделяют три фазы развития синдрома Веста:

- *Безмолвная фаза.* Длится от нескольких недель до нескольких месяцев. Фаза проходит без клинических проявлений и характеризуется появлением на ЭЭГ фокальной или мультифокальной эпилептиформной активности, занимающей не более 50% записи.
- *Начало психического ухудшения.* Длительность 2-6 недель. Характеризуется началом регресса в психомоторном и речевом развитии. Характеризуется мультирегиональной эпилептиформной активностью на ЭЭГ, занимающей 50- 90% записи.
- *Психическое ухудшение.* Выраженный регресс психомоторного развития. На ЭЭГ картина классической или модифицированной гипсаритмии [1].

1. [Philippi H](#), [Wohlrab G](#), [Bettendorf U](#), [Borusiak P](#), [Kluger G](#), [Strobl K](#), [Bast T](#). Electroencephalographic evolution of hypsarrhythmia: toward an early treatment option. [Epilepsia](#). 2008 Nov;49(11):1859-64. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01715.x.

# Не все дети из «безмолвной фазы» трансформировались в синдром Веста.

- Авторы не оценивали процент трансформации, однако отмечали, что процент невелик.
- Среди детей, достигших второй фазы (мультирегиональная активность на ЭЭГ) практически все трансформировались в синдром Веста.
- Обычно психический регресс (родители могут его не замечать) предшествует началу гипсаритмии на период от 3-х до 6 недель

Лечение

# Основная задача терапии при синдроме Веста

- наиболее раннее прекращение спазмов и ликвидация гипсаритмии на ЭЭГ [1].
- Есть только два препарата для лечения эпилептических спазмов, одобренных Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration -FDA). Это – адренокортикотропный гормон (АКТГ) и вигабатрин [2].
- Ранее, Европейский консенсус по лечению эпилепсии у детей предлагал первым использовать вигабатрин при инфантильных спазмах любой этиологии, а уже затем использовать адренокортикотропный гормон (АКТГ) [3].
- В настоящий момент предпочтение отдается именно гормональной терапии как стартовой в силу ее большей эффективности [4].

1. Gul Mert G, Herguner MO, Incecik E, Altunbasak S, Sahar D, Unal I. Risk factors affecting prognosis in infantile spasm. [Int J Neurosci](#). 2017 Mar 29:1-7
2. <http://www.childneurologyfoundation.org/disorders/infantile-spasms>
3. Wheless J. W., Clarke D. F., Arzimanoglou A., Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007
4. Wilmshurst Jo M., Roland C Ibekwe and Finbar J.K. O'Callaghan. Epileptic spasms — 175 years on: Trying to teach an old dog new tricks. Sunday, January 1, 2017

# Почему эффективная гормональная терапия при синдроме Веста?

- В экспериментальных работах получены данные, что механизмов действия может быть несколько, среди них [1]:
- стимуляция синтеза глюкокортикоидов, которые взаимодействуют со стероидными рецепторами в центральной нервной системе, что приводит к модификации функций кальциевых каналов;
- стимуляция синтеза нейростероидов в глии и нейронах, что приводит к модуляции ГАМК рецепторов;
- подавление активности проконвульсивных молекул (кортикотропин-релизинг гормона). Кортикотропин-релизинг гормон – гормон стресса, обладает проконвульсивным эффектом в незрелом головном мозге, его содержание повышено в головном мозге детей с синдромом Веста;
- прямая активация рецепторов меланокортина, эти рецепторы подавляют гормон стресса, а также фактор, который обеспечивает считывание большинство молекул воспаления.

Таким образом, гормональная терапия при синдроме Веста по определению Granata T. с соавт (2011) «действует на стыке воспаления, стресса и эпилепсии» [2].

1. Lux A, Edwards S, Hancock E, et al. The United Kingdom infantile spasm study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomized controlled trial. *Lancet*. 2004; 364:1773–8.

2. [Granata T](#), [Cross H](#), [Theodore W](#), [Avanzini G](#). Immune-mediated epilepsies. *Epilepsia*. 2011 May;52 Suppl 3:5-11.

# Выбор препарата для гормональной терапии синдрома Веста представляет определенные сложности.

- В мировой практике предпочтение отдается АКТГ. В США используется натуральный АКТГ, в Европе он недоступен и используется его синтетический аналог тетракозактид (торговое название - синактен депо).
- Дозы этих препаратов считаются эквивалентными, сравнительных исследований по их эффективности не проводилось, но по цене натуральный АКТГ в 200 раз дороже синтетического аналога.
- Оба эти препарата не зарегистрированы в Российской Федерации, что создает существенные трудности в лечении синдрома Веста.
- В России доступны кортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, гидрокортизон).
- В международной практике преднизолон считается препаратом выбора в лечении инфантильных спазмов в основном в развивающихся

1. [Silkman R](#) et al. Recent advances in the pharmacotherapy of infantile spasms. 2014;28(4):279-90.

# В разных клиниках мира применяются разные препараты и схемы их введения.

- Тем не менее, существует общая стратегия терапии.
- Общим принципом является как можно более раннее начало терапии. Считается, что чем раньше начато эффективное лечение, тем лучше прогноз дальнейшего психомоторного развития ребенка [1].
- Оптимально начинать лечение сразу после начала инфантильных спазмов и подтверждения наличия гипсаритмии на ЭЭГ.
- Но это не всегда возможно, так как даже в развитых странах задержка с диагностикой синдрома Веста весьма существенна – S. Auvin с соавторами (2012) сообщают о том, что правильный диагноз не ставился примерно 80% детей (301 из 362 детей) - [2].
- В отечественной практике задержка начала адекватной (в данном случае гормональной) терапии, как правило, составляет **несколько месяцев**.

1. [Fisher D.M., Haughey R., Shinnar S. et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. Epilepsia. 2010; V.51\(10\); P.2175-89.](#)

2. [Auvin S, Hartman AL, Desnoux B, Moreau AC et al. Diagnosis delay in West syndrome: misdiagnosis and consequences. Eur J Pediatr. 2012 Nov;171\(11\):1695-701.](#)

# Еще один общий принцип гормональной терапии

- минимальные дозы и минимальная продолжительность лечения. Этот принцип проистекает из проблем с переносимостью гормональной терапии, в частности, связан с потенциальной возможностью развития надпочечниковой недостаточности и снижения иммунитета.

# *АКТГ и тетракозактид.*

- Существуют различия по дозам АКТГ и тетракозактида. В США применяют 0,6-0,8 мг (равно 0,6-0,8 мл) 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 (синактена депо) каждый второй день. В Великобритании вводят по 0,5 мг (0,5 мл) тетракозактида каждый второй день.
- Существуют исследования, сравнивающие эффективность высоких и низких доз АКТГ. Высокие дозы АКТГ (1,50 мг) прекращали спазмы в 79 % всех случаев, низкие дозы (0,25 мг) в 76% всех случаев, из чего делается вывод о том, что низкие дозы АКТГ не менее эффективны, чем высокие [1].
- Понятно, что применение более низких доз улучшает переносимость препарата.

# В настоящее время

- мы отказались от введения тетракозактида по схеме, описанной в Клинических рекомендациях по диагностике и лечению эпилепсии, а именно – старт начиная с 0,1 мг (мл) и постепенное наращивание дозы до той, на которой уходят приступы (но не более 1 мг) [1] и перешли на более часто применяемые в Европе схемы по 0,4 - 0,5 мг (мл) ежедневно или через день [2].

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению эпилепсии. В кн. Детская неврология. Клинические рекомендации. Выпуск1. Под редакцией В.И. Гузевой – Москва: ООО «МК»: 2014; стр.316-317
2. Белоусова Е.Д., Шулякова И.В., Охапкина Т.Г. Гормональная терапия синдрома Веста. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 9-2. С. 61-66.

# *Дексаметазон.*

- Рекомендуемая доза составляет 0,3-0,5 мг на кг веса в сутки внутримышечно 10 инъекций ежедневно, затем 5 инъекций через день и 5 инъекций через 2 дня тех же доз [1,2].
- Haberlandt E с соавт (2010) предлагают вводить по 20 мг дексаметазона внутривенно в течение 3-х дней, а затем 5 курсов по 3 дня с интервалом в 4 недели [3].
- К.Ю. Мухин и А.С. Петрухин (2005) приводят следующую схему назначения дексаметазона перорально: 2 мг на кг веса в сутки 1 неделя, затем 1 мг на кг веса в сутки 2 недели, затем переход на альтернирующий прием терапии – 1 доза 1 раз в 2 – 3 дня [4].

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению эпилепсии. В кн. Детская неврология. Клинические рекомендации. Выпуск1. Под редакцией В.И. Гузевой – Москва: ООО «МК»: 2014; стр.316-317
2. Волков И.В., Волкова О.К. Возрастная трансформация инфантильных спазмов в фармакорезистентную эпилепсию. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова; 2012; том 112; N 12: стр. 19-25
3. Haberlandt E, Weger C, Baumgartner Sigl S, et al. Adrenocorticotrophic hormone versus pulsatile dexamethasone in the treatment of infantile epilepsy syndromes. *Pediatr Neurol.* 2010;42:21–7.
4. К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин. Эпилептические синдромы. Диагностика и стандарты терапии (Справочное руководство), М.; 2005; стр.75

# Преднизолон и метилпреднизолон.

- Рекомендуемые дозы варьируют от 2 до 10 мг на кг веса в сутки [1].
- Принципиально существуют два варианта терапии – пульсовая терапия высокими дозами и пероральный более длительный прием препарата.
- Мы используем комбинацию этих двух методов, основываясь на работе Mytinger JR и соавт (2010), в которой сочетание пульсовой терапии высокими дозами преднизолона (20 мг на кг веса в течение трех дней) и перорального приема низких доз в течение 2-х месяцев приводило к ремиссии в 50% всех случаев [2].
- Такой подход к применению преднизолона кажется нам целесообразным: так как высокие дозы пульсовой терапии позволяют быстро (в течение нескольких дней) избавиться от гипсаритмии и спазмов), а применение в дальнейшем низких доз преднизолона обеспечивает стойкость эффекта и хорошую переносимость.
- Считается, что оптимальная доза при длительном пероральном приеме – не более 10 мг в сутки, к ней и надо стремиться. Есть данные о том, что более высокие дозы (15 мг в сутки и выше) в течение 2-х недель могут вызывать в дальнейшем развитие надпочечниковой недостаточности [1].

1. [Riikonen R](#). Recent advances in the pharmacotherapy of infantile spasms. 2014;28(4):279-90

2. [Mutineer JL, Quigg M, Teft W, et al](#). Outcomes in treatment of infantile spasms with pulse methylprednisolone. J Child Neurol. 2010;25:848-53

# Схема пульс-терапии метилпреднизолоном

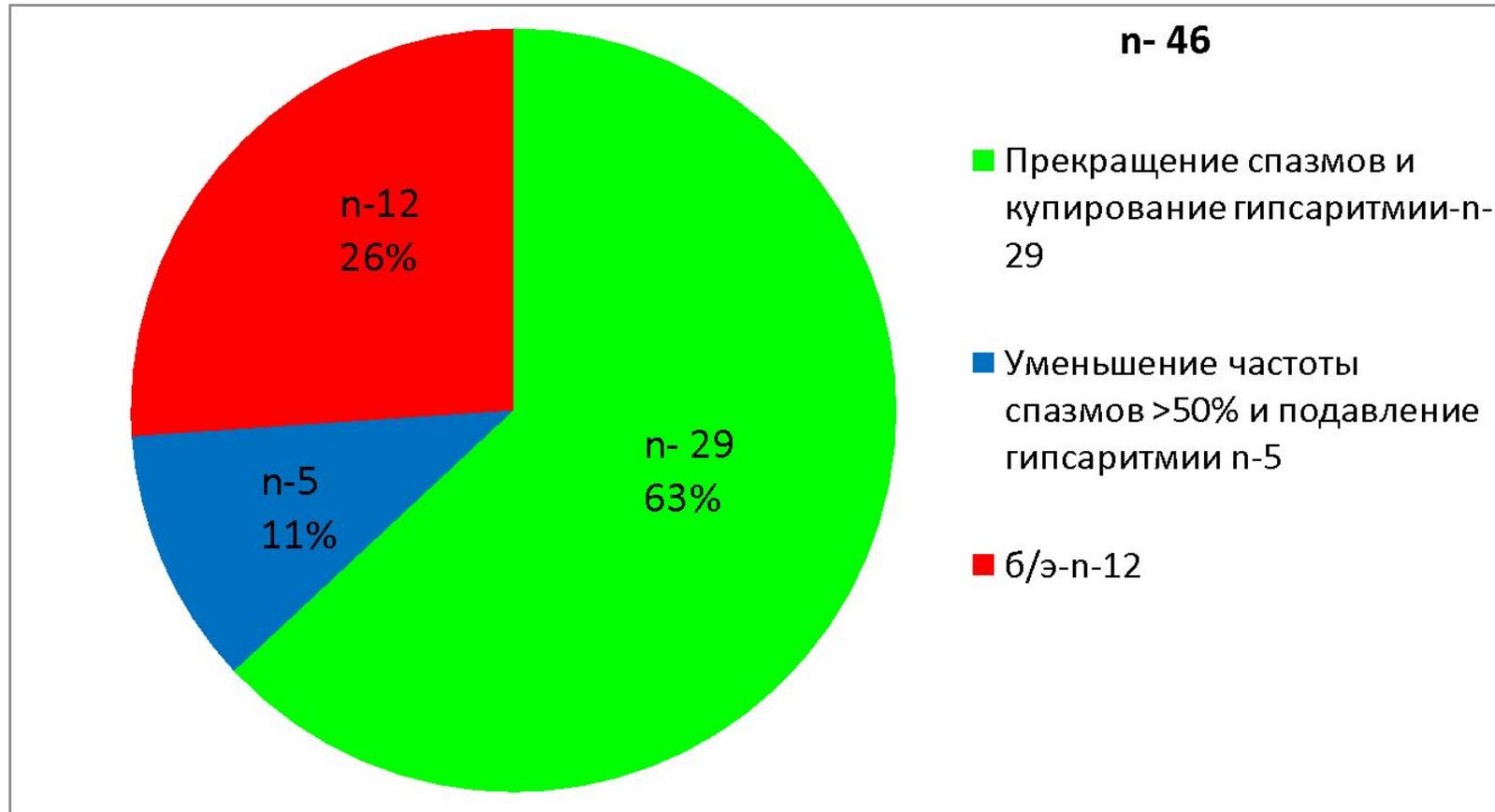
## 1. Пульс –терапия:

- 30 мг/кг/сутки - 3 дня
- 20 мг/кг -1 день
- 10мг/кг - 1 день

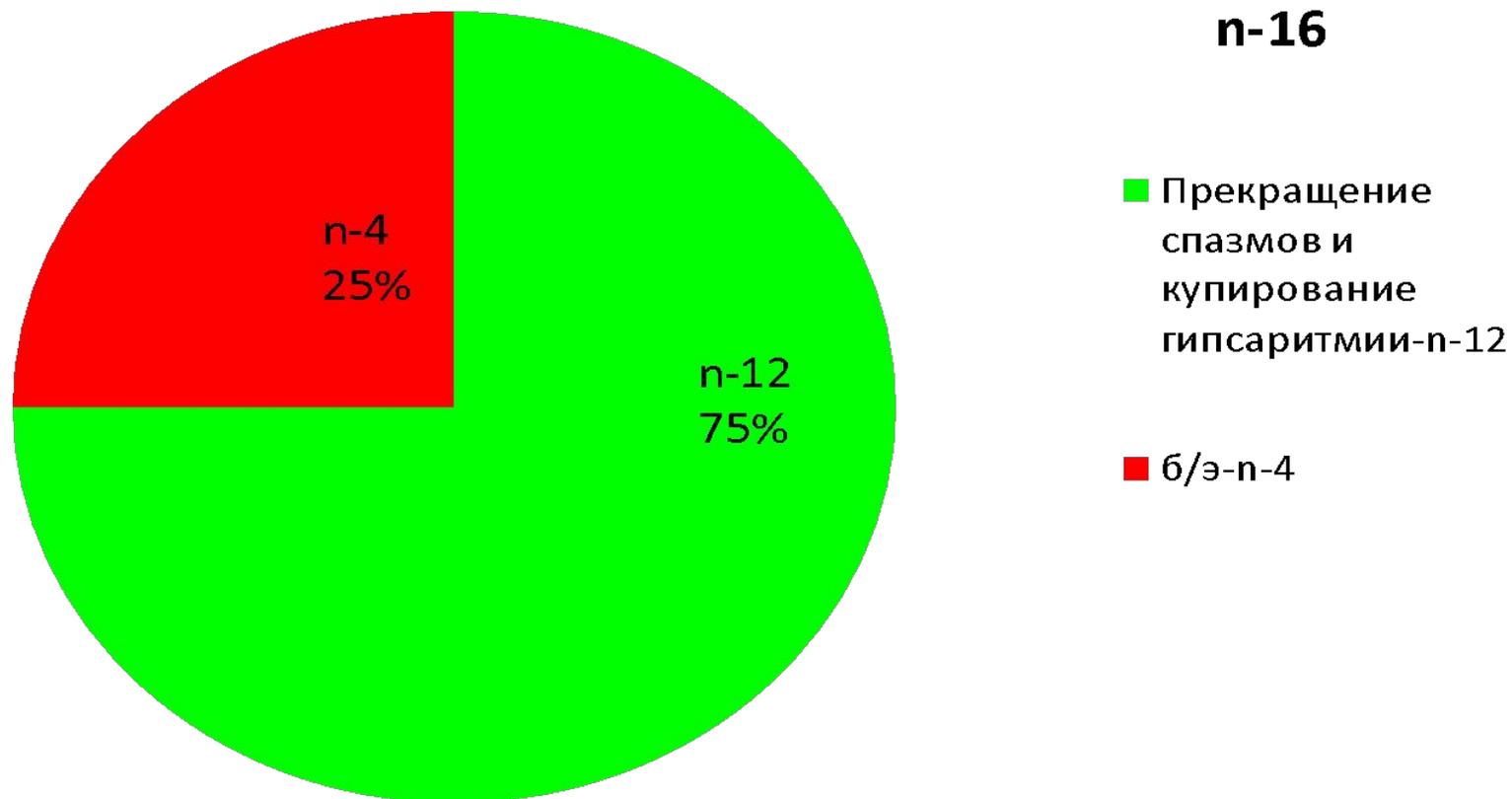
## 2. Переход на пероральный приём:

- 2 мг/кг/сутки -1 неделя
- 1,5мг/кг - 3мес
- Снижение дозы по 1т (4мг) в неделю

# Эффект терапии метилпреднизолоном (ретроспективная + проспективная группа)



# Терапия метилпреднизолоном проспективная группа



У 2 (12,5%) детей возобновились спазмы после завершения гормональной терапии

# Сравнительная характеристика

	Синактен-депо n- 32	Метилпреднизолон n- 46
Прекращение инфантильных спазмов	20 (62,5%)	29 (63%)
Сокращение числа приступов > 50%	5 (15,6%)	5 (11%)
Без эффекта	6 (18,7%)	12 (26%)
Увеличение числа приступов/сут.	1 (3,2%)	-

# Побочные эффекты

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
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

Wanigasinghe J. Pediatric Neurology; 2015

# Побочные эффекты у пациентов проспективной группы (n=16)

Побочные эффекты	Пульс терапия метилпреднизолоном
Возбуждение, частый плач	15(93,7%)
Бессонница	10 (62,5%)
Усиление аппетита	4 (25%)
Прибавка в весе	4 (25%)
Кушингоидные черты	3 (18,75)
Потеря аппетита	2 (12,5%)
Тахикардия	2 (12,5%)
Заторможенность, сонливость	1 (6,25%)

Охапкина Т.Г., Ильина Е.С. Доклад на VIII Российском конгрессе по детской эпилептологии, 10.2017

# Побочные эффекты

- При применении как АКТГ, так и кортикостероидов могут наблюдаться побочные эффекты со стороны разных систем и органов. Поэтому нам кажется целесообразным госпитализировать ребенка на какой-то срок (1-2 недели) или проводить начальную терапию высокими дозами в условиях дневного стационара под наблюдением врача. Это разумно еще и потому, что параллельно с лечением пациента мы проводим поиск этиологии, что, как правило, требует многочисленных и разнообразных исследований. К серьезным побочным эффектам гормональной терапии относятся сопутствующие инфекции, артериальная гипертония и надпочечниковая недостаточность после отмены терапии. Не рекомендуется проводить гормональную терапию при наличии активного инфекционного процесса. В этой ситуации лучше рассмотреть возможность назначения вигабатрина. Возможность развития артериальной гипертонии требует мониторинга артериального давления и назначения мочегонных препаратов при ее развитии. У пациентов с артериальной гипертонией на фоне приема гормонов следует опасаться развития гипертрофической кардиомиопатии (необходимо проводить эхокардиографию). Надпочечниковая недостаточность, как правило, развивается после отмены гормонов при возникновении сопутствующих инфекций и может оказаться фатальной для ребенка. Поэтому следует избегать длительного приема высоких доз кортикостероидов. Некоторые авторы советуют проводить определение кортизола после гормонального лечения (норма 500 нмоль на л). Если показатель кортизола ниже – показана консультация эндокринолога для назначения заместительной терапии гидрокортизоном [6, 21]. Считается, что АКТГ в отличие от преднизолона реже вызывает в дальнейшем развитие надпочечниковой недостаточности. Из частых побочных эффектов следует отметить прибавку веса, раздражительность,

# *Гидрокортизон*

- Мы используем следующую эмпирическую схему – старт с 10 мг на кг веса в сутки в течение недели, и затем уменьшение суточной дозы на 2 мг на кг веса 1 раз в неделю (8 мг на кг веса, 6 мг на кг веса, 4 и 2 мг на кг веса в сутки, соответственно). [1].

# Ожидаемая эффективность гормональной терапии (прекращение приступов и исчезновение гипсаритмии)

- наблюдается при применении АКТГ у 60-80% пациентов с инфантильными спазмами [1].
- Разброс частот эффективности, видимо, связан как с разными протоколами лечения (выбор конкретного препарата, дозы, продолжительности лечения), так и с разными критериями оценки эффективности (в частности разными особенностями диагностики гипсаритмии).
- По кортикостероидам данных по частоте прекращения приступов меньше, и они варьируют в широком диапазоне - от 50% в работе Mytinger JR (применялся преднизолон) до 100 % в работе Haberlandt E (применялся дексаметазон) – [2,3].

1. [Riikonen R](#). Recent advances in the pharmacotherapy of infantile spasms. 2014;28(4):279-90.

2. Mytinger JR, Quigg M, Taft W, et al. Outcomes in treatment of infantile spasms with pulse methylprednisolone. J Child Neurol. 2010;25:948–53.

3. Haberlandt E, Weger C, Baumgartner Sigl S, et al. Adrenocorticotrophic hormone versus pulsatile dexamethasone in the treatment of infantile epilepsy syndromes. Pediatr Neurol. 2010;42:21–7.

# Продолжительность гормональной терапии.

- Оптимальная продолжительность до сих пор не известна. По данным разных исследователей она составляет от 4-х до 12 недель (1-3 мес) - [1].
- Нам практически никогда не удавалось ограничиться одним – двумя месяцами терапии. Основная проблема – это высокая частота рецидивов после отмены гормональной терапии.
- По нашему собственному достаточно субъективному опыту чем дольше продолжается терапия небольшими дозами гормонов, тем ниже риск рецидивов. Мы практически не видим рецидивов в течение 6-12 месяцев у тех пациентов, которые медленно отменяют гормональную терапию и общий курс составляет около 5 месяцев [2].
- Насколько обоснован такой длительный курс (а он противоречит одному из принципов – минимальной продолжительности лечения) – вопрос дискуссионный и требующий дальнейшего изучения.

1. [Riikonen R.](#) Recent advances in the pharmacotherapy of infantile spasms. 2014;28(4):279-90.

2. Белоусова Е.Д., Шулякова И.В., Охупкина Т.Г. Гормональная терапия синдрома Веста. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 9-2. С. 61-66.

# Вигабатрин (в РФ не зарегистрирован).

- Препарат выбора в том случае, если гормональная терапия не эффективна в течение 2-х недель
- Он же является начальной терапией при синдроме Веста у больных туберозным склерозом [1].
- По механизму действия вигабатрин является селективным необратимым ингибитором трансаминазы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), т.е., приводит к увеличению содержания ГАМК, основного тормозного медиатора в головном мозге.
- Начальная доза препарата составляет 50мг/кг/сут с увеличением дозы на 50 мг/кг/сут каждые 48 часов, максимально до 200 мг/кг.
- Поддерживающая доза 100-150 мг/кг/сут, разделённая на два приёма [2].
- Длительность приёма вигабатрина различна: в США и Европе, как правило, составляет несколько месяцев из-за боязни риска развития концентрического сужения полей зрения.
- На территории РФ длительность приёма вигабатрина традиционно ограничивается менее жестко, и иногда препарат принимается длительно (годами), особенно при туберозном склерозе [1].

1. Belousova E.D., Dorofeeva M.Y., Ohapkina T.G. TREATMENT OF EPILEPSY IN TUBEROUS SCLEROSIS. *Epilepsia and paroxysmal conditions*. 2016;8(2):37-42. [2. Fernandez-Garcia MA, Garcia-Penas JJ, Gomez-Martin H, Perez-Sebastian J, Garcia-Esparza E, Sirvent-Cerda S. Reversible alterations in the neuroimages associated with vigabatrine treatment in infants with epileptic spasms. \*Rev Neurol\*. 2017 Feb 16;64\(4\):169-174.](#)

# Побочные эффекты вигабатрина[1].

Побочный эффект	Частота, %
Инфекции верхних дыхательных путей	51%
Повышенная утомляемость	40%
Головная боль	33%
Концентрическое сужение полей зрения	30%
Сонливость	26%
Вирусная инфекция	20%
Нистагм	19%
Диарея	16%

1. <https://www.drugs.com/sfx/vigabatrin-side-effects.html>

# В качестве альтернативных препаратов

- применяют вальпроевую кислоту, топирамат, леветирацетам, зонисамид, кетогенную диету.
- Эффективность их применения по разным источникам колеблется от полной неэффективности до 40% прекращения приступов [1;2;3].
- По нашим данным эффективность вальпроата 20-30%

1. [Bachman DS](#). Use of valproic acid in treatment of infantile spasms. [Arch Neurol](#). 1982 Jan;39(1):49-52.
2. [Rajaraman RR](#), [Lay J](#), [Alayari A](#), [Anderson K](#), [Sankar R](#), [Hussain SA](#). Prevention of infantile spasms relapse: Zonisamide and topiramate provide no benefit. [Epilepsia](#). 2016 Aug;57(8):1280-7. doi: 10.1111/epi.13442. Epub 2016 Jun 17.
3. [Song JM](#), [Hahn J](#), [Kim SH](#), [Chang MJ](#). Efficacy of Treatments for Infantile Spasms: A Systematic Review. [Clin Neuropharmacol](#). 2017 Mar/Apr;40(2):63-84. doi: 10.1097/WNF.000000000000200.

Одной из редких причин инфантильных спазмов, является генетическая пиридоксиновая недостаточность.

- Для подтверждения диагноза проводится проба с введением 100 мг пиридоксина внутривенно.
- Немедленная нормализация ЭЭГ предполагает пиридоксин-зависимую эпилепсию.
- Лечение таких пациентов основано на пероральном приёме больших доз пиридоксина в течение жизни [1].

1. [Riikonen R](#), [Mankinen K](#), [Gaily E](#). Long-term outcome in pyridoxine- responsive infantile epilepsy. [Eur J Paediatr Neurol](#). 2015 Nov;19(6):647-51. doi: 10.1016/j.ejpn.2015.08.001.

# Прогноз

- Несмотря на успехи, достигнутые в лечении синдрома Веста, прогноз его остается серьезным.
- По данным Jo M. (2017) при оценке долгосрочного прогноза 150 детей с инфантильными спазмами получены следующие результаты: 22% умерли, 16% имеют нормальное развитие, у 34% отмечаются выраженные психомоторные нарушения. У 55% в дальнейшем развились другие типы приступов [24].
- Неблагоприятный прогноз был связан с ранним началом, длительным временем существования спазмов и наличием задержки развития в начале эпилепсии.

# Прогноз

- При неблагоприятном исходе возможна трансформация синдрома Веста в синдром Леннокса-Гасто [1].
- Дети с «криптогенным» синдромом имели лучший прогноз [2].
- В исследовании [Altunel A](#) и соавт (2015), наиболее благоприятный прогноз имели дети с дебютом спазмов позже 3 месяцев и ранним началом терапии - менее 6 месяцев от начала ИС.
- У пациентов с задержкой лечения более 11 месяцев, исследователи не отмечали позитивного эффекта в отношении развития детей, несмотря на прекращение ИС [3].

1. Айвазян С.О. Эволюция припадков и ЭЭГ-характеристик при ранних детских формах Эпилепсии. // Автореферат диссертации кандидатских наук - М.-1999г.  
2. Wilmshurst Jo M., Roland C Ibekwe and Finbar J.K. O'Callaghan. Epileptic spasms — 175 years on: Trying to teach an old dog new tricks. Sunday, January 1, 2017  
3. [Altunel A](#), [Sever A](#), [Altunel EÖ](#). Hypsarrhythmia paroxysm index: A tool for early prediction of infantile spasms. [Epilepsy Res.](#) 2015 Mar;111:54-60. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2015.01.005.

**Спасибо за внимание!**