

На правах рукописи

ПРЫГУНОВА ТАТЬЯНА МИХАЙЛОВНА

Предикторы исхода синдрома Веста

3.1.24. Неврология (медицинские науки)

**Автореферат диссертации
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук**

Нижний Новгород 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Мухин Константин Юрьевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор

Власов Павел Николаевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нервных болезней лечебного факультета, профессор кафедры

Доктор медицинских наук, профессор

Кузенкова Людмила Михайловна

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, начальник центра детской психоневрологии, заведующая отделением психоневрологии и психосоматической патологии, главный научный сотрудник

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», г. Москва

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022 года в 14 часов на заседании Диссертационного Совета 21.2.058.05 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1; и на сайте: www.rsmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор



Боголепова Анна Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

История изучения синдрома Веста началась со времени первого подробного описания заболевания в 1841 году (West W.J., 1841). За время изучения была четко обозначена составная триада данного синдрома (Fois A., 2010; Pellock J.M., Hrachovy R. et al., 2010; Riikonen R. S., 2005; Миронов М. Б., Мухин К. Ю., 2013; и др.), выделены стадии течения заболевания (Philippi H. et al., 2008), подробно описаны изменения на ЭЭГ (Gibbs F.A., Gibbs E.L. et al., 1954; Hrachovy R.A., 1983; Shields W.D., 2006; Bisulli F., Volpi L. et al., 2002; Холин А. А. и соавт. 2002; и др.), проведен анализ эффективности терапии (Appleton R. E., 1996; Overby P.J. et al., 2006; Lux A.L., Osborne J. P., 2004; Riikonen R. S., 2004; Зыков В. П. и соавт. 2005; Охупкина Т. Г. и соавт. 2018; и др.) и проанализированы исходы заболевания (Riikonen R. S., 2001; Riikonen R. S., 2010; Dulac O. et al., 1993; Hamano S. Et al., 2007; Guzzetta F. et al., 2008; Djuric M. Et al., 2014; Краева Л. С. и соавт. 2009; Волков И. В., Волкова О. К., 2012; и др.).

После проведенного полного обследования более чем у 70% детей удается установить причину заболевания [Shields W.D., 2006; Wirrell E.C. et al., 2015].

Исходы у детей с синдромом Веста различны, и зависят от этиологии, времени дебюта заболевания и начала лечения (Riikonen R.S., 2001; Frost J.D.Jr., 2013; Белоусова Е.Д., 2011). Среди других возможных критериев исхода отмечают патологию беременности, осложнения в родах, рождение раньше срока, оценку по шкале Апгар ≤ 6 баллов, неонатальные судороги, очаговый дефицит до спазмов, нервно-психическое развитие до спазмов, гипсаритмия и другие изменения на ЭЭГ (Riikonen R. S., 2001; Riikonen R. S., 2010; Dulac O. et al., 1993; Hamano S. Et al., 2007; Guzzetta F. et al., 2008; Djuric M. Et al., 2014; Краева Л.С. и соавт. 2009; Волков И. В., Волкова О. К., 2012; Gibbs F.A., Gibbs E.L. et al., 1954; Hrachovy R.A., 1983; Shields W.D., 2006; Bisulli F., Volpi L. et al., 2002; Холин А. А. и соавт. 2002). Прогноз следует отдельно рассматривать в отношении купирования приступов и психического развития пациентов. Возможность достижения длительной клинической ремиссии у больных СВ существует по данным разных авторов в 33–80 % случаев (Guzzetta F. et al., 2007).

Следует отметить, что значимость различных критериев варьирует от автора к автору. Небольшое количество исследований и малая выборка пациентов не позволяет сформировать единую методологию прогнозирования исхода. Своевременное выявление негативных прогностически значимых факторов может позволить акцентировать внимание на таком пациенте, усилить динамическое наблюдение, своевременно корректировать лечение и улучшить исход заболевания.

Степень разработанности темы

Несмотря на длительную историю изучения СВ, остается много вопросов по исходу заболевания и выбору терапии. Не существует стандартов стартовой терапии не только в мире, но и в рамках отдельного государства, при этом основные препараты по данным разных исследований демонстрируют различную эффективность, что обуславливает индивидуальный подход к терапии каждого больного (Mohamed B.P. et al., 2011; Auvichayapat N. et al., 2007; Appleton R.E. 1996; Maheshwari N. et al., 2008; Djuric M. et al., 2014). Отмеченные в литературе прогностические факторы, которые помогают при определении исхода заболевания, требуют дальнейшего исследования (Riikonen R.S., 2010; Nabbout R., Dulac O. et al., 2001.; Eisermann M.M. et al., 2003; Yilmaz S. et al., 2016; Riikonen R. S., 2001; Гапонова О. В., Белоусова Е. Д., 2011). Малочисленность групп детей, короткий период наблюдения, ограничение в выборе методов обследования, лекарственные ограничения и зачастую эмпирический подход к терапии усложняют прогнозирование исхода синдрома Веста. В данной работе проведен анализ большой группы пациентов с длительным периодом наблюдения (до 18 лет) и определена значимость большого количества критериев, способных, по мнению различных исследователей, влиять на исход синдрома Веста.

Цель работы.

Определение прогностически значимых факторов исхода синдрома Веста на основании анализа клинико-электро-нейровизуализационных характеристик и качества терапии.

Задачи исследования.

1. Оценить роль этиологических факторов синдрома Веста в прогнозировании исхода заболевания.
2. Изучить роль анамнестических и клинических данных в прогнозировании исхода синдрома Веста.
3. Исследовать влияние эпилептических спазмов и других видов приступов на психомоторное развитие детей.
4. Изучить влияние гипсаритмии на психомоторное развитие больных синдромом Веста.
5. Выявить взаимосвязь между персистированием спазмов и гипсаритмии и развитием расстройств аутистического спектра в исходе заболевания.

6. Определить эффективность терапии синдрома Веста в зависимости от этиологии. Впервые проведен анализ исходов СВ в зависимости от этиологии заболевания согласно современной классификации. Определены прогностически значимые факторы для исхода СВ. Впервые в России проведена достоверная оценка взаимосвязи сроков персистирования гипсаритмии и исхода заболевания, независимо от ЭС. Впервые в России анализ прогностических факторов проведен на большой выборке пациентов (132 истории болезни) с продолжительным

периодом наблюдения (до 18 лет) для выявления статистически значимых закономерностей исхода заболевания.

Теоретическая и практическая значимость работы

В данном исследовании доказано прогностическое значение этиологических форм заболевания, рассмотренных согласно современной классификации. Изучено влияние анамнестических, клинических, морфологических и электроэнцефалографических особенностей на исход синдрома Веста. Выявлены новые предикторы, позволяющие корректировать прогноз заболевания в процессе лечения.

В ходе выполнения работы предложены критерии, позволяющие прогнозировать исход СВ у каждого конкретного пациента на раннем этапе диагностики и динамически корректировать прогноз в процессе обследования и лечения. Определена критическая значимость ранней диагностики и быстрого начала лечения для исхода заболевания.

Методология и методы исследования

Методология работы предполагала комплексный анализ анамнестических, клинических, лабораторных, нейрофизиологических и нейровизуализационных данных у пациентов с синдромом Веста.

В работе использовались методы неврологического осмотра пациента, нейрофизиологические методы (электроэнцефалография, видеоэлектроэнцефалографическое мониторирование). Также анализировались результаты данных нейровизуализационных исследований (МРТ) и генетических анализов (кариотипирование, тандемная масс-спектрометрия, панель генов «наследственные эпилепсии», полное секвенирование экзома, хромосомный матричный анализ). Особое внимание уделено оценке данных нейропсихологических исследований, которые применяли для оценки нервно-психического, речевого развития, выявления расстройств аутистического спектра. Для оценки значимости прогностических критериев исхода синдрома Веста использованы статистические методы оценки качественных признаков – критерий хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера.

Положения, выносимые на защиту:

1. Этиологическая форма синдрома Веста имеет прогностическое значение для исхода заболевания. Наилучший исход отмечается при форме заболевания с неизвестной этиологией.

2. Прогностически значимыми критериями неблагоприятного исхода синдрома Веста служат: неонатальные судороги, наличие эпилептиформной активности на ЭЭГ до развития спазмов, нарушение нервно-психического развития до дебюта спазмов, наличие очаговой неврологической патологии до развития спазмов, асимметричный характер эпилептических спазмов, сохранение

гипсаритмии и другой эпилептиформной активности на ЭЭГ в динамике, патология зрения и слуха, диффузные изменения на МРТ головного мозга, наличие других приступов кроме спазмов, комбинированная терапия из ≥ 2 АЭП в исходе заболевания.

3. Сроки персистирования гипсаритмии оказывают значимое влияние на психомоторное развитие пациентов в исходе заболевания и служат прогностическим критерием купирования эпилептических спазмов при синдроме Веста.

4. Купирование эпилептических спазмов оказывает значимое влияние на психомоторное развитие пациентов в исходе заболевания.

5. Значимыми предикторами развития расстройств аутистического спектра являются: этиология синдрома Веста, своевременные роды, оценка по шкале Апгар больше 6 баллов, отсутствие неонатальных судорог, очаговой патологии до дебюта эпилептических спазмов, отсутствие асимметричных спазмов, отсутствие структурных изменений на МРТ головного мозга, наличие других приступов кроме спазмов. Продолжительность персистирования гипсаритмии и достижение ремиссии не являются прогностическими критериями развития РАС.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс Нижегородской областной детской клинической больницы г. Нижнего Новгорода (НОДКБ), Детской городской клинической больницы №1 г. Нижнего Новгорода, Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки, г. Москва.

Степень достоверности результатов и апробация работы

Достоверность полученных результатов определяется достаточным объемом (132 пациента с синдромом Веста) и применением современных методов исследования, включая клинические, нейропсихологические методы, ЭЭГ, ЭЭГ-видеомониторирование, МРТ, кариотипирование, тандемную масс-спектрометрию, панель генов «наследственные эпилепсии», полное секвенирование экзома, хромосомный матричный анализ; обоснованным применением методов современной статистической обработки, включая качественные критерии Пирсона и Фишера.

Научные положения, выводы и практические рекомендации основываются на фактических данных, представленных в информативных таблицах и рисунках.

Материалы, представленные в диссертации, докладывались и обсуждались на межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Прогресс в диагностике и лечении эпилепсии. Эпилепсия при наследственных синдромах» в г. Н. Новгород в 2017 году, VIII Балтийском конгрессе по детской неврологии в г. Санкт-Петербург в 2018 году, межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Эпилепсия и

эпилептический синдромы, современные подходы к диагностике, классификации и лечению» в 2019 году в г. Нижнем Новгороде, XI Всероссийском съезде неврологов в 2019 году в г. Санкт-Петербург, XIII Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» в 2021 году в г. Москва.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 3 печатных работы в изданиях, рецензируемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 193 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический список включает 163 источника, в том числе 105 иностранных и 58 отечественных. Диссертация иллюстрирована 37 таблицами, 56 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

За время клинического наблюдения и работы с медицинской документацией проанализированы данные 132 пациентов.

У всех пациентов когда-либо регистрировались ЭС и был диагностирован СВ. Среди вошедших в исследование детей распределение по полу составило 1,28:1 (мужчины: женщины).

Проведено комплексное обследование, включающее подробный сбор анамнеза, детальный неврологический осмотр, данные нейровизуализации, электроэнцефалографию и генетические анализы, что позволило разделить пациентов на три группы в зависимости от этиологии СВ: первая группа – пациенты со структурной формой заболевания (60 пациентов, 45,5%), вторая группа – пациенты с установленной генетической формой заболевания (39 детей, 29,5%), третья группа – пациенты, этиология заболевания у которых осталась невыясненной (33 ребенка, 25,0%).

Обследование пациентов с СВ начинали со сбора анамнеза: особенностей течения беременности и родов, оценки по шкале Апгар на первой минуте жизни ребенка, наличия неонатальных судорог. Обращали внимание на характер приступов, необходимость приема АЭП, продолжительность медикаментозной терапии. При оценке течения заболевания учитывали наличие каких-либо других приступов, кроме ЭС, время их возникновения, собирали данные о препаратах, потребовавшихся для купирования. Особенно подробно исследовали период возникновения ЭС и их характеристику: возраст дебюта, вид спазма, частоту,

кластерность, симметричность. Оценивали данные ЭЭГ. Исследовали влияние проводимой терапии на исход заболевания. Учитывали необходимость приема АЭП до ЭС, время начала лечения, выбор АЭП и необходимость гормональной терапии, смену препаратов, их комбинации, длительность лечения, а также применение альтернативных методов (кетогенная диета, стимулятор блуждающего нерва). Большое значение придавали времени начала терапии с момента дебюта ЭС.

При оценке исхода заболевания учитывали: купирование спазмов, возраст достижения ремиссии, переход в фокальную или мультифокальную эпилепсию, переход в синдром Леннокса-Гасто и развитие когнитивной эпилептиформной дезинтеграции, возможность отмены АЭП при динамическом наблюдении. Критериями неблагоприятного исхода считали: отсутствия купирования эпилептических спазмов, нарушение нервно-психического и речевого развития.

Проводили тщательный неврологический осмотр (множественно за период динамического наблюдения) согласно современным принципам неврологического обследования.

Обязательной составляющей обследования служила оценка уровня развития ребенка и соответствия его возрастной норме. Всех детей для определения этапов становления речи динамически осматривали логопед и медицинский психолог, проводили нейропсихологическое тестирование соответственно возрасту пациента для оценки уровня развития высших психических функций. Определяли соответствие становления моторных навыков и психоречевого развития возрастной норме до возникновения ЭС и после их появления.

Проводили динамическую оценку биоэлектрической активности в разные возрастные периоды и разные периоды течения заболевания. Регистрировали ЭЭГ до присоединения ЭС в связи с неонатальными судорогами, дебютом каких-либо эпилептических приступов или других пароксизмальных событий (например, аффективно-респираторные или фебрильные приступы). У всех детей оценивали биоэлектрическую активность мозга при дебюте эпилептических спазмов и на разных этапах лечения, при достижении ремиссии в разные временные периоды, в особенности в период отмены АЭП и после их отмены.

При проведении исследования оценивали наличие эпилептиформной активности и ее характеристики (синхронизация, региональность, мультирегиональность, локализация, распространение), а также вариабельность этой активности при повторных исследованиях. Особое внимание регистрации гипсаритмии в дебюте заболевания и при повторных исследованиях.

Всем пациентам с ЭС обязательно проводили МРТ головного мозга на высокопольных аппаратах с индукцией магнитного поля 1,5 и 3 Тл с целью выявления пороков развития центральной нервной системы, объемных образований, оценки последствий перенесенной перинатальной патологии.

Также применяли генетические анализы: кариотипирование, анализ крови и мочи методом тандемной масс-спектрометрии (ТМС), панель генов «наследственные эпилепсии», полное секвенирование экзома, хромосомный микроматричный анализ.

Все полученные данные заносили в специально разработанные электронные карты пациентов. Разработали таблицы для отслеживания динамики течения заболевания и их сравнения с учетом поставленных задач при выполнении исследования.

Статистическую обработку данных осуществляли в программе Microsoft Excel, а также с применением пакета программ STATISTICA 6.0. Для оценки качественных признаков, представленных в виде таблиц сопряженности, применяли критерий χ^2 , точный критерий Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Анализ собственных результатов

Проведен статистический анализ и оценена прогностическая роль этиологии заболевания, анамнестических, клинических и диагностических критериев, способных оказать влияние на исход СВ. При оценке анамнестических данных патологию беременности, рождение раньше срока, оценку ≤ 6 баллов по шкале Апгар, неонатальные судороги, ИВЛ после рождения чаще регистрировали у детей 1-й группы в сравнении со 2-й и 3-й. Неонатальные судороги достоверно чаще регистрировали у детей со структурной формой заболевания (41,7%), чем с генетической (12,8%) и формой с неизвестной этиологией (9,1%). Достоверных различий между группами по частоте регистрации приступов, исключая неонатальные судороги, выявлено не было.

Отсутствие очагового неврологического дефицита до спазмов реже регистрировали у детей 1-й группы в сравнении со 2-й и 3-й. Выраженный неврологический дефицит чаще отмечали у детей 1-й группы в сравнении со 2-й и 3-й, и 2-й группы в сравнении с 3-й.

Нормальное нервно-психическое развитие до дебюта ЭС констатировали у 56 (42,4%) детей, при этом реже у детей 1-й и 2-й групп в сравнении с 3-й.

Дебют ЭС пришелся на классический возрастной период в 76,5% случаев, в то время как ранний дебют ЭС (12,9%) не исключал наличие у ребенка других форм эпилепсии с последующей трансформацией в СВ. Пик возрастного дебюта спазмов пришелся на 4–6 месяцев (рис. 1).

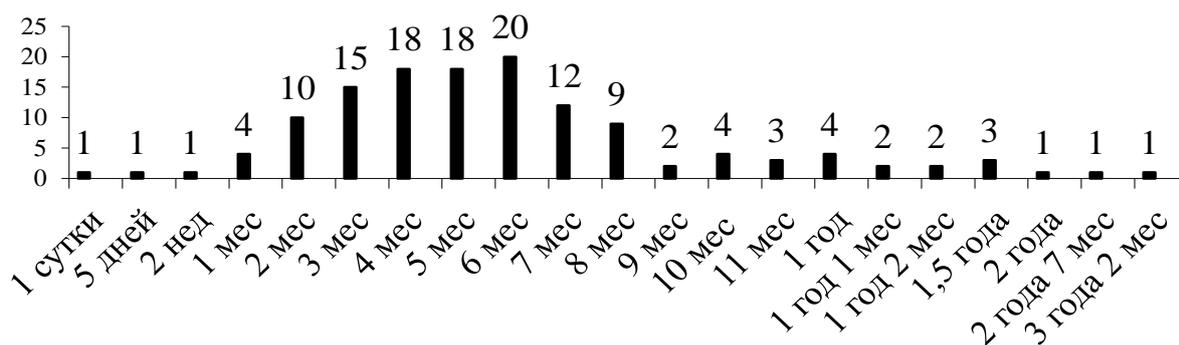


Рис. 1. Возраст дебюта эпилептических спазмов у детей.

У детей 2-й группы достоверно реже отмечали классический дебют спазмов и чаще – поздний дебют в сравнении с 3-й группой ($p < 0,05$). При анализе характеристик спазмов выявили, что асимметричные спазмы чаще регистрировались у детей 1-й и 2-й групп в сравнении с 3-й ($p < 0,05$) (таблица 1)

Таблица 1

Характеристика эпилептических спазмов у детей сравниваемых групп

Характеристика спазмов		Число детей (в %)		
		Первая группа (n= 60)	Вторая группа (n= 39)	Третья группа (n= 33)
Возраст дебюта	До 3 мес	13,3	17,9	6,1
	3-12 мес	78,3	61,5	90,1
	≥ 12 мес	8,4	20,5	3,0
Вид спазмов	Флексорные	81,7	71,8	75,8
	Экстензорные	11,7	17,9	15,2
	Смешанные	6,6	10,3	9,1
Серийные спазмы		95,0	94,7	94,1
Асимметричные спазмы		50,0	48,7	24,2

У 102 (77,3%) пациентов кроме ЭС регистрировали другие типы приступов. Присоединение других приступов у 26 (19,7%) пациентов возникло после ЭС, реже во 2-й группе, чем в 3-й, у 76 (57,6%) – во время регистрации ЭС, реже в 1-й группе в сравнении со 2-й, но чаще в 1-й и 2-й, чем в 3-й.

Эпилептиформную активность до дебюта спазмов зарегистрировали у 16,7% пациентов. Чаще эпилептиформные изменения на ЭЭГ регистрировали у детей 1-й и 2-й групп. При проведении ЭЭГ в дебюте ЭС или при первом обращении продолженное региональное замедление чаще регистрировали в 1-й и 2-й группе в сравнении с 3-й, паттерн вспышка-супрессия чаще выявляли во 2-й группе в сравнении с 1-й и 3-й, а мультирегиональную эпилептиформную активность – чаще в 1-й и 2-й группе, чем в 3-й (таблица 2).

Таблица 2

Характеристика изменений на ЭЭГ в дебюте эпилептических спазмов

Изменения на ЭЭГ		Число детей (в %)			
		Всего (n=132)	Первая группа (n= 60)	Вторая группа (n= 39)	Третья группа (n= 33)
Региональное замедление	Периодическое	8,3	5,0	10,3	12,1
	Продолженное	3,0	6,7	0	0
Диффузное замедление		3,8	5,0	5,1	0
Эпилептиформная активность	Гипсаритмия	76,5	78,3	76,9	72,7
	Паттерн вспышка-угнетение	16,7	8,3	33,3	12,1
	Региональная	21,2	25,0	15,4	21,2
	Мультирегиональная	15,2	18,3	20,5	3,0
	Диффузная	13,6	11,7	15,4	15,2

Среди детей с гипсаритмией оценивали время ее персистирования на фоне проводимой медикаментозной терапии (таблица 3).

Таблица 3

Время персистирования гипсаритмии на ЭЭГ у пациентов сравниваемых групп.

Время персистирования	Число пациентов (в %)			
	Всего (n=132)	Первая группа (n= 60)	Вторая группа (n= 39)	Третья группа (n= 33)
До 4 недель	20,5	11,7 **	12,8	45,5 *
4-8 недель	10,6	13,3	5,1	12,1
Больше 8 недель	45,5	53,3	59,0	15,2 **

*Положительное влияние на частоту признака, $p < 0,05$;

** Отрицательное влияние на частоту признака, $p < 0,05$.

У 9,8% пациентов гипсаритмию регистрировали повторно: в 1-й группе – в 8,3% случаев, во 2-й группе – в 15,4%, в 3-й группе – в 6,1% случаев. В исходе гипсаритмия сохранилась у 6,1% детей, билатерально-синхронная эпилептиформная активность – у 39,4%, эпилептиформная активность отсутствовала у 18,9% пациентов. Отсутствие установленной структурной и генетической патологии способствовало увеличению региональной эпилептиформной активности (63,6% против 33,3 и 25,6% в 1-й и 2-й группе) и уменьшению мультирегиональной (9,1% против 23,3 и 41,0% соответственно) при динамическом наблюдении ($p < 0,05$). При этом в данной группе отмечено

статистически значимое снижение частоты эпилептиформной активности в целом: 45,5% против 8,3 и 12,8% в 1-й и 2-й группе ($p < 0,05$).

При проведении МРТ головного мозга оценивали наличие структурных изменений (рис. 2).



Рис. 2. Изменения на МРТ головного мозга.

При проведении нейровизуализации отсутствие патологии на МРТ реже отмечали в 1-й и 2-й группе в сравнении с 3-й, и в 1-й в сравнении со 2-й. Локальные изменения на МРТ чаще регистрировали в 1-й группе, чем во 2-й, а диффузные – реже в 3-й, чем в 1-й и 2-й группе.

Из всех детей с приступами в неонатальном периоде лечение получали 12,9%. Лечение по поводу других приступов до спазмов, кроме неонатальных, назначали в 57,5% случаев.

При оценке результатов лечения большое значение придавали сроку начала терапии или коррекции уже получаемого лечения после дебюта ЭС. При дебюте спазмов в стационаре коррекцию терапии проводили незамедлительно. Случаи задержки коррекции терапии обусловлены отсутствием обращения за медицинской помощью, либо длительным титрованием дозы АЭП, который ребенок принимал до появления спазмов (рис. 3).

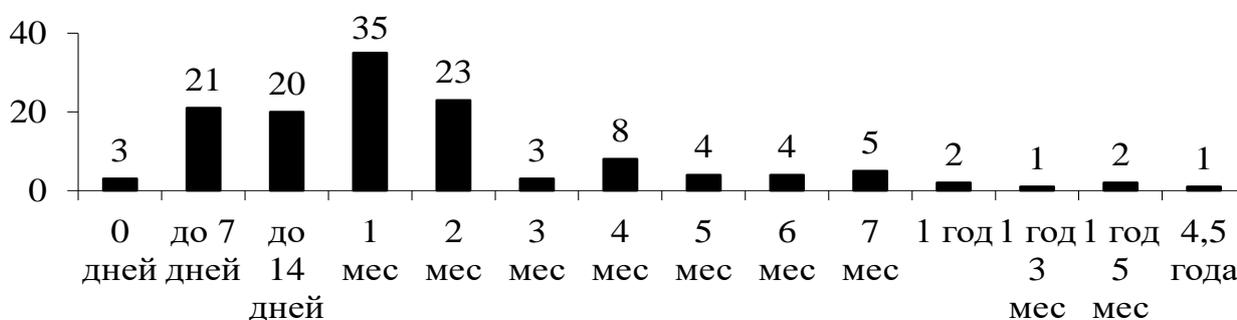


Рис. 3. Время от появления эпилептических спазмов до коррекции / начала терапии у всех пациентов.

АЭП до развития эпилептических спазмов получали 26 (19,7%) детей. Пик обращения за медицинской помощью и коррекцией терапии отмечен через 1 месяц после дебюта ЭС.

Внимание уделяли эффективности препаратов первых трех линий, гормональной терапии и времени ее проведения, а также дальнейшему подбору АЭП. В 1-й линии терапии (исходная терапия или препарат, присоединенный после дебюта ЭС) лидирующее место заняли препараты вальпроевой кислоты, которые применяли у 105 (79,5%) детей. После присоединения 1-й линии терапии комбинацию АЭП получали 17,4% детей. В связи с временным, недостаточным эффектом или полным его отсутствием у 93,9% детей к лечению добавили препараты 2-й линии. У 72,0% детей потребовалось проведение 3-й линии терапии. Дальнейший подбор АЭП проводили у 51,5%.

Особое внимание уделяли гормонотерапии и ее эффективности. Всего за время лечения гормональную терапию проводили 98 (74,2%) пациентам: в 1-й группе – 45 (75,0%), во 2-й – 29 (74,4%), в 3-й – 24 (72,7%) пациентам. Гормональную терапию в качестве 1-й линии применяли у 5 (3,8%) пациентов, 2-й линии – у 71 (53,8%), 3-й линии – у 22 (16,7%) пациентов.

В последующей терапии гормональные препараты (иногда несколько препаратов последовательно) назначали в 28,0% случаях. Повторные курсы гормональной терапии проводили 42 (31,8%) детям, при этом повторные курсы одним и тем же препаратом – 19 (14,4%) пациентам. Срок начала гормональной терапии в зависимости от времени дебюта спазмов варьировал от 0 дней (в случае дебюта спазмов в стационаре) до 6 лет 3 месяцев (рис. 4).

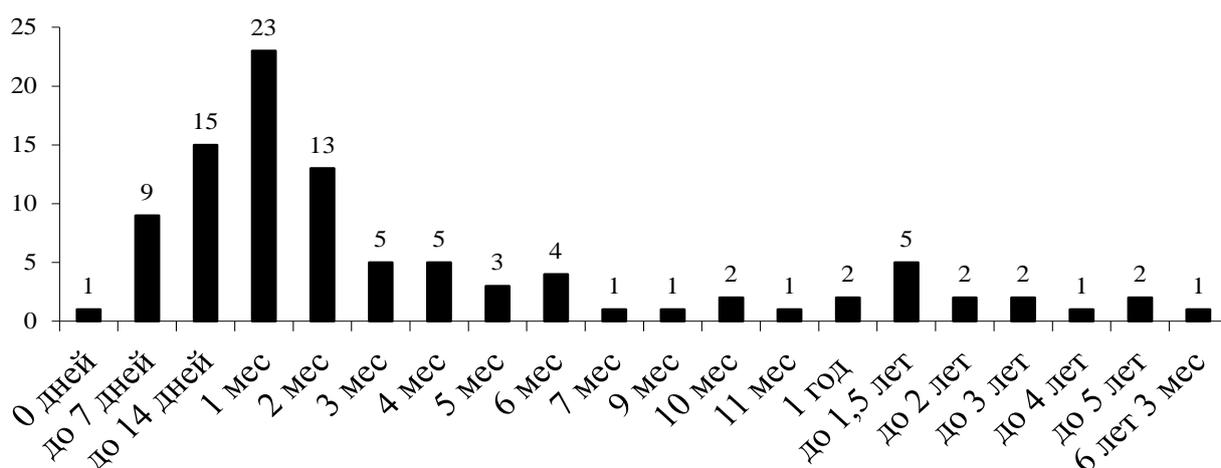


Рис. 4. Время от дебюта эпилептических спазмов до начала гормональной терапии.

Провели оценку эффективности лечения. На фоне 1-й линии терапии ЭС были купированы у 6,1% детей. 26 (19,7%) детей получали АЭП до развития ЭС, поэтому при присоединении терапии 1-й линии, купировавшей спазмы, один

ребенок (0,8%) стал получать комбинацию из двух АЭП. В связи с развитием ЭС на фоне лечения можно сделать вывод, что препараты, которые дети получали исходно, не были эффективны в отношении этого вида приступов.

Присоединение терапии 2-й линии дало эффект у 25 (18,9%) детей, среди них: в 1-й группе – у 9 (15,0%), во 2-й группе – у двоих (5,1%), в 3-й группе – у 14 (42,4%). Эффективность терапии 2-й линии оказалась достоверно выше в 3-й группе, чем в 1-й и 2-й ($p < 0,05$). При присоединении терапии 3-й линии спазмы купированы у 20 (15,2%) детей, среди них: в 1-й группе – у 10 (16,7%), во 2-й группе – у 5 (12,8%), в 3-й группе – у 5 (15,2%).

В лечении использованы также альтернативные методы терапии. Троем (2,3%) детям было проведено хирургическое лечение эпилепсии, кетогенная диета введена 7 (5,2%) детям.

При последующем подборе лечения спазмы были купированы еще у 23 (17,4%) пациентов: в 1-й группе – у 5 (8,3%), во 2-й группе – у 10 (25,6%), в 3-й группе – у 8 (24,2%).

В результате проведенной терапии ЭС удалось купировать у 76 (57,6%) детей в возрасте от 2,5 мес до 9 лет 4 месяцев (1 год 1 месяц +/- 1 год 7 месяцев). Положительный результат чаще достигали у пациентов 3-й группы в сравнении с пациентами 2-й и 1-й группы ($p < 0,05$) – 29 (87,9%) случаев против 19 (48,7%) и 28 (46,7%) соответственно (рис. 5). Выявлено, что чаще всего спазмы купировали с помощью дексаметазона, препаратов вальпроевой кислоты и вигабатрина. Для купирования эпилептических спазмов дексаметазон и синактен депо были эффективнее у пациентов 3-й группы ($p < 0,05$).

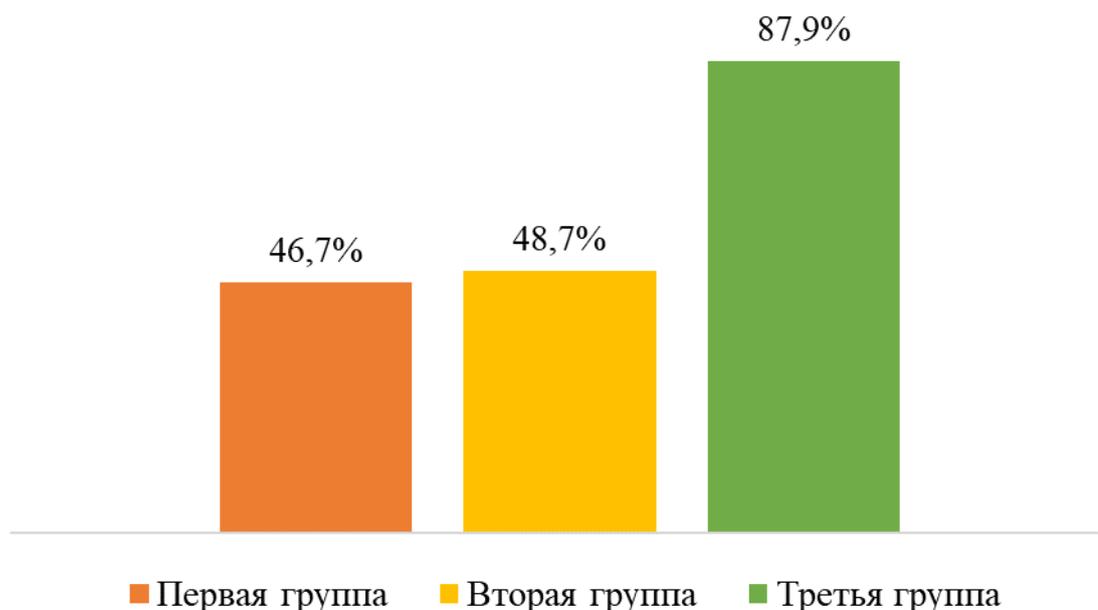


Рис.5. Частота купирования спазмов в зависимости от этиологии синдрома Веста.

У 101 (76,5%) пациента регистрировали гипсаритмию на ЭЭГ. Её удалось купировать у 94 (71,2%) детей, однако у 13 (9,8%) из них гипсаритмию регистрировали повторно, а у 10 (7,6%) пациентов сохранился паттерн гипсаритмии на ЭЭГ. Для купирования гипсаритмии дексазон был эффективен у детей 1-й группы и неэффективен у детей 2-й группы: 41,7% в 1-й группе, 10,3% во 2-й и 33,3% в 3-й. Статистически значимого влияния у пациентов 3-й группы на купирование гипсаритмии препарат не оказал, при этом у детей 3-й группы был эффективен синактен депо: гипсаритмия купирована у 21,2% пациентов против 12,8% во 2-й группе и 1,7% в 1-й ($p < 0,05$).

Из 76 детей, достигших ремиссии по ЭС, у 53 (69,7%) регистрировали другие типы приступов. В результате лечения все приступы были купированы у 48 (36,4%) детей. Чаще все приступы были купированы у детей 3-й группы в сравнении с 1-й и 2-й ($p < 0,05$) (рис. 6).

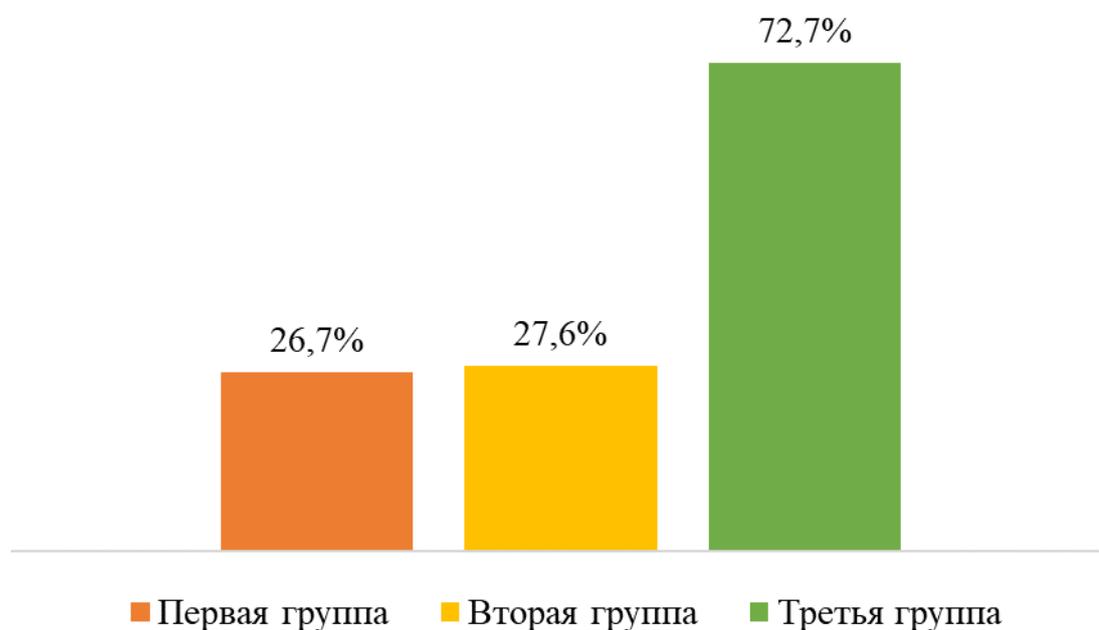


Рис. 6. Частота купирования приступов в зависимости от этиологии.

При проведении терапии у 66 (50,0%) детей отмечены значимые побочные эффекты, которые привели к отмене препарата или прекращению его титрации.

Впоследствии среди 48 пациентов, достигших клинической ремиссии, отменить АЭП удалось только у 13 (27,1%). Монотерапию продолжают получать 12 (25,0%) детей, комбинацию из 2 препаратов – 20 (41,7%), комбинацию из 3 препаратов – 1 (2,1%), комбинацию из 4 препаратов – 1 (2,1%) пациент. Кетогенную диету в сочетании с противосудорожной терапией получает 1 (2,1%) пациент.

При оценке эффективности терапии наибольшая частота достижения ремиссии по ЭС и другим типам приступов отмечена у пациентов 3-й группы. При этом в группе с неизвестной этиологией наиболее редко наблюдали побочные эффекты терапии (таблица 4).

Таблица 4

Исходы терапии в зависимости от этиологии

	Число детей (в %)			
	Всего (n=132)	Первая группа (n= 60)	Вторая группа (n= 39)	Третья группа (n= 33)
Купирование эпилептических спазмов	57,6	46,7**	48,9	87,9*
Купирование всех типов приступов	36,4	26,7**	20,5**	72,7*
Побочные эффекты	50,0	50,0	59,0	39,4

*Положительное влияние на частоту признака, $p < 0,05$;

** Отрицательное влияние на частоту признака, $p < 0,05$.

В процессе лечения у 45 (34,1%) детей произошла трансформация в фокальную эпилепсию, у 55 (41,7%) – в мультифокальную, у 8 (6,1%) – в когнитивную эпилептиформную дезинтеграцию, у 7 (5,3%) – в синдром Леннокса-Гасто. Трансформацию в фокальную и мультифокальную эпилепсию чаще наблюдали при структурной форме, а в синдром Леннокса-Гасто и когнитивную эпилептиформную дезинтеграцию – в группе с неизвестной этиологией (таблица 5).

Таблица 5

Трансформация синдрома Веста

	Число детей (в %)			
	Всего (n=132)	Первая группа (n= 60)	Вторая группа (n= 39)	Третья группа (n= 33)
Фокальная эпилепсия	34,1	36,7	33,3	30,3
Мультифокальная эпилепсия	41,7	53,3*	46,2	15,2**
Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция	6,1	3,3	5,1	12,1
Синдром Леннокса-Гасто	5,3	1,7	5,1	12,1

*Положительное влияние на частоту признака, $p < 0,05$;

** Отрицательное влияние на частоту признака, $p < 0,05$.

Период персистирования спазмов от начала до купирования варьировал от 2 недель до 8 лет 10 месяцев (в среднем 1 год 1 мес +/- 1 год 8 мес). Время персистирования всех приступов колебалось от 2 недель до 10 лет 7 месяцев (в среднем 2 года +/- 2 года 8 мес).

Очаговую патологию выявили у 93 (70,5%) детей. В 1-й группе очаговую

патологию регистрировали в 57 (95,0%) случаях, во 2-й группе – в 28 (71,8%), в 3-й группе – в 8 (24,2%) случаях (таблица 6).

Таблица 6

Характеристика очагового неврологического дефицита в исходе синдрома Веста

		Число детей (в %)			
		Первая группа (n= 60)	Вторая группа (n= 39)	Третья группа (n= 33)	
Отсутствие неврологического дефицита		5,0**	28,2	75,8*	
Неврологический дефицит	Всего	95,0*	71,8	24,2**	
	Выраженная очаговая патология	Всего	70,0*	46,2	6,1**
		Спастический тетрапарез	56,7*	15,4**	0**
		Смешанный тетрапарез	13,3	30,8*	6,1
	Одностороннее поражение	16,7*	10,3	0**	
	Очаговая микросимптоматика	8,3	15,4	18,2	

*Положительное влияние на частоту признака, $p < 0,05$;

** Отрицательное влияние на частоту признака, $p < 0,05$.

Компенсированное моторное развитие отмечено у 47,0% (62 из 132) детей. При этом дети 1-й группы достигли компенсации стато-моторного развития в 13 (21,7%) случаях, 2-й группы – в 18 (46,2%), 3-й группы – в 31 (94,0%) случае (таблица 7).

Таблица 7

Характеристика стато-моторного развития в исходе синдрома Веста

		Число детей (в %)		
		Первая группа (n= 60)	Вторая группа (n= 39)	Третья группа (n= 33)
Норма		21,7**	46,2	94,0*
Нарушение статомоторного развития	Всего	78,3*	53,8	6,1**
	Задержка	15,0	12,8	0**
	Выраженное отставание	63,3*	41,0	6,1**

*Положительное влияние на частоту признака, $p < 0,05$;

** Отрицательное влияние на частоту признака, $p < 0,05$.

Компенсированное нервно-психическое развитие отмечено у 13 (9,8%) пациентов. При этом у детей 3-й группы компенсации удалось достичь в 12 (36,4%) случаях, у детей 2-й группы – в одном (2,6%) – у ребенка с туберозным

склерозом, которого наблюдали с возраста 2 мес. В 1-й группе случаев компенсации нервно-психического развития не отмечено. Расстройства аутистического спектра (РАС) выявлены у 35 (26,5%) детей (таблица 8).

Таблица 8.

Характеристика нервно-психического развития в исходе синдрома Веста

		Число детей (в %)		
		Первая группа (n= 60)	Вторая группа (n= 39)	Третья группа (n= 33)
Компенсированное		0**	2,6	36,4*
Нарушение нервно- психического развития	Всего	100*	97,4	63,6**
	Легкая задержка	8,3	10,3	33,3*
	Отставание	23,3	28,2	21,2
	Выраженное отставание	68,3*	59,0	9,1**
РАС		11,7**	46,2*	30,3
Умственная отсталость		93,3*	94,9*	54,5**

* Положительное влияние на частоту признака, $p < 0,05$;

** Отрицательное влияние на частоту признака, $p < 0,05$.

Компенсированное речевое развитие суммарно констатировали у 6,8%. Все дети с полностью компенсированным речевым развитием принадлежали к группе с неустановленной этиологией (таблица 9).

Таблица 9

Характеристика речевого развития в исходе синдрома Веста

		Число детей (в %)		
		Первая группа (n= 60)	Вторая группа (n= 39)	Третья группа (n= 33)
Компенсированное		0**	0	27,3*
Речь слоговая		15,0	7,7	6,1
Речь словарная (словарный запас ограничен)		10,0	12,8	15,2
Речь фразовая (фразы короткие, словарный запас ограничен)		5,0	0	9,1
Речь предложениями (словарный запас ограничен)		0**	5,1	27,3*
Речи нет		70,0*	74,4*	15,2**

* Положительное влияние на частоту признака, $p < 0,05$;

** Отрицательное влияние на частоту признака, $p < 0,05$.

При сравнении трех исследуемых групп выявили отличия в компенсации нервно-психического и речевого развития, частоте появления аутичных черт и

регистрации очаговой неврологической патологии. Компенсированное нервно-психическое, речевое и стато-моторное развитие, а также отсутствие очаговой патологии в неврологическом статусе констатировали только у 9 детей (6,8%), при этом лишь у 7 из них (5,3%) были купированы все типы приступов. Все эти пациенты принадлежали к 3-й группе. Таким образом, компенсированное стато-моторное и психоречевое развитие зарегистрировали у 9 (27,3%) детей 3-й группы, причем у 7 (21,2%) из них были купированы все приступы. У детей других групп таких результатов не получено.

У детей, достигших ремиссии по всем видам приступов чаще было компенсировано моторное и психоречевое развитие, чем у детей без ремиссии (различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$). Дети, у которых были купированы только эпилептические спазмы, также имели лучшие показатели стато-моторного и психоречевого развития в сравнении с пациентами, не достигшими ремиссии (таблица 10).

Таблица 10

Частота двигательных и когнитивных нарушений в зависимости от достижения ремиссии и купирования эпилептических спазмов

	Число детей (в %)			
	Купирование эпилептических спазмов (n=76)	Отсутствие купирования спазмов (n=56)	Купирование всех видов приступов (n=48)	Отсутствие ремиссии (n=84)
РАС	26,3	26,8	22,9	28,5
Синдром Леннокса-Гасто	2,6	8,9	2,1	7,1
Умственная отсталость	75,0	96,4*	64,6	95,2*
Отсутствие речи	38,2	83,9*	25,0	76,2*
Компенсированное речевое развитие	11,8 *	0	14,6*	2,4
Компенсированное нервно-психическое развитие	15,8*	1,8	20,8*	3,8
Компенсированное моторное развитие	69,7*	16,1	75,0*	31,0
Отсутствие очаговой патологии в неврологическом статусе	42,1*	12,5	47,9*	19,0

*Признаки взаимосвязаны ($p < 0,05$)

При анализе полученных данных удалось установить, что особенности акушерского анамнеза, развитие ребенка до появления спазмов, характеристика

спазмов, изменения на ЭЭГ и сроки терапии могут служить прогностическими факторами исхода СВ (таблица 11).

Таблица 11

Предикторы купирования спазмов у детей с синдромом Веста

		Купирование эпилептических спазмов (n=76)	
		Наличие признака	Отсутствие признака
Неонатальные судороги		18,4	81,6*
Наличие эпилептиформной активности на ЭЭГ до спазмов		9,2	90,8*
Нормальное нервно-психическое развития до дебюта спазмов		51,3*	48,7
Наличие очаговой патологии до спазмов		31,6	68,4*
Асимметричные спазмы		35,5	64,5*
Изменения ЭЭГ в динамике	Гипсаритмия	3,9	96,1*
	Региональная ЭА	53,9 *	46,1
	Диффузная ЭА	9,2	90,8*
	Билатерально-синхронная ЭА	27,6	72,4*
Отсутствие ЭА в динамике		30,3*	69,7
ДЭПД на ЭЭГ в динамике		9,2*	91,8
Время персистирования гипсаритмии	<4 недель	31,6*	68,4
	>8 недель	30,3	69,7*
Патология зрения		32,9	67,1*
Патология слуха		1,3	98,7*
Изменения на МРТ	Диффузные	60,5*	39,5
Другие приступы кроме спазмов		69,7	30,3*
Другие приступы зарегистрированы во время спазмов		35,5	64,5*
Применение комбинированной терапии (2 и более АЭП)		63,2	36,8 *

*Признаки взаимосвязаны ($p < 0,05$).

Выявлено, что у детей с компенсированным нервно-психическим развитием в анамнезе отсутствовали указания на нарушенное нервно-психическое развитие и очаговую патологию до спазмов, патологию зрения и слуха, а при динамическом наблюдении купировались все типы приступов и отсутствовала эпилептическая активность на ЭЭГ (таблица 12).

Таблица 12

Достоверные предикторы компенсации стато-моторного, нервно-психического и психоречевого развития

		Компенсированное стато-моторное, нервно-психическое и речевое развития (n=8)	
		Наличие признака	Отсутствие признака
Нормальное НПР до спазмов		100*	0
Наличие очаговой патологии до спазмов		0*	100
Отсутствие ЭА в динамике		75,0*	25,0
Персистирование гипсаритмии	<4 недель	75,0*	25,0
	>8 недель	0*	100
Патология зрения		0*	100
Патология слуха		0*	100
Купирование всех приступов		75,0*	25,0
Применение комбинированной терапии (2 и более АЭП)		37,5*	62,5

*Признаки взаимосвязаны ($p < 0,05$)

У детей с аутичными чертами поведения реже были указания на преждевременные роды, низкую оценку по шкале Апгар, неонатальные судороги, чаще выявлялись диффузные изменения на МРТ и другие приступы кроме спазмов. Достоверных предикторов трансформации СВ в синдром Леннокса-Гасто в результате проведенного исследования выявлено не было.

Полученные нами предикторы исхода СВ можно разделить на условно модифицируемые и немодифицируемые. К условно модифицируемым предикторам следует относить: время персистирования гипсаритмии >8 недель, сохранение гипсаритмии или диффузной эпилептиформной и билатерально-синхронной эпилептиформной активности на ЭЭГ в динамике, комбинированную терапию из ≥ 2 АЭП в исходе заболевания. К немодифицируемым: структурную и генетическую форму заболевания, неонатальные судороги, наличие эпилептиформной активности на ЭЭГ до развития спазмов, нарушение нервно-психического развития до спазмов, наличие очаговой неврологической патологии до развития спазмов, асимметричный характер ЭС, патология зрения и слуха, наличие других приступов кроме спазмов.

Выводы

1. У детей с неизвестной этиологией синдрома Веста в сравнении с пациентами со структурной и генетической формой заболевания реже регистрируется очаговый неврологический дефицит (24,2% против 95,0% и 71,8% соответственно, различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$), чаще компенсировано стато-моторное развитие (94,0% против 21,7% и 46,2% соответственно, различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$) и реже регистрируется умственная отсталость (54,5% против 93,3% и 94,9%, различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$).

2. Значимыми предикторами неблагоприятного исхода синдрома Веста можно считать: неонатальные судороги ($p < 0,05$), наличие эпилептиформной активности на ЭЭГ до развития спазмов ($p < 0,05$), нарушение нервно-психического развития до спазмов ($p < 0,05$), наличие очаговой неврологической патологии до развития спазмов ($p < 0,05$), асимметричный характер эпилептических спазмов ($p < 0,05$), сохранение гипсаритмии ($p < 0,05$) или диффузной эпилептиформной активности ($p < 0,01$) на ЭЭГ в динамике, патологию зрения ($p < 0,01$) и слуха ($p < 0,05$), наличие других приступов кроме спазмов ($p < 0,01$), комбинированную терапию из 2 и более АЭП в исходе заболевания ($p < 0,05$).

3. Достижение ремиссии и изолированное купирование спазмов повышает вероятность компенсации стато-моторного (75,0% против 31,0%, $p < 0,001$ и 69,7% против 16,1%, $p < 0,001$ соответственно), нервно-психического (20,8% против 3,8%, $p < 0,01$ и 15,8% против 1,8%, $p < 0,01$ соответственно) и речевого развития (14,6% против 2,4%, $p < 0,01$ и 11,8% против 0%, $p < 0,01$ соответственно), однако значимо не влияет на частоту возникновения расстройств аутистического спектра (22,9% против 28,5%, $p > 0,05$ и 26,3% против 26,8%, $p > 0,05$ соответственно) и синдрома Леннокса-Гасто (2,1% против 7,1%, $p > 0,05$ и 2,6% против 8,9%, $p > 0,05$ соответственно).

4. Время персистирования гипсаритмии менее 4 недель коррелирует с купированием эпилептических спазмов ($p < 0,001$) и компенсированным нервно-психическим развитием при динамическом наблюдении ($p < 0,001$), в то время как ее продолжительность более 8 недель влияет на эти показатели негативно ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно).

5. Значимыми предикторами расстройств аутистического спектра являются своевременные роды ($p < 0,01$), оценка по шкале Апгар больше 6 баллов ($p < 0,001$), отсутствие неонатальных судорог ($p < 0,05$), очаговой патологии до дебюта эпилептических спазмов ($p < 0,001$), отсутствие асимметричных спазмов ($p < 0,05$), отсутствие патологии зрения ($p < 0,01$), отсутствие структурных изменений на МРТ головного мозга ($p < 0,05$), наличие других приступов кроме спазмов ($p < 0,05$), при этом не установлено влияние времени персистирования гипсаритмии на частоту

РАС ($p > 0,05$). РАС реже развиваются у детей со структурной формой заболевания в сравнении с генетической и формой с неизвестной этиологией (11,7% против 46,2% и 30,3% соответственно, $p < 0,05$).

6. Дексаметазон и синактен депо демонстрируют эффективность в отношении купирования спазмов и гипсаритмии: дексаметазон способствует купированию эпилептических спазмов у пациентов с неизвестной этиологией синдрома Веста (24,2%, $p < 0,05$) и гипсаритмии у детей со структурной этиологией заболевания (41,7%, $p < 0,05$), синактен депо оказывает значимое позитивное влияние на купирование эпилептических спазмов и гипсаритмии у детей с неизвестной этиологией заболевания (21,2%, $p < 0,01$ и 21,2%, $p < 0,05$ соответственно).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Гипсаритмия на ЭЭГ и эпилептические спазмы являются urgentным состоянием в детской неврологии, требующим немедленного назначения адекватной терапии в день установления диагноза синдрома Веста.

2. Выявление у детей немодифицируемых предикторов исхода синдрома Веста, таких как неонатальные судороги, нарушение нервно-психического развития или очаговая неврологическая патология, требует осуществления активного диспансерного наблюдения неврологом с выполнением ЭЭГ в 1, 3, 6 месяцев жизни.

3. Для купирования эпилептических спазмов и гипсаритмии у детей с неизвестной этиологией синдрома Веста предпочтительно назначение синактена депо. При структурной форме заболевания препаратом выбора является дексаметазон. При генетической форме заболевания предпочтений в выборе терапии в ходе работы выявлено не было.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Прыгунова Т. М. Прогностические факторы исхода синдрома Веста / Т. М. Прыгунова // VIII Балтийский конгресс по детской неврологии: сборник тезисов конгресса. - Санкт-Петербург, 2018. - С. 39.
2. Прыгунова Т. М. Синдром Веста: отдаленные исходы в зависимости от этиологии и лечения (обзор литературы) / Т. М. Прыгунова // **Русский журнал детской неврологии.** – 2018. -№13(4). -С. 53-63.
3. Прыгунова Т. М. Предикторы исхода синдрома Веста / Т. М. Прыгунова // XI Всероссийский съезд неврологов и IV конгресс Национальной ассоциации по борьбе с инсультом: материалы конгресса. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 635-636.
4. Прыгунова Т. М. Исходы синдрома Веста: обзор литературы и собственные данные / Т. М. Прыгунова // **Русский журнал детской неврологии.** – 2019. - №14 (4). – С. 8-16.
5. Прыгунова Т. М. Предикторы неблагоприятного исхода синдрома Веста / Т. М. Прыгунова, К. Ю. Мухин, Е. А. Антипенко // **Аспирантский вестник Поволжья,** 2020. - №1-2. – С. 68-75.