

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН и Минздравсоцразвития России  
Российская Противозепилептическая Лига

# ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2011 Том 3 №4



Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов  
и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репрингах можно получить в редакции. Тел: +74956495495; e-mail: [info@irbis-1.ru](mailto:info@irbis-1.ru)  
Copyright © 2011 Издательство ИРБИС

# ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ВЕСТА В АРМЕНИИ

Сухудян Б.Г.<sup>1</sup>, Саркисян А.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> МК «Арабкир» (Армения)

<sup>2</sup> Ереванский Государственный медицинский Университет (Армения)

Синдром Веста является наиболее частой формой катастрофических эпилепсий грудного возраста, приводящей к развитию тяжелой энцефалопатии. Это заболевание было впервые упомянуто в армянской медицинской литературе в книге В.Ж. Дарбиняна “Эпилепсия и пароксизмальные состояния. Клиника. Диагностика. Лечение” в 1995 году. В нашем же исследовании мы впервые определили удельный вес синдрома Веста среди всех эпилепсий и описали его клинические характеристики в Армении. Приступы и практически непрекращающаяся электрическая активность в итоге приводят к регрессу психомоторного развития, что и обуславливает критическую важность раннего распознавания заболевания.

Диагностика синдрома Веста основана на наличии триады симптомов. К ним относятся инфантильные спазмы, гипсаритмия на ЭЭГ и регресс психомоторного развития. Нередко один из признаков может отсутствовать. Частота встречаемости синдрома Веста составляет примерно 3-5 на 10 000 новорожденных, а доля его среди всех эпилептических синдромов у детей - примерно 9%. Учитывая уровень рождаемости в Армении (38-39 тысяч новорожденных в год), предполагаемое число новых случаев должно быть от 12 до 20 за 1 год. Сегодня число обнаруженных случаев синдрома Веста значительно уступает приведенным статистическим данным, что свидетельствует о том, что заболевание зачастую остается нераспознанным. С другой стороны, возможно, спазмы упускаются. Ошибочная интерпретация спазмов как колики встречается достаточно часто, возможно, потому что они часто сопровождаются плачем, имитируя абдоминальную боль. Британское исследование The British National Childhood Encephalopathy Study выявило, что ошибочная диагностика спазмов в качестве колики со стороны врача первого звена происходит в 15% случаев, и только в 12% диагностика производится адекватно (из которых в 28% случаев дети направляются с диагнозом каких-либо других форм конвульсий).

Набор пациентов нами проводился с 2004 по 2010 гг. За это время в Республиканском Детском Эпилептологическом диспансере были зарегистрированы 1792 больных с различными формами эпилепсий. 52

пациента с синдромом Веста составляли 3% от всех больных эпилепсией, что значительно ниже международных данных.

Синдром Веста – возрастзависимый синдром с началом с 2 до 12 мес. и пиком (в 90%) в 5 мес. возрасте. В обследуемой группе основным вариантом манифестации заболевания были инфантильные спазмы (ИС), отмеченные у 68% из общего числа пациентов. Причем, они встречались только у детей старше 2 мес. Большинство детей (87%) имели единичные спазмы, у остальных (13%) спазмы отмечены в серии, наиболее часто до 10 раз в сутки.

Частота спазмов не зависела от сроков начала терапии. Как известно, в зависимости от синхронности вовлечения различных мышечных групп спазмы классифицируются как симметричные и асимметричные. Это особенно важно для определения возможного очагового поражения головного мозга. Мы выявили, что правильная классификация спазмов возможна лишь при детальном клиническом анализе всех компонентов приступа.

При симптоматической форме синдрома Веста спазмы могут сочетаться с другими типами приступов, чаще с парциальными, которые могут возникать независимо. Однако нередко их развитие тесно взаимосвязано и представляется нам в различных комбинациях. В нашем исследовании инфантильные спазмы сочетались с другими видами приступов у 21 пациента (40,4%), что согласуется с международными данными, причем в дебюте заболевания они были отмечены у 32% больных.

Семейный анамнез по различным видам приступов был отягощен относительно редко. Так, фебрильные приступы отмечены лишь в семьях у 6% больных, что несколько реже, чем в большинстве других исследований (6-17%).

ЭЭГ играет ведущую роль в ранней диагностике синдрома Веста. Мы проводили ЭЭГ до начала терапии (у 43 из 52 больных) и во время нее. Гипсаритмия наблюдалась лишь в 79%. В остальных случаях мы регистрировали другие типы ЭЭГ: с парциальными (7%) и генерализованными (9,3%) эпилептиформными отклонениями и без каких-либо отклонений (7%). Данное наблюдение подтверждает непостоян-

ство диагностических критериев синдрома Веста. Регистрация гипсаритмии зависит от времени регистрации ЭЭГ (сон/бодрствование; приступ/межприступный промежуток) и возраста пациента.

Синдром Веста может наблюдаться как у детей с нормальным психомоторным развитием, так и в условиях ее задержки, причем регресс психомоторного развития может наблюдаться до, вместе и после полного разворачивания синдрома. Согласно литературным источникам, продолжительность клинической симптоматики и электрографических изменений прямо коррелирует со степенью задержки умственного развития и нарушением поведенческих реакций в будущем. В нашей группе задержка психомоторного развития составила по данным родителей 77%, а при объективном обследовании - у 90%. В реальности лишь 4 пациента имели нормальное развитие.

В ходе нашего исследования мы руководствовались поэтапным диагностическим протоколом, способным облегчить работу клинициста в поиске возможных причин синдрома Веста. Мы создали также по возможности полный перечень генетических заболеваний, проявляющихся синдромом Веста, с их ключевыми симптомами, типом наследования и генетическими маркерами с помощью информации в OMIM.

Этиологически синдром Веста классифицируется (в порядке частоты встречаемости) на: симптоматический (по причине органического поражения мозга) ~ 40-70%; вероятно симптоматический (криптогенный) ~20-30% и идиопатический (с соответствующими критериями включения) ~10-30% .

Нейровизуализационные методы очень информативны и абсолютно показаны всем детям, соответствующим критериям симптоматического либо криптогенного синдрома Веста. В подтверждение отметим, что в нашем исследовании различные изменения КТ/МРТ были выявлены у преобладающего большинства пациентов (31 из 39, или 79%). Весьма важным представляется использование при нейровизуализации современной аппаратуры, правильная интерпретация результатов экспертом и тесное сотрудничество клинициста и радиолога, их регулярные совместные обсуждения. Все это позволяет существенно повысить качество диагностики синдрома Веста. В нашей работе при повторном ретроспективном анализе результатов исследований пациентов нередко приходилось пересматривать диагностические заключения. Мы показали, что необходимо индивидуальное планирование последовательности исследований в каждом конкретном случае с учетом имеющейся клинической симптоматики и стадии заболевания.

Наряду с методами нейровизуализации, дополнительные диагностические методы для выявления причин возникновения инфантильных спазмов включают офтальмологический осмотр, осмотр кожи ультрафиолетовым светом, лабораторные исследования на выявление врожденных дефектов метаболизма, генетические анализы. Из проведенных нами 4

генетических и 4 метаболических исследований был выявлен один случай генетической патологии и 1 случай болезни обмена веществ.

Как сказано выше, диагностика и этиологическая характеристика синдрома Веста требуют больших усилий и совершенных технологий. В то же время, даже в самых оснащенных клиниках у многих пациентов не удается определить причину этого заболевания. Следует указать, что число неуточненных случаев в Армении ненамного превысило аналогичный показатель в развитых странах. Несущественно отличалась также и этиологическая структура синдрома Веста.

С учетом того, что возраст начала заболевания может быть обусловлен различной локализацией очагов поражения в коре, мы провели корреляционный анализ между возрастом начала первого приступа и патологическими находками на КТ и МРТ, который не выявил никаких закономерностей ( $R=-0,003$ ).

Рационализация терапии синдрома Веста являлась одним из основных направлений нашей работы. Общеизвестно, что наибольшей эффективностью в терапии инфантильных спазмов обладают АКТГ/преднизолон (70%) и вигабатрин (50%). Тем не менее, в Армении по многим объективным и субъективным причинам терапия в охваченный нами период с 2004 до 2006 года, сводилась к назначению Фенобарбитала, Депакина, карбамазепина (пациенты ретроспективной группы Р). Мы использовали этот факт для сравнения результатов двух выше приведенных терапевтических подходов, в частности гормональной терапии с другими препаратами. Пациентами проспективной группы П мы назначали Метипред или вигабатрин. Последний был впервые применен в Армении. Результаты оценивали на основании воздействия препаратов на клинические приступы и электрографическую картину. Нам удалось доказать, что ранее применяемые препараты, кроме Депакина, вообще не обладают никакой эффективностью в отношении инфантильных спазмов, а Депакин обладает весьма ограниченной терапевтической эффективностью (полная ремиссия – 12%; частичная ремиссия – 36%).

Наибольшей эффективностью обладал Метипред. Тридцать три пациента получили гормональную терапию по схеме английского автора Люкса, которая была принята многими европейскими странами и предполагает 2-х или 3-х недельный курс в дозе 40 или 60 мг. Мы получили следующие результаты: у 13 (39%) наблюдался полный контроль приступов, у 17 (51%) – частичный контроль и у 3 (9%) – эффекта не наблюдалось. В целом 90% больных полностью либо частично ответили на терапию стероидами. Согласно нашим наблюдениям, примерно у половины больных из группы частичного контроля приступы полностью прекратились на фоне гормональной терапии и возобновились при снижении доз либо прекращении гормональной терапии. Для сравнения наших ре-

зультатов с международными данными мы обратились к двум крупномасштабным исследованиям, в которых оценена эффективность стероидов на 14 день, 1 месяц и на 14 месяцев от начала терапии. В целом, полученные нами результаты согласуются с международными данными, указывающими на то, что контроль заболевания на 13-14 день от начала 2-3 недельного курса терапии отмечен у 70%, через месяц - у 50%, через 6 месяцев - у 40%. То есть, возобновление приступов при снижении доз или прекращении терапии предполагает, что более продолжительный курс гормональной терапии, возможно, оказался бы более эффективным.

Международные данные указывают на то, что около половины пациентов, получивших гормональную терапию, в последующем нуждаются в терапии вигабатрином, как в связи с отсутствием эффекта и персистенции парциальных приступов, так и при развитии рецидива. Согласно дизайну нашего исследования при безуспешности гормональной терапии пациентам назначался вигабатрин. Необходимость в применении вигабатрина составила 62,5%, что значительно чаще, чем при других исследованиях.

Эффективность вигабатрина в нашем наблюдении оказалась несколько ниже международных данных, согласно которым на 13-14 день она составляет 50%, повышаясь к 12-14 мес. до 70%. На фоне сопоставимых доз препарата в нашем исследовании эффективность препарата через 1 месяц составила лишь 41%.

Определенной дозозависимой эффективностью обладает также Клоназепам, однако он трудно переносится из-за развития выраженной сонливости и слабости.

При безуспешности гормональной терапии и вигабатрина мы назначали препараты нового поколения, такие как Ламиктал, Кеппра, Топамакс. Однако из-за небольшого числа наблюдений судить об их эффективности не представлялось возможным.

Электрографическая оценка эффективности проводилась примерно через 1 месяц от начала терапии. Отмечено существенное снижение частоты встречаемости гипсаритмии в сторону нормализации (с 79% до 29%;  $p < 0,001$ ), причем преимущественно в группе П с 68% до 12,5%. В группе Р частота гипсаритмии уменьшилась несущественно (с 89% до 60%).

Нами проведен анализ побочных эффектов как гормональной, так и других видов терапии. Наиболее частым побочным эффектом на гормональной терапии был синдром экзогенного гиперкортицизма (кушингоид), отмеченный в 46% случаев, однако он не является угрожающим симптомом и носит транзиторный характер. За исключением одного случая, мы не столкнулись с достаточно серьезными осложнениями, диктующими необходимость прекращения лечения. В то же время мы не исключаем роль гормональной терапии в развитии иммунодефицита, по причине которого развилась диссеминированная инфекция и наступила смерть у 1 ребенка.

В 4 случаях на фоне Метипреда и в одном случае - преднизолона (всего 13% пациентов на гормональной терапии) нами отмечены непроизвольные стереотипные сокращения, в основном мимических и глазных мышц (раскрывание-закрывание рта, заведение глазных яблок в стороны, сходящееся косоглазие), реже - мышц конечностей (приведения рук и ног к туловищу). Движения носили постоянный характер и исчезали во сне. Движения глазных мышц, мешающие фиксации взора, и постоянные движения в районе рта, затрудняющие кормление ребенка, создавали впечатление отсутствия какой-либо зрительной фиксации и эмоциональной улыбки, вводя в заблуждение и затрудняя дифференциацию с субтильными приступами. Они, в основном, наблюдались в конце второй недели терапии и продолжались еще в течение примерно 1 месяца после ее окончания, постепенно уменьшаясь по амплитуде и частоте. Одновременно регистрируемая ЭЭГ не выявила никаких патологических отклонений. Подобное не наблюдалось у детей, получавших другие виды терапии. Этот феномен не описан в доступной литературе у детей с синдромом Веста на каком-либо из вариантов терапии. Тем не менее, мы склонны считать, что описанные выше симптомы характеризуются как дискинезия и являются побочным эффектом стероидной терапии.

За период катамнестического наблюдения (от 15 дней до 78 мес.) за 46 пациентами нами отмечен летальный исход в 6 случаях (11%). По данным литературы, летальность до 3 лет может достигать 19,6%.

Информацию о двоих умерших из группы Р мы получили из медицинских карт. Причину смерти одного пациента уточнить не удалось. Второй ребенок скончался в результате эпистатуса. Четыре пациента из группы П скончались по следующим причинам: внезапная детская смерть - 1, полиорганная недостаточность - 1, инфекции - 2. Примерно у половины детей к завершению исследования (июль 2010) продолжали наблюдаться те или иные виды приступов. Глобальное развитие детей в большинстве случаев страдало (45 против 4).

Таким образом, синдром Веста является достаточно часто встречающимся вариантом эпилепсий у детей раннего возраста. Между тем, по многим объективным и субъективным причинам знания об этом заболевании среди врачей весьма ограничены. Эта тяжелая патология приводит часто к летальному исходу и глубокой инвалидизации детей. Информированность врачей об особенностях диагностики этого синдрома, его этиологической структуре будет способствовать увеличению числа диагностированных случаев в республике и быстрому обращению больных за специализированной медицинской помощью. В результате, своевременное правильное лечение позволит предотвратить разрушительное воздействие приступов и электрической активности на психомоторное развитие ребенка.