Синдром Веста: отдаленные исходы в зависимости от этиологии и лечения (обзор литературы)

Т.М. Прыгунова
Отделение для детей с поражением ЦНС и нарушением психики ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница»; Россия, 603136 Нижний Новгород, ул. Ванеева, 211

Контакты: *Татьяна Михайловна Прыгунова p-tanchita@ya.ru*

Синдром Веста является тяжелой формой эпилепсии детского возраста вследствие сложности контроля приступов и в связи с задержкой умственного развития. Заболевание характеризуется особым типом приступов в виде инфантильных спазмов, гипсаритмией на электроэнцефалограмме и задержкой психомоторного развития. Установление этиологии заболевания может повлиять на его прогноз и выбор терапии. Выделен ряд прогностически значимых факторов: этиология, наличие патологических неврологических знаков, наличие других видов эпилептических приступов до и после развития эпилептических спазмов, ответ на начало терапии независимо от вида препарата. Трудности установления диагноза и длительное обследование на амбулаторном этапе приводят к персистенции гипсаритмии и ухудшают прогноз. Отсутствие единых стандартов терапии обусловливает различия по исходам заболевания в разных регионах. Несмотря на длительную историю изучения синдрома Веста, многие вопросы остаются нерешенными. Дальнейшие исследования могут помочь в выборе оптимальной терапии и сроков динамического наблюдения, а также способствовать улучшению прогноза заболевания.

Ключевые слова: *эпилепсия, синдром Веста, инфантильные спазмы, этиология, исходы, гипсаритмия, прогностические факторы*

Для цитирования: *Прыгунова Т.М. Синдром Веста: отдаленные исходы в зависимости от этиологии и лечения (обзор литературы). Русский журнал детской неврологии 2018;13(4):53–63.*

DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-4-53-63

WEST SYNDROME: LONG-TERM OUTCOMES DEPENDING ON ETIOLOGY AND TREATMENT (LITERATURE REVIEW)

T.M. Prygunova
Department for Children with CNS Lesions and Mental Disorders, Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital; 211 Vaneeva St., Nizhny Novgorod 603136, Russia

West syndrome is a severe form of childhood epilepsy associated with drug-resistant seizures and intellectual disability. The disease is characterized by specific seizures called infantile spasms, hypsarrhythmia on the electroencephalogram, and delayed psychomotor development. The identification of the disease etiology may affect the prognosis and the choice of therapy. The following prognostic factors have been described so far: etiology, abnormal neurological signs, presence of other epileptic seizures before and after epileptic spasms, response to therapy regardless of the drug type. Difficulties associated with the diagnosis of West syndrome and long-term examination in outpatient settings lead to persistence of hypsarrhythmia and worsen the prognosis. Lack of universal standards for IS therapy results in significant differences in treatment outcomes observed in different regions. Despite significant efforts made towards studying West syndrome, many aspects are still poorly understood. Further studies are needed to help physicians in choosing an optimal treatment strategy and appropriate duration of follow-up as well as to improve the disease prognosis.

Key words: *epilepsy, West syndrome, infantile spasms, etiology, outcomes, hypsarrhythmia, prognostic factors*

For citation: *Prygunova T.M. West syndrome: long-term outcomes depending on etiology and treatment (literature review). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2018;13(4):53–63.*

Синдром Веста является «одной из катастрофических форм эпилепсии детского возраста» вследствие сложности контроля приступов и задержки умственного развития [56]. Впервые данное заболевание описал английский педиатр W.J. West в 1841 г. в журнале Lancet на примере собственного сына [3, 32]. Заболеваемость составляет около 2–3 случаев на 10 000 живорожденных. Ее пик приходится на первые 6 мес жизни, а на возраст старше 1 года – только 10 % случаев дебюта [39, 60].

Синдром Веста – младенческая эпилептическая энцефалопатия, характеризующаяся триадой симптомов: инфантильными спазмами, изменениями на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) в виде гипсаритмии

и задержкой психомоторного развития [3, 16]. Инфантильные спазмы – быстрые сокращения мышц продолжительностью 1–2 с, занимающие по своей скорости промежуточное положение между миоклоническими и тоническими [2, 16]. Как правило, они внезапные, двусторонние и симметричные, с вовлечением мышц шеи, туловища и конечностей. Тип приступа зависит от групп вовлекающихся мышц (сгибатели или разгибатели) и выраженности сокращений [3, 58]. Приступ может быть кратковременным в виде внезапной остановки поведенческой активности или подергивания глазных яблок, может маскироваться под рефлекс Моро и часто сопровождается вегетативной симптоматикой [11, 28]. Судороги могут быть одиночными, но чаще объединяются в серии и связаны с засыпанием или пробуждением ребенка. Во время или после серии инфантильных спазмов отмечаются раздражительность и плач младенца [16, 22]. Особые изменения на ЭЭГ в виде гипсаритмии (от греч. «гипсос» – высокий) впервые были описаны супругами F.A. Gibbs и E.L. Gibbs в 1952 г. и представляют собой дезорганизованный паттерн очень высокой амплитуды [3, 56]. Несмотря на наличие четких критериев, диагноз синдрома Веста может быть установлен при наличии на ЭЭГ картины модифицированной гипсаритмии или при ее отсутствии в случае инфантильных спазмов с характерным иктальным паттерном [3, 9, 50].

Крайне важно установить этиологию синдрома Веста, что позволит правильно подобрать специфическую терапию и улучшить прогноз [51, 56]. Тщательное клиническое обследование может выявить ряд специфических заболеваний, таких как факоматозы (нейрофиброматоз, туберозный склероз), церебральный паралич или синдром Дауна [29, 42, 56]. Такие методы, как компьютерная томография, магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография, позволяют диагностировать врожденные аномалии развития, травмы головного мозга, нейроинфекции, опухоли, дегенеративные заболевания, которые служат причиной синдрома Веста у 70 % больных [56, 58, 63]. Однако у 5–20 % пациентов МРТ не выявляет эпилептогенных нарушений, и такие больные нуждаются в применении дополнительных методов диагностики [46, 63]. Генетические методы позволяют выявить хромосомные и метаболические синдромы, которые также могут служить причиной синдрома Веста [29, 41, 55].

После полного обследования более чем у 70 % детей удается установить причину заболевания [56, 63]. Среди этиологических факторов наиболее распространенными исследователи считают перинатальные поражения нервной системы и церебральные мальформации. Согласно данным M. Iype и соавт., перинатальные поражения диагностированы у 20 из 50 детей с синдромом Веста. В работах B.P. Mohamed и соавт., G. Karvelas и соавт. данный этиологический фактор отмечен у 18 из 75 и у 9 из 80 пациентов соответственно. Церебральные мальформации в указанных выше группах детей были выявлены у 21 пациента (7 из них имели фокальные кортикальные дисплазии) по данным G. Karvelas и соавт. и у 10 пациентов по данным M. Iype и B.P. Mohamed соответственно. При этом во всех исследованиях частота туберозного склероза составляла 6–8 % (3 ребенка в группе M. Iype и соавт., 7 – в группе G. Karvelas и соавт., 6 – в группе B.P. Mohamed и соавт.) [24, 27, 36].

В лечении синдрома Веста применяют медикаментозную терапию, кетогенную диету и хирургическое вмешательство [21, 26, 33, 57]. Препаратами выбора служат традиционные антиэпилептические препараты (АЭП), такие как вальпроевая кислота, вигабатрин*, бензодиазепины, гормоны (преднизолон, гидрокортизон, адренокортикотропный гормон (АКТГ)*), препараты метаболического действия (пиридоксин, иммуноглобулин) [8, 15, 23, 44, 49]. Однако, несмотря на большой мировой опыт лечения, не существует единого подхода к выбору препарата 1-й линии, дозам назначаемых средств и продолжительности терапии [43, 54].

Целью терапии служат купирование приступов, блокирование интериктальной эпилептиформной активности и улучшение психического развития ребенка [14, 30]. Исходы у детей с синдромом Веста различны и зависят от этиологии, времени дебюта заболевания и начала лечения [13, 51].

В своей статье R. Riikonen (2010), рассматривая вопросы влияния этиологии и лечения на исход инфантильных спазмов, описала ряд критериев, которые можно считать прогностически благоприятными [52]. К ним она отнесла криптогенную этиологию, возраст начала заболевания ≥4 мес, отсутствие атипичных и фокальных приступов, отсутствие асимметричных изменений на ЭЭГ, раннее начало лечения, ранний и стойкий ответ на терапию. Исследование показало, что благоприятный исход может быть достигнут не только при криптогенной форме заболевания, а о прогнозе можно говорить уже при первом клиническом осмотре пациента [37, 52].

S. Yilmaz и соавт. (2016) ретроспективно обследовали 216 больных с синдромом Веста с различной этиологией, демографическими особенностями, схемами лечения, исходами развития и течения приступов с целью выявления предикторов исхода данной патологии [64]. Они учитывали этиологию, возраст начала заболевания, асимметрию спазма, время от начала заболевания до начала терапии, а также пол, наличие патологических неврологических симптомов,

* Препарат не зарегистрирован в РФ.

выявление других видов эпилептических приступов до развития эпилептических спазмов и появление других приступов, кроме спазмов (независимо от сроков их прекращения). Особое внимание уделяли терапии – выбору препарата 1-й линии и ответу на стартовую терапию независимо от выбора АЭП [52, 64]. В ходе исследования было выявлено, что после 2 лет наблюдения только 12 % пациентов имели нормальное развитие, 90 % нуждались в постоянном приеме АЭП вследствие сохранения приступов. В подгруппе детей с симптоматической формой заболевания среди этиологических факторов преобладали гипоксия (29 % случаев), нарушения обмена веществ (11 %), инфекционные заболевания (9 %), нарушения развития мозга (8 %). В результате исследования 5 из 10 прогностических факторов были определены как значимые: этиология, наличие патологических неврологических симптомов, возникновение других видов эпилептических приступов до и после появления эпилептических спазмов, ответ на начало терапии независимо от 1-го выбранного АЭП [64].

На прогностическую роль этиологии еще в 1993 г. обратили внимание O. Dulac и соавт. В исследовании этих авторов у 30 из 45 пациентов с криптогенной формой синдрома Веста при наблюдении в течение более 2 лет было отмечено нормальное психомоторное развитие и достигнута клиническая ремиссия [13]. Особенности картины заболевания у данных пациентов с благоприятным исходом характеризовались отсутствием значительного регресса психического развития, сохранением зрительной функции, отсутствием очаговых интериктальных аномалий на ЭЭГ после внутривенного введения диазепама и повторным появлением гипсаритмии между последовательными спазмами кластера (требуется регистрация ЭЭГ при серии спазмов). Благоприятный исход у этих детей позволил предположить, что у них отсутствовало поражение коры головного мозга. Данный тип синдрома Веста можно считать идиопатическим, и при его обнаружении можно предполагать благоприятный исход терапии [13, 40].

D. Nikolic и соавт. в проспективном исследовании 65 детей в возрасте 6–30 мес с идиопатической, симптоматической и криптогенной формами синдрома Веста показали, что наилучшие результаты психомоторного развития спустя 12 и 24 мес наблюдаются в группе детей с идиопатической формой заболевания [40].

Особое внимание уделяется времени установления диагноза и начала терапии [6, 52, 64]. Учитывая малую выраженность приступов и сохранность сознания, при осмотре легко пропустить дебют заболевания, что приводит к увеличению времени диагностики и отдаляет начало лечения [6, 38, 61]. Позднее начало лечения служит предиктором неблагоприятного исхода независимо от наличия когнитивного дефицита до начала инфантильных спазмов [6, 20].

S. Hamano и соавт. (2007) при наблюдении и изучении медицинской документации 32 пациентов с синдромом Веста в течение >1 года в качестве прогностических критериев учитывали отсроченное начало терапии, данные ЭЭГ и эволюцию приступов. Для исследования были выбраны дети от нормально протекавших беременностей, имевшие криптогенную форму заболевания, с развитием кластеров инфантильных спазмов до 3 лет, гипсаритмией на ЭЭГ, отсутствием очаговой патологии при неврологическом обследовании и нормальными результатами МРТ головного мозга. При этом средний возраст дебюта составил 5,8 ± 3,0 мес, средний период наблюдения – 96,4 ± 54,6 мес, средний возраст пациентов на момент оценки исхода – 8,6 ± 4,7 года. Для лечения применяли препараты вальпроевой кислоты, клоназепам, АКТГ. Раннюю эффективность терапии оценивали по отсутствию спазмов в течение ≥28 дней с момента последнего приступа. Для оценки отдаленных результатов лечения проводили ЭЭГ в динамике до начала терапии, после купирования приступов и далее каждые 6 мес с целью установления времени редукции гипсаритмии, возобновления эпилептиформной активности на фоне лечения, оценки эволюционных изменений и топографического распределения пароксизмальных разрядов. Всех пациентов разделили на 2 группы: больные с нормальным развитием ($n = 12$) и отставанием в развитии ($n = 20$). При этом степень умственной отсталости во 2-й группе не коррелировала с возрастом дебюта спазмов и их продолжительностью, но отмечалась достоверная корреляция худшего исхода с отстроченной терапией. Во 2-й группе детей чаще возникали рецидивы судорожных приступов. Эволюция данных ЭЭГ показала, что пароксизмальные разряды вновь появлялись в лобных областях. В группе детей с отставанием в развитии чаще развивались и другие виды приступов. В этой группе также отмечалась большая частота фокальной эпилепсии. Полученные результаты позволили предположить, что повторное появление пароксизмальных разрядов в лобных областях может быть связано с наличием структурных поражений мозга в этих областях (которые не были определены на данный момент), влияющим не только на течение синдрома Веста, но и на когнитивное развитие детей [20].

По данным G. Karvelas и соавт., в группе из 80 обследованных детей интервал до начала терапии составлял ≥1 мес, что наблюдалось преимущественно у детей с криптогенными формами заболевания. Однако у части детей этой группы отмечен достаточно благоприятный исход, несмотря на длительность спазмов и гипсаритмии. И хотя у 61 % детей сохранялись эпилептические приступы после ремиссии спазмов, ни в одном случае не было зарегистрировано исхода в синдром Леннокса–Гасто. По результатам данного

исследования, среди симптоматических форм можно выделить несколько, при которых прогноз будет более благоприятным. К ним были отнесены туберозный склероз, синдром Айкарди и трисомия по 21-й хромосоме [27].

В последнее десятилетие исследуется влияние гипсаритмии и ее продолжительности до начала терапии на интеллектуальное развитие ребенка [20, 47]. При ретроспективном исследовании 48 детей в возрасте 3–13 лет с проведением психологического тестирования Z.R. Primec и соавт. в качестве наиболее важного прогностического фактора выделили не этиологию, а именно продолжительность гипсаритмии. Так, у 18 детей выявили криптогенную форму заболевания с типичной гипсаритмией на ЭЭГ, у 30 – симптоматическую с модифицированной гипсаритмией, классифицируемой в 15 случаях как мультифокальная, в 10 – как псевдопериодическая и в 5 – как односторонняя. Отсроченное на 1–2 нед лечение зарегистрировано в 25 случаях, на 3–4 нед – в 10 случаях. Эпилептические спазмы прекратились в течение 1 мес лечения у 23 детей. При дальнейшем наблюдении 15 детей имели нормальное психическое развитие (в том числе и пограничное с нормой). Авторами установлена корреляция между продолжительностью гипсаритмии >3 нед и отставанием в психическом развитии [47].

При оценке исходов синдрома Веста ряд авторов обращают пристальное внимание на нарушение зрительного и слухового развития [18, 19, 35, 48]. При динамическом наблюдении в течение 2 лет за 21 ребенком с проведением комплексной оценки (ЭЭГ-мониторирование, вызванные зрительные и слуховые потенциалы) F. Guzzetta и соавт. (2008) установили корреляцию между нейросенсорными нарушениями и развитием ребенка на протяжении всего дальнейшего периода наблюдения. Кроме того, нарушение зрительной функции служило предиктором неблагоприятного исхода развития ребенка [18]. В течение первых 2 мес с момента появления клиники синдрома Веста зрительные нарушения связывали с дезорганизацией медленного сна, а не с формированием гипсаритмии. Спустя 2 мес на развитие зрительного анализатора оказывали влияние оба фактора [35, 48]. У детей с криптогенной формой заболевания и туберозным склерозом на фоне терапии и достижения контроля над приступами отмечено улучшение зрительной функции, тогда как при симптоматических формах с преимущественным поражением базальных ганглиев, зрительной лучистости и затылочной коры изменения зрительной функции чаще имели необратимый характер. Несмотря на небольшое влияние гипсаритмии в дебюте, ее длительная персистенция, как и резистентность приступов к терапии, является предиктором худшего развития зрительного анализатора [35].

Также в исследованиях показано, что зрительная функция нарушается при дебюте инфантильных спазмов, и это проявляется не только в нарушении движений глаз, фиксации взора и слежения, но и в ухудшении кортикально опосредованных функций, таких как острота зрения, изменение полей зрения, зрительное сосредоточение [10, 25]. Позднее начало лечения ухудшает прогноз развития зрительной функции, а зрительные нарушения при синдроме Веста, вероятнее всего, связаны с совпадением возраста созревания анализатора и дебюта инфантильных спазмов [19, 20].

Изменение функции слуха при синдроме Веста изучено меньше. Не показано существенной корреляции между слуховыми потенциалами и паттернами ЭЭГ [7]. При исследовании вызванных слуховых потенциалов у детей выявлено нарушение созревания височной доли, которое является вероятным осложнением синдрома Веста вследствие связанного с ним дефекта нейропластичности [62].

Конечной целью терапии является улучшение психического развития больного ребенка. Единого взгляда на выбор оптимального препарата нет. Стероиды и вигабатрин служат препаратами первого выбора в Европе для лечения инфантильных спазмов [4, 34]. В проспективном исследовании UKISS (N. Maheshwari и соавт., 2008) краткосрочный результат гормонотерапии был лучше, чем исход применения вигабатрина (туберозный склероз исключали из исследования). Тем не менее число пациентов, у которых удалось достичь стойкой ремиссии (продолжительностью ≥3–4 мес), в различных исследованиях сходно. Наиболее прогностически ценным фактором когнитивного исхода у детей с криптогенными спазмами, вероятно, является ранний ответ на лечение. Несмотря на хороший клинический результат, стероидная терапия сопровождается большим количеством побочных эффектов. Однако и при применении вигабатрина есть риск появления необратимых дефектов полей зрения [4, 34, 49, 52].

M. Djuric и соавт. (2014) в проспективном исследовании оценили эффект вигабатрина как препарата 1-й линии лечения синдрома Веста у 180 детей с инфантильными спазмами. После первоначальной оценки и 48-часового периода наблюдения с подсчетом количества спазмов вводили вигабатрин по единому протоколу. Через 14 дней у всех детей изучали первичный исход в зависимости от типа приступов и эпилептических синдромов. При анализе отдаленных результатов учитывали неврологический статус, развитие эпилепсии в последующем, психомоторное развитие и когнитивные функции. После применения вигабатрина спазмы прекратились у 101 (56,9 %) больного в среднем в течение 5 дней. Лучший ответ на терапию отмечен у пациентов с нормальным развитием до дебюта спазмов. При наблюдении в течение

2,4–18,9 года (в среднем 10,6) 38,1 % больных, получавших вигабатрин, имели тяжелую неврологическую дисфункцию, 42 % страдали эпилепсией, а 42,2 % имели нарушения когнитивных функций. Группы пациентов с синдромом Веста симптоматической этиологии и пациентов с нарушениями в неврологическом статусе продемонстрировали худший исход, чем больные криптогенной и идиопатической групп (85,1 и 81,6 % по сравнению с 14,9 и 0 % соответственно). При идиопатической форме заболевания пациенты, получавшие вигабатрин, не имели интеллектуальных нарушений, за исключением 1 пациента с пограничной познавательной функцией [12]. Высокая прогностическая роль этиологии и первичного развития ребенка до дебюта спазмов подтверждена и в ряде других публикаций [13, 52, 61]. Отдаленные результаты у пациентов, получавших вигабатрин, были схожими с результатами у пациентов, получавших АКТГ или кортикостероиды. Долгосрочный прогноз при идиопатических формах на фоне применения вигабатрина был благоприятным [12].

По данным B.P. Mohamed и соавт. (2011), при ретроспективном исследовании 75 пациентов с синдромом Веста препаратами 1-й линии были преимущественно вигабатрин (n = 54), стероиды (n = 18) и вальпроат натрия (n = 3). Среднее время от дебюта спазмов до начала терапии составило 31,3 дня, среднее время ответа на препарат 1-й линии терапии – 13,2 дня. Время наблюдения составило 3–84 мес, при этом 40 детей наблюдали >1 года. Прекращение инфантильных спазмов гораздо быстрее наступало при применении стероидной терапии в сравнении с вигабатрином, даже если стероиды были препаратом 2-й линии. В этом состоит потенциальное преимущество стероидных гормонов, особенно при длительном течении заболевания [36]. Авторы исследования считают, что реакция на препарат 1-й линии является единственным прогностическим фактором долгосрочного результата. По их мнению, этиология не позволяет дать долгосрочный прогноз развития новых типов приступов. Полученные результаты подтверждаются и другими исследованиями [45].

Вместе с тем при анализе эффективности проводимой терапии рядом авторов выявлено значительное ее различие в криптогенной и симптоматической группах. Лучший ответ на стероидную терапию, в частности на АКТГ, получен в криптогенной группе. При симптоматических формах заболевания, преимущественно в группе детей с туберозным склерозом, лучший эффект достигнут с помощью вигабатрина [36, 59]. Значительного различия результатов при применении комбинированной терапии стероидами и вигабатрином в сравнении с монотерапией не выявлено [36]. Таким образом, в своем исследовании B.P. Mohamed и соавт. (2011) показали большую эффективность гормонотерапии в лечении криптогенных спазмов, в то время как при симптоматических формах синдрома Веста четкого преимущества в выборе того или иного препарата выявлено не было [36].

С учетом отсутствия единых рекомендаций и данных об эффективности выбор стартовой терапии нередко обусловлен страной и ее возможностями. В Таиланде проведено ретроспективное исследование, позволяющее оценить эффективность препаратов вальпроевой кислоты при синдроме Веста [5]. Были проанализированы 24 истории болезни детей с инфантильными спазмами и гипсаритмией на ЭЭГ, которые получали вальпроат натрия в виде монотерапии или в комбинации с нитрозепамом или клоназепамом. Детей распределили по полу, возрасту дебюта, этиологии, данным нейровизуализации, результату лечения. При этом средний возраст дебюта составил 177 дней; мальчиков было больше, чем девочек. Тринадцать (54,2 %) детей имели криптогенную форму заболевания, 11 (45,8 %) – симптоматическую. Наиболее распространенными этиологическими факторами симптоматической формы были гипоксически-ишемическая энцефалопатия (45,5 %) и микроцефалия (36,4 %). Полученные результаты коррелировали с данными других авторов [24, 27, 36]. Десять (41,7 %) пациентов получали вальпроат натрия в монотерапии, 10 (41,7 %) – вальпроат натрия с клоназепамом, 4 (16,7 %) – вальпроат натрия с нитразепамом. Эффект от терапии в виде полной клинической ремиссии или сокращения количества приступов на >50 % наблюдали в 45,8 % случаев, при этом у 18,2 % пациентов отмечались рецидивы. При оценке психомоторного развития в 83,3 % случаев наблюдали задержку развития [5]. Таким образом, авторы сделали вывод о том, что препараты вальпроевой кислоты могут быть эффективными при лечении синдрома Веста, особенно в комбинации с бензодиазепинами, при недоступности, непереносимости АКТГ и вигабатрина или развитии побочных эффектов на данные препараты, но значительного преимущества перед последними не имеют [4, 21, 33].

В рамках наиболее крупного европейского исследования (R. Riikonen, 2001) проводилось динамическое наблюдение за группой из 214 финских детей в течение 20–35 лет или до их летального исхода [53]. Из всех пациентов 31 % умерли в возрасте <3 лет. Наиболее частой причиной смерти была инфекция. У 25 (66 %) из 28 пациентов на вскрытии выявлены аномалии мозга. Более чем у 24 больных отмечены осложнения терапии АКТГ в виде снижения иммунитета и тяжелых инфекционных осложнений (преимущественно пневмоний). У 24 % пациентов интеллект был сохранен (у 25 пациентов IQ ≥85) или отмечалось его умеренное снижение (у 11 пациентов IQ 68–84); все они получили школьное образование. Еще 25 % обследуемых обучались в специальных учебных заведениях,

а у 45 % установлена умственная отсталость. У некоторых пациентов с нормальным интеллектом были выявлены избирательные нарушения когнитивных функций. Девять пациентов окончили среднюю школу, и 7 из них получили профессиональное образование. Десять пациентов состояли в браке, и 5 из них имели детей. У 1/3 пациентов отмечалась клиническая ремиссия эпилептических приступов, еще у 1/3 эпилептические приступы возникали ежедневно или ежемесячно, у остальных пациентов приступы отмечались реже. Локальные нарушения структуры височной доли чаще выявлялись у пациентов с аутизмом. Автором были выявлены факторы благоприятного прогноза в симптоматической и криптогенной группах. По мнению R. Riikonen, симптоматические формы, связанные с фокальной корковой дисплазией, также могут иметь благоприятный исход при хорошем контроле над приступами, а позднее появление очаговых нарушений на ЭЭГ не может служить предвестником неблагоприятного исхода. В исследовании было показано, что предикторами благоприятного прогноза служат криптогенная этиология, нормальное психомоторное развитие до начала спазмов, раннее начало лечения, хороший ответ на терапию гормональными препаратами и быстрое достижение контроля над приступами [53, 54].

В Бельгии было проведено многоцентровое исследование (L. Lagae и соавт., 2010) с небольшой группой включения (51 ребенок) и коротким периодом наблюдения (18 мес) [31]. Критериями отбора пациентов служили гипсаритмия или модифицированная гипсаритмия на ЭЭГ до начала лечения, возраст дебюта спазмов 1 мес – 2 года. У каждого пациента отмечали возраст дебюта спазмов, педиатрический и неврологический диагноз, время между дебютом спазмов и началом терапии, наличие и тип приступов, предшествующих инфантильным спазмам, возраст начала лечения, стартовую терапию, коррекцию лечения в течение последующего периода наблюдения. Оценивали эффективность разных методов лечения и частоту обострений. Изучали ответ на терапию инфантильных спазмов: положительный ответ, рецидив или резистентность, при этом положительным ответом считали отсутствие спазмов >1 нед. В течение раннего периода наблюдения каждый ребенок посещал врача 4 раза: в начале лечения инфантильных спазмов, через 15 дней (диапазон 9–42 дня) после начала лечения, через 41 день (диапазон 25–70 дней) и через 110 дней (диапазон 66–212 дней). Таким образом, регулярные визиты совершались в течение первых 3–4 мес. Последний визит был не ранее чем через 18 мес после начала терапии (в среднем 2,07–2,55 года), при этом исследователи оценивали отдаленные результаты терапии и нервно-психическое развитие ребенка [31].

Пациенты были разделены на 2 группы: с симптоматической (n = 41; 80,4 %) и криптогенной (n = 10; 19,6 %) формой заболевания. У 11 детей с симптоматической формой отмечали задержку развития до дебюта инфантильных спазмов. Большую часть симптоматической группы составляли дети с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением нервной системы и туберозным склерозом (3 пациента), что сопоставимо с результатами других авторов [5, 24, 36]. Возраст дебюта инфантильных спазмов существенно не различался в обеих группах. Средний возраст начала заболевания составил 6,2 мес (4,4–9,3 мес) в симптоматической группе и 6,5 мес (6,2–8,6 мес) – в криптогенной. При этом у 17 (41 %) детей из 41 в симптоматической группе исследователи отмечали различные типы приступов до появления спазмов, и у 12 из 17 детей эти приступы носили генерализованный характер. В криптогенной группе лишь в 1 случае зарегистрирован короткий генерализованный фебрильный приступ до начала инфантильных спазмов.

Другим исследуемым параметром было время от дебюта спазмов до начала лечения. Этот показатель варьировал от 0 до 155 дней и зависел от сложности постановки диагноза. Время задержки до начала лечения в симптоматической группе было больше (в среднем 7 дней, интервал 0–155 дней), чем в криптогенной (в среднем 2 дня, интервал 0–19 дней), что сопоставимо с данными других исследований [27, 31]. В качестве начальной терапии 34 пациента из 51 получали вигабатрин, 1 – АКТГ, 9 – вальпроевую кислоту, 4 – топирамат, 2 – пиридоксин. Некоторые больные получали АЭП до начала исследования: 3 ребенка – вальпроат натрия, 1 – пиридоксин. В симптоматической и криптогенной группах частота назначения вигабатрина значимо не различалась (66 % против 70 % соответственно). Вальпроат натрия и топирамат в качестве препарата 1-й линии широко назначали в симптоматической группе и только однократно – в криптогенной. При 2-м визите 80 % детей (41 из 51) получали вигабатрин. При дальнейшем наблюдении возрастала доля пациентов, получавших АКТГ, вальпроат натрия и топирамат. Стали чаще применять бензодиазепины (клобазам, клоназепам и нитразепам), реже назначались леветирацетам и ламотриджин. Таким образом, в симптоматической группе 60 % детей принимали вигабатрин, из них 19 % – в виде монотерапии и 41 % – в комбинации с вальпроатом натрия или топираматом. В криптогенной группе 8 из 9 больных принимали вигабатрин и 2 – АКТГ (в 1 случае – в комбинации с вигабатрином). При оценке результатов терапии во время 4-го визита у 69 % пациентов отмечали клиническую ремиссию: в криптогенной группе – в 9 из 10 случаев, в симптоматической – в 27 из 41. У 2 детей с симптоматической формой синдрома Веста с предшествующей клинической ремиссией к 4-му визиту возник рецидив.

Пятьдесят процентов детей достигли ремиссии через 45 дней лечения, при этом 50 % показатель ремиссии в криптогенной группе был достигнут через 13 дней (4 из 10 достигли ремиссии в течение 1-й недели), а в симптоматической группе – только спустя 66 дней. Через 1 мес лечения положительный ответ достигнут только у 14 % пациентов в симптоматической группе и у 90 % – в криптогенной. Выявлено, что вероятность достижения ремиссии через 120 дней после начала лечения крайне низка [31].

При оценке отдаленных результатов удалось установить, что 1 ребенок исчез из поля зрения исследователей, и 2 погибли (1 – от септического шока во время терапии АКТГ, 1 – вследствие митохондриальной энцефалопатии). Сорок из 48 детей получали АЭП. Двадцать три пациента получали вальпроат натрия, из них 10 – в виде монотерапии и 13 – в сочетании с другими АЭП (топирамат, леветирацетам или вигабатрин). Десять детей принимали вигабатрин. У 6 пациентов схема лечения включала бензодиазепины, реже – ламотриджин и сультиам. У 60 % детей исследуемой группы сохранялись приступы. При этом в криптогенной группе приступы отсутствовали у 90 % пациентов, в симптоматической – у 54 %. Среди всех случаев продолжения приступов в 44 % случаев диагностировали генерализованные приступы. Наличие инфантильных спазмов при 4-м посещении врача служило предиктором для перехода эпилепсии в другую форму при дальнейшем наблюдении. У 84 % детей с продолжением инфантильных спазмов на 4-м визите в дальнейшем сохранялись эпилептические приступы. В противоположность этому, 77 % детей без инфантильных спазмов при 4-м посещении достигли стойкой ремиссии. У 75 % детей при длительном наблюдении отмечали задержку психомоторного развития. В симптоматической группе частота пациентов с отставанием в развитии достигала 80 %. В криптогенной группе у 5 из 10 пациентов выявляли задержку развития: у 1 ребенка без клинической ремиссии была диагностирована задержка речевого развития, 4 детей с ранней ремиссией спазмов занимались с логопедом из-за задержки речевого развития и/или получали физиопроцедуры для коррекции двигательных нарушений. Двое из этих 5 детей страдали нарушением аутистического спектра. По результатам описанного многоцентрового исследования наихудший результат развития также отмечался в группе с симптоматической формой синдрома Веста [31].

M. Iype и соавт. (2016) оценивали исходы синдрома Веста у 50 детей с дебютом эпилептических спазмов в возрасте от 1 до 12 мес и регистрацией на ЭЭГ гипсаритмии или ее модификаций. Авторы проводили комплексное наблюдение за детьми в течение 3 лет с оценкой нервно-психического развития и социально-экономического положения, слуха и зрения, в ряде случаев с проведением слуховых вызванных потенциалов и разделением детей на этиологические группы. Идиопатическая и симптоматическая формы синдрома Веста выявлены у 6 и 44 детей соответственно. Первичный исход лечения считали положительным при отсутствии эпилептических спазмов в течение ≥7 дней. При контрольном обследовании через 3 года улучшением считали свободу от приступов в течение ≥3 мес. В качестве стартовой терапии применяли АКТГ в течение 28 дней, при положительном эффекте пациента переводили на АЭП. При отсутствии эффекта от первичной терапии АКТГ назначали повторный курс в течение 28 дней с последующим переходом на АЭП (вигабатрин, ламотриджин, топирамат, бензодиазепины). При отсутствии положительного эффекта вигабатрин отменяли через 6 нед. При получении положительного результата прием препарата продолжали в течение 6–8 мес с постепенным снижением его дозы. Пациенты с клинической ремиссией продолжали лечение вальпроатом натрия в монотерапии или в комбинации с другими АЭП до полного контроля над приступами в течение 2 лет и нормализации ЭЭГ. В связи с риском аггравации фенитоин, фенобарбитал и карбамазепин не применяли. При каждом контрольном обследовании регистрировали возникающие побочные эффекты. Детей, принимавших вигабатрин, 1 раз в 3 мес осматривал офтальмолог [24].

На фоне терапии АКТГ у 20 % пациентов отмечали ремиссию через 14 дней после начала лечения, у 40 % – через 28 дней. У 56 % детей отмечали уменьшение частоты приступов. В 1 случае выявлена аггравация приступов, и в 1 случае отмечен летальный исход. Из 20 детей с полной ранней ремиссией только у 5 в дальнейшем не было отмечено рецидива приступов, а в 15 случаях диагностирован рецидив с последующим повторным достижением ремиссии.

Через 28 дней применения АКТГ полная нормализация ЭЭГ констатирована только у 4 % больных. У 66 % пациентов сохранялась гипсаритмия, у 28 % отмечали улучшение в виде нормализации циклов сна и уменьшения пиков на ЭЭГ. Один пациент умер ранее 28 дней после начала лечения. В возрасте 1 года только у 4 (9,3 %) из 43 детей отмечали нормальное психомоторное развитие. Четыре ребенка выпали из исследования, 1 пациент умер спустя 2 нед после начала наблюдения, 1 – в течение 1 года. В 1 случае отмечалось тяжелое клиническое течение заболевания.

Обследование завершили 43 ребенка (4 выпали из наблюдения, 3 погибли: 1 – на фоне терапии АКТГ вследствие развития пневмонии, 2 пациента с пороками мозга – голопрозэнцефалией и лиссэнцефалией). При контрольном обследовании спустя 3 года 22 (51,2 %) ребенка достигли ремиссии (≥3 мес без приступов), у 13 детей отмечались одиночные спазмы, у 7 – другие типы приступов, и в 1 случае – эволюция

в синдром Леннокса–Гасто. Среди пациентов, достигших ремиссии, 2 не принимали АЭП, и по 10 детей принимали монотерапию или комбинацию АЭП соответственно. У 16 из 22 детей в группе ремиссии отмечали полную нормализацию ЭЭГ, у 5 диагностировали интериктальные изменения и у 1 – гипсаритмию. Среди 43 детей, завершивших обследование, у 16 (37,2 %) выявлены интериктальные изменения на ЭЭГ, у 8 (18,6 %) – гипсаритмия, у 3 (6,9 %) – синдром Леннокса–Гасто.

Через 3 года нарушения зрения наблюдали у 30 % детей, нарушения слуха – у 16 %, отсутствие нарушений мелкой и крупной моторики – у 14 и 16 % детей соответственно, нормальное речевое развитие – у 16 %, отсутствие аутизма – у 25,5 %. Только у 11,6 % пациентов отмечена ремиссия без моторных или когнитивных нарушений, аутизма, синдрома двигательной гиперактивности с дефицитом внимания, нормальным зрением и слухом. При этом только у 7 % детей клиническая ремиссия сочеталась с нормализацией ЭЭГ. Из них 4,6 % пациентов не получали АЭП в течение ≥3 мес [24]. В ходе данного исследования не было выявлено факторов, способствующих улучшению результатов применения АКТГ и психомоторного развития у детей с синдромом Веста [24]

B.T. Guveli и соавт. (2015) проводили амбулаторное наблюдение за 109 детьми с синдромом Веста. Диагноз был установлен на основании данных анамнеза, клинических данных и результатов ЭЭГ. Пациенты проходили регулярное обследование 1 раз в год до достижения возраста 6–7 лет и далее каждые 1–3 года в зависимости от стабильности состояния. По этиологии пациентов распределили на симптоматическую, криптогенную и идиопатическую группы. В соответствии с уровнем нервно-психического развития и социального статуса детей также разделили на 3 группы (по данным осмотра, консультации психиатра и опроса родителей): А – дети с нормальным или субнормальным двигательным и интеллектуальным развитием и социальным статусом; В – пациенты, нуждающиеся в уходе и помощи для реализации потребностей; С – пациенты с тяжелыми двигательными или психическими расстройствами, нуждающиеся в уходе для поддержания жизни. По клиническому течению эпилепсии детей распределили на 3 группы: 1) пациенты в ремиссии, без эпилепсии или получавшие лечение <2 лет; 2) пациенты с контролем над приступами в течение ≥2 лет, но получающие АЭП; 3) резистентные пациенты с сохранением приступов вне зависимости от приема АЭП. По данным МРТ головного мозга выявлены нормальное состояние головного мозга, диффузное корковое и/или субкортикальное поражение, одностороннее корковое и/или субкортикальное поражение. В статистическую оценку включали возраст начала спазмов и фокальных приступов, пол, наследственность, родственный брак, задержку развития или неврологический дефицит до начала эпилептических приступов, этиологию, характеристику познавательной и двигательной активности во время активной фазы спазмов и при дальнейшем наблюдении, реакцию на лечение и течение эпилепсии при дальнейшем наблюдении [17].

Группа наблюдения состояла из 65 (59,6 %) мальчиков и 44 (40,4 %) девочек. Средняя продолжительность наблюдения составила 8 (3–16) лет. По группам нервно-психического развития пациенты распределились следующим образом: в группе А – 9 (8,3 %) детей, в группе В – 63 (57,8 %), в группе С – 30 (27,5 %). При этом лучшие показатели нервно-психического развития отмечены у девочек. В группах В и С у 91,3 % детей диагностирована симптоматическая форма синдрома Веста. Семь умерших пациентов не включены в эти группы. По клиническому течению эпилепсии 6 (5,5 %) детей отнесены к 1-й группе, 50 (45,9 %) – ко 2-й, 46 (42,2 %) – к 3-й. В качестве препаратов 1-й линии применяли вальпроат натрия (48,6 %), вигабатрин (23,9 %), АКТГ (19,3 %), фенобарбитал (8,2 %). По возрасту дебюта пациентов разделили на 3 группы: 0–3 мес, 4–9 мес и ≥10 мес. В ходе исследования не выявлено прогностической значимости нервно-психического развития, социального статуса, тяжести эпилепсии, типов инфантильных спазмов и возраста на момент начала заболевания. Нарушения нервно-психического развития до начала заболевания, свидетельствующие о пре- или перинатальной этиологии поражения нервной системы, служили предвестником негативного исхода. На прогноз не влияли близкородственный брак и семейный анамнез. Наличие фокальных приступов имело отрицательную корреляцию с возрастом дебюта. Фокальные приступы отмечали в 81,3; 24,5 и 21,2 % случаев у больных с началом эпилептических спазмов в возрасте ≥10, 4–9 и 0–3 мес соответственно. Таким образом, авторы сделали вывод о том, что при симптоматической этиологии синдрома Веста фокальные приступы, нарушения нервно-психического развития до появления эпилептических спазмов и плохой ответ на АЭП служат предикторами неблагоприятного прогноза и будущей инвалидности, что коррелирует с данными других авторов [17, 52, 53, 64].

Проведенные в России исследования, посвященные анализу факторов прогноза при синдроме Веста, немногочисленны. В исследовании Л.С. Краевой (2009) изучались клинико-эпидемиологические характеристики эпилепсии и эпилептических синдромов у детей и подростков Томской области [1]. В течение 7 лет автор наблюдала 31 пациента с синдромом Веста, из них 14 (45,16 %) мальчиков и 17 (54,84 %) девочек. Заболевание дебютировало в возрасте ≤5 мес у 20 (64,52 %) пациентов и >5 мес – у 11 (35,48 %). Криптогенная форма диагностирована у 2 (6,45 %) пациентов,

симптоматическая – у 29 (93,55 %). Только у 2 детей с криптогенным синдромом Веста и у 5 – с симптоматической формой заболевания отмечались нормальное психомоторное развитие и неврологический статус до дебюта инфантильных спазмов. В 24 (82,76 %) случаях при симптоматической форме заболевания наблюдалась задержка психомоторного развития с раннего возраста, которая прогрессировала после дебюта заболевания. В исследуемой группе типичная гипсаритмия диагностирована у 5 (16,12 %) пациентов, из них у 2 детей с криптогенным и у 3 – с симптоматическим синдромом Веста. Различные виды атипичной гипсаритмии, характеризующиеся наличием локальных паттернов на фоне дисритмичной ЭЭГ, наблюдали у 26 (83,88 %) детей. У пациентов с атипичной гипсаритмией чаще отмечали более грубые нарушения постнатального созревания нервной системы, сопровождающиеся задержкой психомоторного и речевого, а у детей с типичной гипсаритмией – психоречевого развития. Частота инфантильных спазмов у пациентов с симптоматическим синдромом Веста и атипичным вариантом гипсаритмии была выше, чем при криптогенной форме с типичным вариантом гипсаритмии на ЭЭГ (различия недостоверны). У 13 пациентов в качестве стартовой терапии применяли гормонотерапию синактеном депо. Длительная ремиссия приступов наступила в 6 (46,15 %) случаях (1 ребенок с криптогенной и 5 – с симптоматической формой заболевания). У 4 (30,77 %) пациентов зафиксировано уменьшение частоты приступов более чем на 50 % от исходной, у 3 (23,08 %) – незначительное снижение количества пароксизмов. У 6 пациентов применяли базовую терапию препаратами вальпроевой кислоты с последующим присоединением топирамата. У 1 (7,14 %) ребенка достигнута ремиссия, у 4 (28,57 %) – значительное уменьшение частоты приступов (более чем на 50 % от исходной), у 9 (64,29 %) пациентов частота инфантильных спазмов снизилась на ≤25 % от исходной. В период от 6 мес до 10 лет ремиссия приступов зафиксирована у 10 (32,26 %) пациентов, трансформация в симптоматическую фокальную эпилепсию – у 11 (35,48 %), трансформация в синдром Леннокса–Гасто – у 5 (16,13 %). У 4 (12,9 %) детей раннего возраста сохранился синдром Веста, 1 (3,23 %) ребенок умер от сопутствующей пневмонии. У всех детей с криптогенной формой синдрома Веста наступила ремиссия. Среди пациентов с симптоматической формой ремиссия достигнута только у больных с наименее тяжелым поражением, наличием типичной гипсаритмии на ЭЭГ и ранним началом и высокой интенсивностью лечения гормонами и современными АЭП. При назначении гормонотерапии достоверно реже происходила эволюция в фокальные формы эпилепсии и реже отмечались нарушения психомоторного развития. Через 7 лет наблюдения только 4 (13,3 %) пациента, находящиеся в длительной клинической ремиссии, не получали АЭП, 7 (23,33 %) находились на монотерапии препаратами вальпроевой кислоты, 19 (63,33 %) – на политерапии сочетанием вальпроевой кислоты с топираматом, ламикталом, вигабатрином, кеппрой, суксилепом и барбитуратами. Автор сделал вывод о том, что на исход синдрома Веста наряду с ранним началом гормональной терапии и последующим длительным приемом АЭП влияют этиология и характер нарушений биоэлектрической активности головного мозга на ЭЭГ. Криптогенные формы с типичной гипсаритмией на ЭЭГ и симптоматические формы с минимальным поражением центральной нервной системы и легкими неврологическими нарушениями имеют более благоприятный прогноз [1].

В заключение необходимо отметить, что, несмотря на длительную историю изучения синдрома Веста, остается много вопросов касательно исхода заболевания и выбора терапии. По данным многих авторов, лучший прогноз имеют дети с криптогенной формой синдрома [1, 13, 31, 36, 40], при этом симптоматическая форма также не исключает благоприятный прогноз [27]. Неясен период негативного влияния гипсаритмии на развивающийся мозг [20, 47, 48], при этом существует единое мнение о том, что промедление в установке диагноза и начале терапии ухудшает исход [6, 52, 64]. Однако стандартов стартовой терапии не существует не только в мире, но и в рамках отдельного государства, при этом основные препараты по данным разных исследований демонстрируют различную эффективность, что обусловливает индивидуальный подход к терапии каждого больного [4, 5, 34, 36]. Отмеченные в литературе прогностические факторы, которые помогают при определении исхода заболевания, требуют дальнейшего исследования [37, 52, 53, 64]. Малочисленность групп детей, короткий период наблюдения, особенности страны, лекарственные ограничения и нередко эмпирический подход к терапии, ограничение в выборе методов обследования усложняют прогнозирование исхода синдрома Веста. В связи с этим необходимо проведение дальнейших исследований, которые могут помочь в выборе оптимальной терапии, определении сроков динамического наблюдения и улучшении результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Краева Л.С., Алифирова В.М., Гребенюк О.В. Синдром Веста: этиология, лечение, отдаленные исходы. Бюллетень сибирской медицины 2009;4(2):137–41. [Kraeva L.S., Alifirova V.M., Grebenyuk O.V. West syndrome: etiology, treatment, and long-term outcomes. Belleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine 2009;4(2):137–41. (In Russ.)].
2. Мухин К.Ю., Миронов М.Б. Эпилептические спазмы. Русский журнал детской неврологии 2014;9(4):20–9. [Mukhin K.Yu., Mironov M.V. Epileptic spasms. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2014;9(4):20–9. (In Russ.)].
3. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис Лтд, 2011. С. 95–156. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kholin A.A. Epileptic encephalopathies and similar syndromes in children. Moscow: ArtServis Ltd, 2011. Pp. 95–156. (In Russ.)].
4. Appleton R.E. The treatment of infantile spasms by paediatric neurologists in the UK and Ireland. Dev Med Child Neurol 1996;38(3):278–9. PMID: 8631525.
5. Auvichayapat N., Tassniyom S., Treerotphon S., Auvichayapat P. Treatment of infantile spasms with sodium valproate followed by benzodiazepines. J Med Assoc Thai 2007;90(9):1809–14. PMID: 17957923.
6. Auvin S., Hartman A.L., Desnous B. et al. Diagnosis delay in West syndrome: misdiagnosis and consequences. Eur J Pediatr 2012;171(11):1695–701. PMID: 22892960. DOI: 10.1007/s00431-012-1813-6.
7. Baranello G., Randò T., Bancale A. at al. Auditory attention at the onset of West syndrome: Correlation with EEG patterns and visual function. Brain Dev 2006;28(5):293–9. PMID: 16481138. DOI: 10.1016/j.braindev.2005.10.004.
8. Bingel U., Pinter J.D., Rho L.M. Intravenous immunoglobulin as adjunctive therapy for juvenile spasms. J Child Neurol 2003;18:379–82.
9. Bisulli F., Volpi L., Meletti S. et al. Ictal pattern of EEG and muscular activation in symptomatic infantile spasms: a video-polygraphic and computer analysis. Epilepsia 2002;43(12):1559–63. PMID: 12460259.
10. Castano G., Lyons C.J., Jan J.E., Connolly M. Cortical visual impairment in children with infantile spasms. J AAPOS 2000;4(3):175–8. PMID: 10849395.
11. Chugani H.T. Pathophysiology of infantile spasms. Adv Exp Med Biol 2002;497: 111–21. PMID: 11993727.
12. Djuric M., Kravljanac R., Tadic B. et al. Long-term outcome in children with infantile spasms treated with vigabatrin: a cohort of 180 patients. Epilepsia. 2014;55(12):1918–25. PMID: 25377998. DOI: 10.1111/epi.12847.
13. Dulac O., Plouen P., Jambaque I. Predicting favourable outcome in idiopatic West syndrome. Epilepsia 1993;34(4):747–56. PMID: 8330588.
14. Dulac O., Tuxhorn I. Infantile spasms and West syndrome. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 3rd edn. Eds.: J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet et al. London: John Libbey, 2002. Pp. 47–63.
15. Elterman R.D., Shields W.D., Mansfield K.A., Nakagawa J. US Infantile Spasms Vigabatrin Study Group Randomized trial of vigabatrin in patients with infantile spasms. Neurology. 2001;57 (6):1416–21. PMID: 11673582.
16. Fois A. Infantile spasms: review of the literature and personal experience. Ital J Pediatr 2010;36:15. DOI: 10.1186/1824-7288-36-15.
17. Güveli B.T., Çokar Ö., Dörtcan N. et al. Long-term outcomes in patients with West syndrome: an outpatient clinical study. Seizure 2015;25:68–71. PMID: 25645640. DOI: 10.1016/j.seizure.2015.01.001.
18. Guzzetta F., Cioni G., Mercuri E. et al. Neurodevelopmental evolution of West syndrome: a 2-year prospective study. Eur J Paediatr Neurol 2008;12(5):387–97. PMID: 18063397. DOI: 10.1016/j.ejpn.2007.10.008.
19. Guzzetta F., Frisone M.F., Ricci D. et al. Development of visual attention in West syndrome. Epilepsia 2002;43(7):757–63. PMID: 12102680.
20. Hamano S., Yoshinari S., Higurashi N. et al. Developmental outcomes of cryptogenic West syndrome. J Pediatr 2007;150(3):295–9. PMID: 17307550. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.12.004.
21. Hancock E.C., Osborne J.P., Edwards S.W. Treatment of infantile spasms. Cochrane Database Syst Rev 2013;6:CD001770. PMID: 18843624.
22. Hrachovy R. West's syndrome (infantile spasm). Clinical description and diagnosis. Adv Exp Med Biol 2002;497:33–50. PMID: 11993738.
23. Huvichayapat N., Tassniyom S., Treerotphon S., Auvichayapat P. Treatment of infantile spasm with sodium valproate followed by benzodiazepines. J Med Ass Thai 2007;90(9):1809–14. PMID: 17957923.
24. Iype M., Saradakutty G., Kunju P.A. et al. Infantile spasms: a prognostic evaluation. Ann Indian Acad Neurol 2016;19(2):228–35. PMID: 27293335. DOI: 10.4103/0972-2327.173314.
25. Jambaqué I., Chiron C., Dulac O. et al. Visual Inattention in West Syndrome: A Neuropsychological and Neurofunctional Imaging Study. Epilepsia 1993;34(4):692–700. PMID: 8330580.
26. Jonas R., Asarnow R.F., LoPresti C. et al. Surgery for symptomatic infant-onset epileptic encephalopathy with and without infantile spasms. Neurology 2005;64(4): 746–50. PMID: 15728309. DOI: 10.1212/01.WNL.0000151970.29205.70.
27. Karvelas G., Lortie A., Scantlebury M.H. et al. A retrospective study on aetiology based outcome of infantile spasms. Seizure 2009;18(3):197–201. PMID: 18976934. DOI: 10.1016/j.seizure.2008.09.006.
28. Kellaway P., Hrachovy R.A., Frost J.D., Zion T. Precise characterization and quantification of infantile spasms. Ann Neurol 1979;6(3):214–18. PMID: 534418. DOI: 10.1002/ana.410060306.
29. Kendall N., Sullivan J. Myoclonic seizures and infantile spasms. In: Swaiman's pediatric neurology: principles and practice. 5th edn. Edinburgh: Elsevier Saunders, 2012. Pp. 774–89.
30. Kivity S., Lerman P., Ariel R. Long-term cognitive outcomes of a cohort of children with cryptogenic infantile spasms treated with high-dose adrenocorticotropic hormone. Epilepsia 2004;45(3):255–62. PMID: 15009227.
31. Lagae L., Verhelst H., Ceulemans B. et al. Treatment and long term outcome in West syndrome: the clinical reality. A multicentre follow up study. Seizure 2010;19(3):159–64. PMID: 20149693. DOI: 10.1016/j.seizure.2010.01.008.
32. Lux A.L. West & son: the origins of West syndrome. Brain Dev 2001;23(7):443–6. PMID: 1170123.
33. Mackay M.T., Weiss S.K., Adams-Webber T. et al. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. Neurology 2004;62(10):1668–81. PMID: 15159460.
34. Maheshwari N., Zaiwalla Z., McShane M.A. Management of infantile spasms in a regional centre before and after the United Kingdom infantile spasms study (UKISS). Arch Dis Child 2008;93(5):448. PMID: 18426942. DOI: 10.1136/adc.2008.137125.
35. Millichap J.G. Visual function in West syndrome. Pediatric Neurology Briefs 2004;18(7):55.
36. Mohamed B.P., Scott R.C., Desai N. et al. Seizure outcome in infantile spasms – a retrospective study. Epilepsia 2011;52(4):746–52. PMID: 21320111. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02963.x.

37. Nabbout R., Melki I., Gerbaka B. et al. Infantile spasms in Down syndrome: Good response to a short course of vigabatrin. Epilepsia 2001;42(12):1580–3. PMID: 11879370.
38. Napuri S., Le Gall E., Dulac O. et al. Factors associated with treatment lag in infantile spasms. Dev Med Child Neurol 2010;52(12):1164–6. PMID: 20964673. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2010.03811.x.
39. Nelson G.R. Management of infantile spasms. Transl Pediatr 2015;4(4):260–70. PMID: 26835388. DOI: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.09.01.
40. Nikolić D., Ivanovski P., Bogićević D. et al. Evaluation of psycho-motor development in children with West syndrom. Srp Arh Celok Lek 2012;140(5–6):278–84. PMID: 22826979.
41. Nordli D.R.Jr., De Vivo D.C. Classification of infantile seizures: Implications for identification and treatment of inborn errors of metabolism. J Child Neurol 2002;17(Suppl 3):3S3–7. PMID: 12597050.
42. Ohtahara S., Ohtsuka Y., Yamatogi Y. et al. Prenatal etiologies of West syndrome. Epilepsia 1993;34(4):716–22. PMID: 8330583.
43. Osborne J.P., Lux A. Towards an international consensus on definitions and standardized outcome measures for therapeutic trials (and epidemiological studies) in West syndrome. Brain Dev 2001;23:677–82.
44. Overby P.J., Kossoff E.H. Treatment of infantile spasms. Curr Treat Options Neurol 2006;8(6):457–64. PMID: 17032566.
45. Partikian A., Mitchell W.G. Neurodevelopmental and epilepsy outcomes in a North American cohort of patients with infantile spasms. J Child Neurol 2010;25(4):423–8. PMID: 19749181. DOI: 10.1177/0883073809341664.
46. Pellock J.M., Hrachovy R., Shinnar S. et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. Epilepsia 2010;51(10):2175–89. PMID: 20608959. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02657.x.
47. Primec Z.R., Stare J., Neubauer D. The risk of lower mental outcome in infantile spasms increases after three weeks of hypsarrhythmia duration. Epilepsia 2006;47(12):2202–5. PMID: 17201726. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00888.x.
48. Rando T., Baranello G., Ricci D. et al. Cognitive competence at the onset of West syndrome: correlation with EEG patterns and visual function. Dev Med Child Neurol 2005;47(11):760–5. PMID: 16225740. DOI: 10.1017/S0012162205001593.
49. Riikonen R. ACTH therapy for West syndrome: Finnish views. Brain Dev 2001;23(7):642–60. PMID: 11701269.
50. Riikonen R. Decreasing perinatal mortality: unchanged infantile spasms morbidity. Dev Med And Child Neurol 1995;37(2):232–8.
51. Riikonen R. Epidemiological data of West syndrome in Finland. Brain Dev 2001;23(7):539–41. PMID: 11701251.
52. Riikonen R. Favourable prognostic factors with infantile spasms. Eur J Paediatr Neurol 2010;14(1):13–8. PMID: 19362867. DOI: 10.1016/j.ejpn.2009.03.004.
53. Riikonen R. Long-term outcome of patients with West syndrome. Brain Dev 2001;23(7):683–7. PMID: 11701277.
54. Riikonen R. The latest of infantile spasms. Curr Opin Neurol 2005;18(2):91–5. PMID: 15791136.
55. Shah N.S., Mitchell W.G., Boles R.G.J. Mitochondrial disorders a potentially under-recognized etiology of infantile spasms. Child Neurol 2002;17:369–72.
56. Shields W.D. Infantile Spasms: little seizures, BIG consequences. Epilepsy Curr 2006;6(3):63–9. PMID: 16761063. DOI: 10.1111/j.1535-7511.2006.00100.x.
57. Shields W.D., Shewmon D.A., Chugani H.T., Peacock W.J. The role of surgery in the treatment of infantile spasms. J Epilepsy 1990;3(Suppl):321–4. DOI: 10.1111/j.1535-7511.2006.00100.x.
58. Taghdiri M.M., Nemati H. Infantile spasm: a review article. Ir J Child Neurol 2014;8(3):1–5.
59. Vigevano F., Cilio M.R. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. Epilepsia 1997;38(12):1270–4. PMID: 9578521.
60. Wang C.J., Jonas R., Fu C.M. et al. Quality-of-care indicators for infantile spasms. J Child Neurol 2013;28(1):13–20. PMID: 22566712. DOI: 10.1177/0883073812443590.
61. Watanabe K. West syndrome: etiological and pronosctic aspects. Brain Dev 1998;20(1):1–8. PMID: 9533552.
62. Werner K., Fosi T., Boyd S.G. et al. Temporal lobe impairment in West syndrome: Event-related potential evidence. Ann Neurol 2015;77(1):47–57. PMID: 25363285. DOI: 10.1002/ana.24297.
63. Wirrell E.C., Shellhaas R.A., Joshi C. et al. How should children with West syndrome be efficiently and accurately investigated? Results from the National Infantile Spasms Consortium. Epilepsia 2015;56(4):617–25. PMID: 25779538. DOI: 10.1111/epi.12951.
64. Yilmaz S., Tekgul H., Serdaroglu G. et al. Evaluation of ten prognostic factors affecting the outcome of West syndrome. Acta Neurol Belg 2016;116(4):519–27. PMID: 26850102. DOI: 10.1007/s13760-016-0611-8.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Статья поступила: 05.02.2017. **Принята к публикации:** 10.10.2018.
Article received: 05.02.2017. **Accepted for publication:** 10.10.2018.