

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации
Российская Противозпилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2017 Том 9 №2



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2017 Vol. 9 №2

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-35; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2017 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СИНДРОМЕ ВЕСТА

Охупкина Т.Г.¹, Горчханова З.К.², Шулякова И.В.², Ильина Е.С.²,
Мичурина Е.С.², Белоусова Е.Д.¹

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

² ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Резюме

Синдром Веста – эпилептический синдром, характеризующийся триадой симптомов: инфантильными спазмами, гипсаритмией на межприступной ЭЭГ, регрессом или задержкой психомоторного развития. Согласно современным представлениям, для постановки диагноза достаточно наличие двух из трех критериев. Частота встречаемости составляет 1 на 2000 новорожденных. Статья представляет собой обзор современных представлений об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и лечении синдрома Веста. Отдельный раздел статьи иллюстрирует сложности трактовки приступной и межприступной энцефалограммы при инфантильных спазмах. В настоящее время, кроме классической гипсаритмии, описывается пять вариантов модифицированной гипсаритмии: синхронизированный вариант, асимметричный вариант, с устойчивым фокусом спайков или острых волн, с эпизодами уплощения ритмики, с высокоамплитудной асинхронной медленной активностью. Лечение, вне зависимости от этиологии, рекомендовано начинать с гормональной терапии, при отсутствии эффекта препаратом выбора является вигабатрин; обсуждается тактика его применения.

Ключевые слова

Эпилепсия, синдром Веста, инфантильные спазмы, приступная ЭЭГ, межприступная ЭЭГ, модифицированная гипсаритмия, лечение.

Статья поступила: 14.04.2017 г.; в доработанном виде: 30.05.2017 г.; принята к печати: 22.06.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Охупкина Т.Г., Горчханова З.К., Шулякова И.В., Ильина Е.С., Мичурина Е.С., Белоусова Е.Д. Современные представления о синдроме Веста. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (2): 74-90. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.2.074-090.

WEST SYNDROME REVISITED

Okhupkina T. G.¹, Gorchanova Z. K.², Shulyakova I. V.², Ilyina E. S.², Michurina E. S.², Belousova E. D.¹

¹ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Health Ministry of Russian Federation, Moscow

² Russian Children's Clinical Hospital, Health Ministry of Russian Federation, Moscow

Summary

West syndrome is an epileptic syndrome, characterized by a triad of symptoms: infantile spasms, hypsarrhythmia on interictal EEG, and a regression or delay of psycho-motoric development. According to the current concept, two of these three criteria suffice for the diagnosis. The incidence of this syndrome is 1 per 2000 newborns. This article reviews recent publications on the etiology, pathogenesis, clinical course, diagnosis, and treatment options in West syndrome. The text is supplemented with illustrations of ictal EEG at infantile spasms and variants of hypsarrhythmia. Today, in addition to classical hypsarrhythmia, five versions of modified hypsarrhythmia are proposed: synchronized version,

asymmetric version, version with stable focus of spikes or acute waves, version with rhythmic flattening episodes, version with high-amplitude and asynchronous slow activity. The hormonal therapy is recommended to begin the treatment; if not effective, vigabatrin is to be used as the second choice medication.

Key words

Epilepsy, West syndrome, infantile spasms, ictal EEG, interictal EEG, modified hypsarrhythmia, treatment.

Received: 14.04.2017; **in the revised form:** 30.05.2017; **accepted:** 22.06.2017.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests and no need for financial disclosure regarding this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Okhapkina T.G., Gorchanova Z.K., Shulyakova I.V., Ilyina E.S., Michurina E.S., Belousova E.D. West syndrome revisited. *Epilepsy and paroxysmal conditions. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya]*. 2017; 9 (2): 74-90 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.2.074-090.

Corresponding author

Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997.
E-mail address: stranger.2688@mail.ru (Okhapkina T.G.).

Синдром Веста – эпилептический синдром, характеризующийся триадой симптомов: инфантильными спазмами, гипсаритмией на межприступной ЭЭГ, регрессом или задержкой психомоторного развития. Согласно современным представлениям, для постановки диагноза достаточно наличие двух из трех критериев. Синдром Веста рассматривается как одна из форм эпилептических энцефалопатий и является самой частой ее формой. Однако в общей детской популяции он встречается достаточно редко: 1 на 2000 новорожденных [1]. Эпилептические спазмы – эпилептические приступы с внезапным сгибанием, разгибанием или смешанного сгибательно-разгибательного типа, вовлекающие преимущественно проксимальную и туловищную мускулатуру, которые обычно длительнее миоклонических, но короче тонических приступов и длятся около 1 сек. [2]. Инфантильными спазмами (ИС) называются эпилептические спазмы, возникающие в возрасте до 1 года [3]. «Классическая» гипсаритмия – эпилептиформный паттерн, характеризующийся нерегулярной продолженной высокоамплитудной медленноволновой иктивностью (1-3 Гц), амплитудой более 300 мкВ в сочетании с мультирегиональными и диффузными комплексами пиковолна, острая-медленная волна [4,5]. Существуют неклассические варианты гипсаритмии, которые называются «модифицированной» гипсаритмией (обсуждаются ниже).

Терминология

По данным ILAE, классическая триада синдрома Веста встречается крайне редко. В связи с ранней диагностикой и лечением классическая гипсаритмия практически не встречается, в настоящее время у детей чаще фиксируется модифицированная гипсаритмия или мультирегиональная активность, которая

считается предгипсаритмическим состоянием. Также имеются определенные сложности с определением регресса у изначально имеющего задержку развития ребенка с ранним дебютом спазмов. С учетом вышеперечисленного при описании синдрома в настоящее время рекомендуется применять термин «инфантильные спазмы», используя название «синдром Веста» только в редких случаях [6,7]. Тем не менее в данном обзоре мы продолжаем применять исторический термин «синдром Веста».

Этиология

Синдром Веста развивается как у изначально здоровых детей, так и у детей с тяжелой органической патологией головного мозга, он может эволюционировать из синдрома Отахара, и в настоящее время найдена общая для синдромов мутация GABRA1, объясняющая данную трансформацию [2,8]. Насчитывается более 200 самых разных заболеваний, сопровождающихся синдромом Веста. Причиной могут быть пороки развития головного мозга, хромосомные аномалии, нейрокожные синдромы, внутриутробные инфекции и врожденные дефекты метаболизма; гипоксически-ишемические энцефалопатии новорожденных, инфекции центральной нервной системы, опухоли и инсульты [9]. Около 30-40% всех ИС являются генетически детерминированными – это касается и врожденных дефектов метаболизма, и хромосомных aberrаций, и пороков развития. Большое место в их развитии отводится моногенным генетическим мутациям. На настоящее время развитие ИС наиболее часто связывают с наличием мутаций в следующих генах: ARX, CDKL5, KCNQ2, FOXP1, GRIN1, GRIN2A, MAGI2, MEF2C, SLC25A22, SPTAN1, STXBP1. Основная характеристика генов приведена в **таблице 1**.

Мутация	Локализация	Белок	Биохимические процессы	Функция	Источник
ARX	Хр 21.3	Из группы гомеобластных белков	Процессы транскрипции в белковых молекулах	Регуляция процессов формирования органов и тканей	OMIM 300382
CDKL5	Хр 22	Циклин-зависимая киназа (серин-трионин киназа STK9)	Изменяет активность других белков	Регуляция формирования правильного морфологического строения нейронов	Dimassi S. (2016)
KCNQ2	20q13.33	Белки калиевых каналов	Работа калиевых каналов	Торможение нейрональной активности	Dimassi S. (2016)
STXBP1	9q34.11	Синактин-связывающий белок	Слияние синаптической везикулы с пресинаптической мембраной и высвобождение нейромедиатора в синаптическую щель	Регуляция нейрональной активности (активация, торможение в зависимости от медиатора)	Helbig I. (2015)
FOXG1	14q12	Гомеобоксный белок (forkhead box) G1	Фактор транскрипции	Формирование телэнцефалона	Bayramov A.V. (2016)
GRIN1	9q34.3	Гетеромерные белковые комплексы N-метил-D-аспаратат рецепторов, члены канала надсемейства рецепторов глутамата	Работа глутаматных рецепторов	Нейротрансмиттеры нервной системы	Johannes R. Lemke (2016)
GRIN2A	16p13.2	GluN2A (ранее известный как NR2A) компонент глутаматных рецепторов	Работа глутаматных рецепторов	Нейротрансмиттеры нервной системы	Alex R. (2012)
MAGI2	7q21.11	Гуанилатциклаза	Экзоцитоз, цилиогенез	Формирование цилий	Nelson G. R. (2015) OMIM 606382
MEF2C	5q14.3	MEF2 белок	Фактор транскрипции	Миогенез	OMIM: 600662
SLC25A22	11p15.5,	Митохондриальный носитель глутамата	Транспорт глутамата	Нейрональная активация/инактивация	OMIM: 609302
SPTAN1	9q34.11	Альфа-II-спектрин	Создание цитоскелета, репарация ДНК, регуляция клеточно-го цикла адгезии клеток, межклеточная коммуникация	Структурные клеточные аномалии	OMIM: 182810

Таблица 1. Гены, мутации в которых ответственны за развитие инфантильных спазмов.

Table 1. The genes, where mutations lead to infantile spasms.

Патогенез

Несмотря на давность описания синдрома (был описан в 1841 г.), точный механизм развития синдрома Веста до конца не ясен. На настоящий момент сформулирован целый ряд теорий:

1. *Повышение в крови кортикотропин-рилизинг гормона.* В пользу этой теории возникновения эпилептических спазмов говорит один из механизмов

антиэпилептического действия адренокортикотропного гормона (АКТГ). Согласно этой теории, АКТГ проникает в головной мозг и подавляет экспрессию кортикотропин-рилизинг гормона, вырабатываемого аденогипофизом. Этот механизм подтверждается исследованием, в котором мышам вводился кортикотропный гормон [10]. После введения отмечалось появление эпилептических спазмов.

Гипотеза патогенеза	Суть воздействия	Предполагаемый механизм развития	Развитие эпилептических спазмов	Гипсаритмия на ЭЭГ
Повышение в крови кортикотропина–релизинг гормона	Введение кортикотропина–релизинг гормона	Изменение уровня стероидных гормонов	+	–
Активизация глутаматных рецепторов	Введение агонистов глутаматных рецепторов	Гипервозбуждение нейронов	+ Задержка развития	+
Дессинхрония развития головного мозга	Введение блокаторов натриевых каналов	Торможение коры одного полушария головного мозга	+ Из «здорового» полушария головного мозга	+
Нарушение взаимодействия между корой головного мозга и подкорковыми структурами	Нейрональные повреждения, повреждения белого вещества головного мозга, ингибирование выработки серотонина в кишечнике	Нарушение корково-подкорковых взаимодействий	+ Выраженная задержка развития, черты аутизма	–
Активация ГАМК ₆ рецепторов у крыс с высокой активностью ГАМК-рецепторов	Введение агониста ГАМК-рецепторов	Активация кальциевых каналов	+	–
Активация ГАМК ₆ рецепторов у здоровых крыс	Введение агониста ГАМК-рецепторов	Активация кальциевых каналов	–	–

Таблица 2. Гипотезы патогенеза синдрома Веста.

Table 2. The proposed mechanisms of West syndrome.

2. *Активизация глутаматных рецепторов.* В эксперименте на животных после введения агонистов глутаматных рецепторов возникали инфантильные спазмы и развивалась гипсаритмия. Хорошо известно, что именно глутамат оказывает на нейроны возбуждающее действие [11].

3. *Дессинхрония развития головного мозга.* Существует мнение о том, что в основе эпилептических спазмов лежит асинхронное развитие коры головного мозга. При искусственном торможении развития коры головного мозга одного полушария у мышей развивались эпилептические спазмы. На ЭЭГ фиксировались полиспайки, затем модифицированная гипсаритмия. Однако дальнейший анализ показал, что эпилептическая активность исходила из «здорового» полушария. Причина данного феномена до конца не ясна – возможно, имеет место гиперактивация здорового полушария головного мозга в ответ на торможение пораженного полушария [12].

4. *Нарушение взаимодействия между корой головного мозга и подкорковыми структурами.* В эксперименте при искусственных нарушениях корково-подкорковых взаимодействий возникали эпилептические спазмы. На ЭЭГ возникала неспецифическая эпилептиформная активность. Также отмечалась значительная задержка развития, появление аутистического поведения [13].

5. *Активация ГАМК₆-рецепторов.* У крыс с изначально высокой активностью ГАМК₆-рецепторов (страдающих синдромом Дауна) при проведении ЭЭГ были зафиксированы полиспайк-волновые разряды. После введения агониста ГАМК-рецепторов появлялись эпилептические спазмы. При введении здоровым крысам агониста ГАМК-рецепторов появлялись спайк-волновые разряды без судорог. Спазмы купировались введением АКТГ, вальпроевой кислотой, вигабатрином [13].

Коротко все гипотезы отображены в **таблице 2**.

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

Клинические проявления

Ранее считалось, что период развития синдрома Веста приходится на первые 12 мес. жизни. Однако на данный момент часть экспертов расширяет возрастную предель развития синдрома Веста до 2 лет жизни ребенка [14]. Наиболее частый возраст манифестации – 3-4 мес. В редких случаях эпилептические спазмы могут возникать во взрослом возрасте [15].

Исторически было принято относить синдром Веста к генерализованным формам эпилепсии [16]. В настоящее время ILAE выделяет эпилептические спазмы

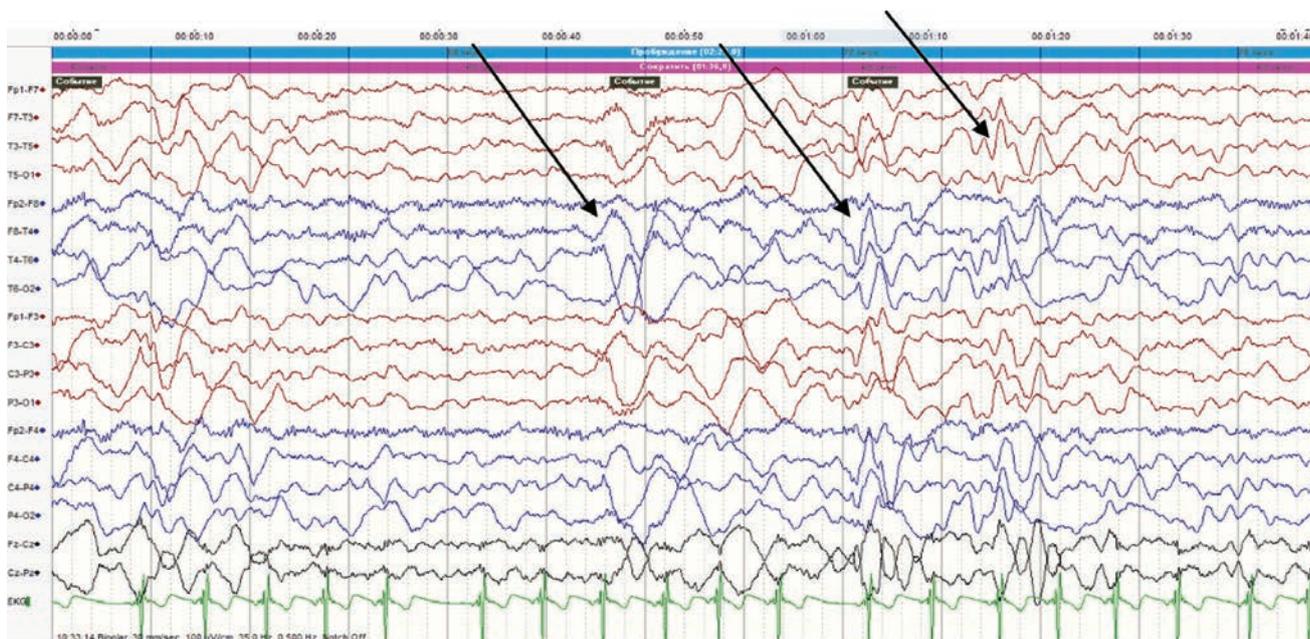


Рисунок 1. Паттерны эпилептического спазма: вспышка медленноволновой активности (серия спазмов).

Figure 1. Patterns of epileptic spasm: a burst of slow wave activity (a series of spasms).

как особый тип приступов, их разделяют на фокальные, генерализованные и эпилептические спазмы с неизвестным началом [17]. Инфантильные спазмы обычно проявляются симметричными, реже ассиметричными, билатеральными, короткими и внезапными сокращениями аксиальных мышечных групп [18]. Семиотика приступов зависит от того, какая группа мышц преимущественно вовлечена в процесс – флексорная или экстензорная. Также бывают смешанные флексорно-экстензорные варианты. Чаще всего встречаются смешанные ИС, после них следуют флексорные; экстензорные спазмы наблюдаются реже. Установлено, что тип ИС (какими бы они не были) не зависит от этиологии и не сказывается на прогнозе заболевания. В то же время имеет значение, симметричны спазмы или нет, поскольку асимметричность может свидетельствовать о фокальном поражении коры головного мозга. ИС могут варьировать от распространенных сокращений всех мышц (сгибателей или разгибателей) до сокращений отдельных мышц шеи или прямой мышцы живота. Возможно ограничение процесса короткими вертикальными подергиваниями глазных яблок или их движениями по типу нистагма. Асимметричные ИС проявляются латеральным отведением головы или глаз [18]. У детей, только начавших ходить, внезапные падения могут быть связаны с эпилептическими спазмами [19]. У большинства детей встречается больше, чем один вид спазмов, при этом наблюдаемый тип спазма зависит от исходного положения тела [2].

ИС имеют тенденцию возникать чаще сразу после пробуждения или при засыпании [20]. Для них характерна серийность, интервал между последовательными спазмами составляет менее 60 сек. Обычно интен-

сивность приступов в серии сначала постепенно возрастает, а затем убывает. Частота ИС варьирует от единичных до нескольких сотен в день [7]. Спазмы не являются фотосенситивными, зато могут вызываться тактильной стимуляцией или внезапными громкими звуками. За спазмами могут следовать периоды сниженной реактивности. Сразу после ИС часто отмечается плач, однако он не считается частью приступа.

Несмотря на то, что именно серии (кластеры) ИС являются отличительным признаком синдрома, могут встречаться и другие виды приступов – клонические, тонические или фокальные. Серия спазмов может начаться с тонического приступа, комбинация спазмов с фокальными судорогами может также составлять отдельный вид приступов. В последнем случае это может быть признаком органической патологии головного мозга, причем необязательно с неблагоприятным прогнозом [21,22]. ИС могут приводить к внезапной остановке поведенческой активности, не сопровождаясь серией сокращений в мышцах туловища и конечностей [22]. Нарушения дыхания – часто встречающийся феномен, в отличие от изменений частоты сердечных сокращений.

Нервно-психические нарушения при синдроме Веста

При подготовке статьи мы столкнулись с тем фактом, что изменения психического и двигательного развития детей на ранних этапах синдрома Веста описываются в литературе весьма скудно. Большинство авторов ограничиваются общими терминами – «регресс развития», «задержка развития», «плато развития». Отсутствие подробных описаний, видимо, связано с большим разнообразием исходных вариантов

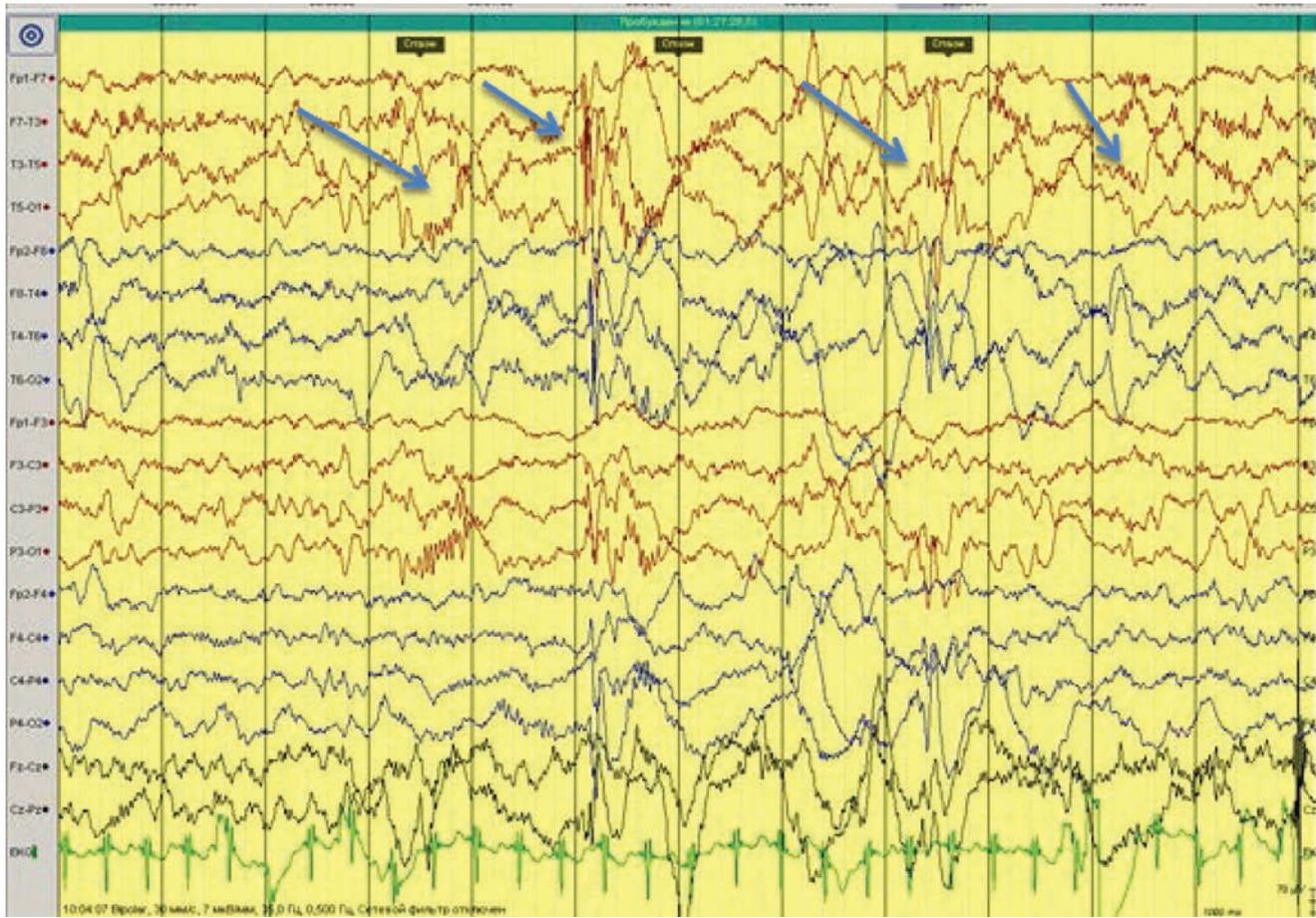


Рисунок 2. Паттерн спазма: пробеги быстрой активности – «fast activity» (серия спазмов).

Figure 2. Pattern of a spasm: runs of rapid activity – «fast activity» (series of spasms).

психомоторного развития до начала инфантильных спазмов. Хорошо известно, что они могут возникать на фоне нормального развития или изначально имеющейся его задержки [23]. После возникновения ИС наблюдается регресс развития у значительной части детей [23]. У оставшейся части нет четкого регресса, но затруднено приобретение новых навыков – утрачивается темп психомоторного развития и возникает своеобразное «плато» навыков. Интересен тот факт, что часто остановка или регресс развития начинаются до развития спазмов, хотя это замечают далеко не все родители. В своих работах Жан Айкарди описывает начало регресса до возникновения эпилептических спазмов в 68-85% случаев: «У младенцев на фоне полного благополучия наблюдается определенный регресс поведения. Они теряют интерес к окружающему до такой степени, что кажутся слепыми или глухими» [24]. Считается, что в первую очередь нарушаются зрительные функции – фиксация взгляда на предметах, прослеживание за ними, зрительное внимание [25]. Аналогично снижается и острота слуха, что определяется по данным вызванных слуховых потенциалов [26]. По всей видимости, тогда же появляются первые черты аутизма – ребенок может стать равнодушным по отношению к родителям, утратить с ними эмоцио-

нальный контакт, может исчезнуть комплекс оживления, в том числе улыбка, и прекратиться гуление. Затем возникает регресс в моторных навыках: дети перестают тянуться к игрушкам и брать их в руки, переворачиваться, держать голову [24]. Все авторы описывают чрезвычайную вариабельность степени психомоторного регресса при ИС, именно поэтому регресс/задержка развития не всегда считаются достоверным симптомом синдрома Веста.

Ограниченные размеры статьи не позволяют нам остановиться на всем спектре необходимых обследований при синдроме Веста, но нам представляется принципиально важным подробно рассмотреть вопросы электроэнцефалографической диагностики синдрома.

Электроэнцефалографическая диагностика

Приступная (иктальная) ЭЭГ. Классическими изменениями приступной ЭЭГ при ИС считается возникновение генерализованной медленноволновой активности большой амплитуды (рис. 1). За медленной волной может следовать, а может и не следовать уплощение активности. Несмотря на диффузный характер медленноволновой активности, она имеет амплитудный акцент в определенных отведениях в конкретных случаях.

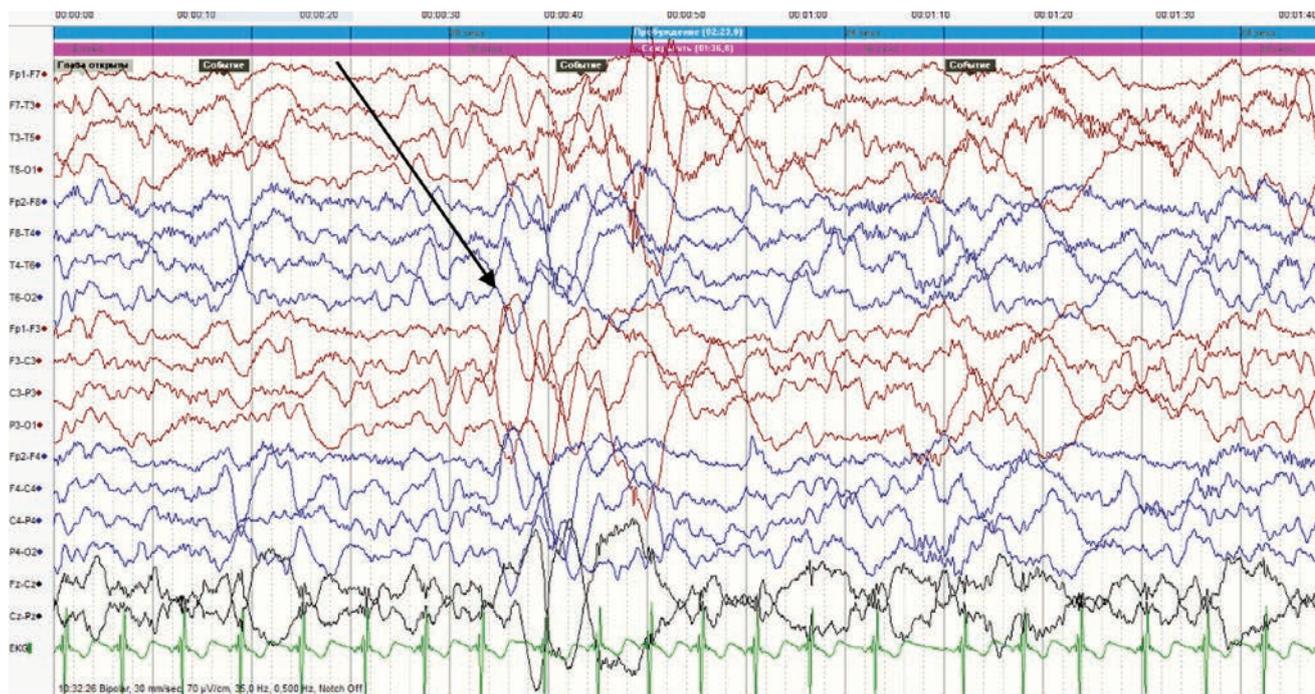


Рисунок 5. Паттерны спазма без двигательных артефактов у того же ребенка (см. рис. 4) в виде вспышки медленных волн.

Figure 5. Patterns of a spasm without motor artifacts in the same child (see Fig. 4): a burst of slow waves can be seen.

ритмия. В 1952 г. впервые данный нейрофизиологический паттерн описали F.A. Gibbs и E.L. Gibbs: «Это высокоамплитудные спайки и медленные волны. Спайки периодически варьируют и по локализации, и по продолжительности. В определенный момент они могут быть фокальными и сразу же, несколько секунд

спустя, приобретать мультифокальный характер. Изредка спайки генерализуются, однако никогда не выглядят как ритмично повторяющийся высокоорганизованный паттерн, который можно было бы спутать с разрядами при *petit mal*... Указанные нарушения практически постоянны во времени и в большинстве

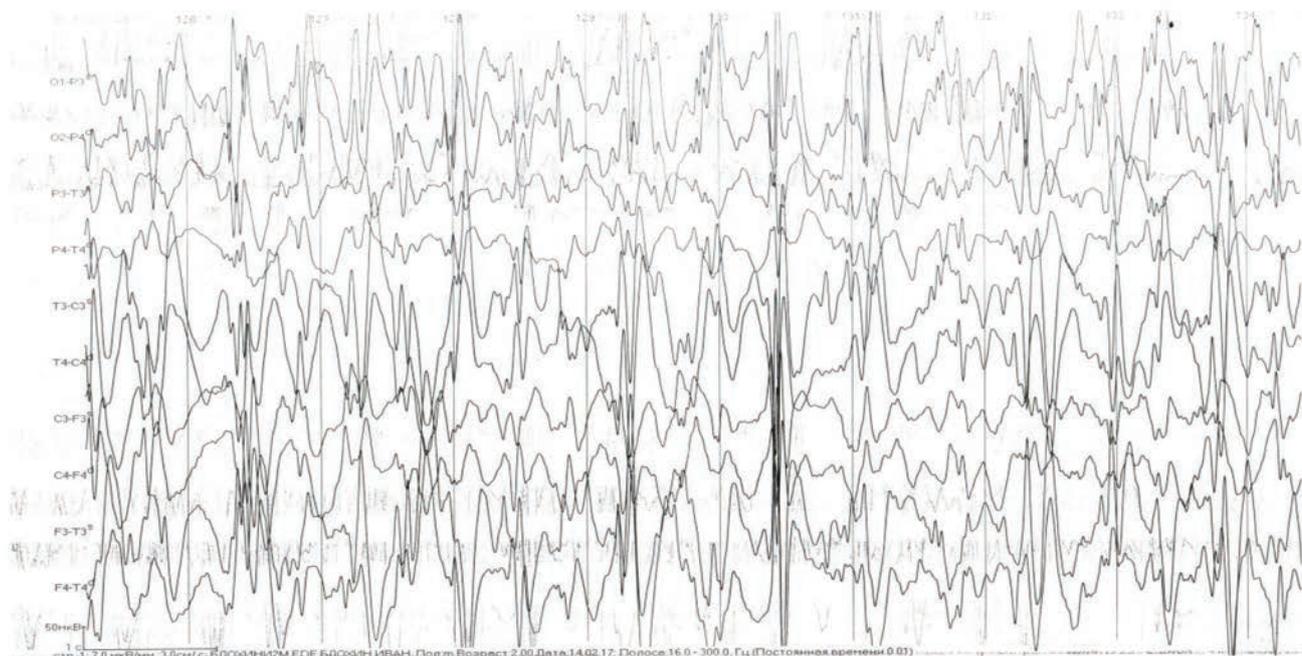


Рисунок 6. Классическая гипсаритмия (амплитуда 70 мкВ). Данная амплитуда затрудняет трактовку ЭЭГ. Целесообразно уменьшить амплитуду до 150-300 мкВ (см. рис. 6.1).

Figure 6. Classical hypsarrhythmia (amplitude 70 μV). Amplitude of that size makes it difficult to interpret the EEG. It is advisable to reduce the amplitude to 150-300 μV (see Fig. 6.1).



Рисунок 6.1. Тот же фрагмент (см. рис. 6), но амплитуда 200 мкВ. Четко видна мофрология эпиптиформной активности.

Figure 6.1. The same fragment (see Fig. 6), but the amplitude is changed to 200 μ V. The pattern of epileptiform activity is clearly seen.

случаев проявляются и в состоянии сна, и при бодрствовании». К понятию классической (типичной) гипсаритмии относится патологическая активность, носящая симметричный характер, без акцентуации, латерализации и регионального акцента. Классиче-

ская гипсаритмия, как правило, занимает 100% записи (рис. 6 и 6.1).

В 1964 г. Gastaut H. et al. ввели понятие атипичной (модифицированной) гипсаритмии [27]. Позднее Hrachovy R. A. et al. (1984) разработали наиболее пол-



Рисунок 7. Синхронизированный вариант модифицированной гипсаритмии – билатерально синхронные комплексы острая-медленная волна, острые волны и спайки у ребенка 7 мес.

Figure 7. Synchronized version of modified hypsarrhythmia - bilateral synchronous acute-slow wave, acute waves and spikes, in a 7-mo child.

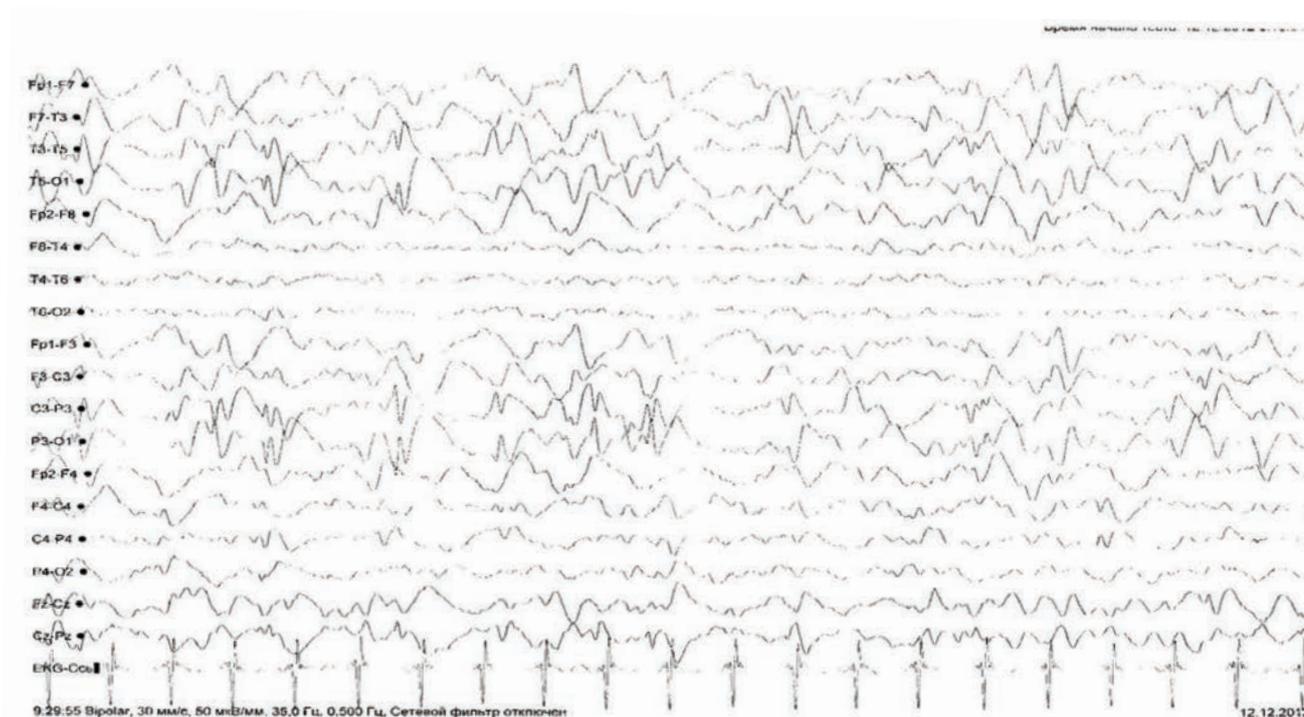


Рисунок 8. Ассиметричный вариант модифицированной гипсаритмии – эпилептиформная активность четко регистрируется в левой гемисфере.

Figure 8. Asymmetric version of modified hypsarrhythmia – epileptiform activity in the left hemisphere is well identified.

ную классификацию вариантов модифицированной гипсаритмии [28]:

1. Синхронизированная;
2. Ассиметричная;
3. С устойчивым фокусом спайков или острых волн;
4. С эпизодами уплощения ритмики;
5. С высокоамплитудной, асинхронной медленной активностью.

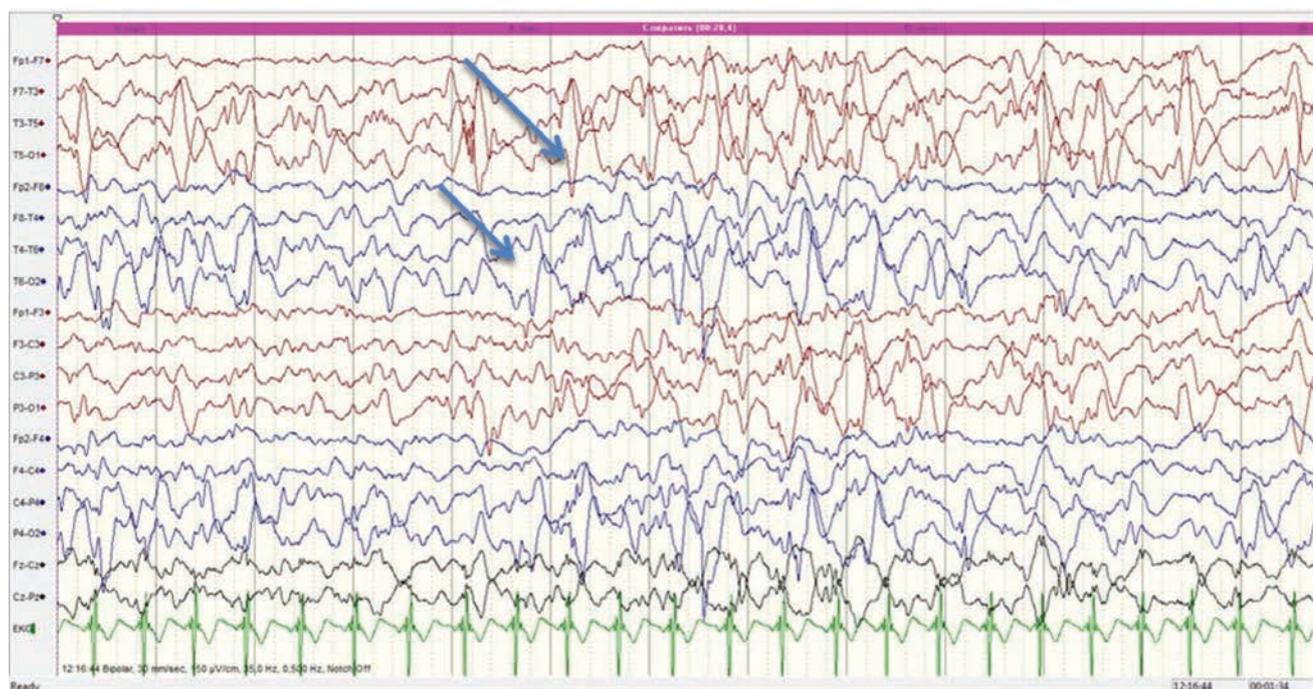


Рисунок 9. Вариант модифицированной гипсаритмии с устойчивым фокусом острых и медленных волн (задневисочнo-затылочная область справа и слева).

Figure 9. Modified hypsarrhythmia with a stable focus of acute and slow waves (the right & left posterior-occipital localization).

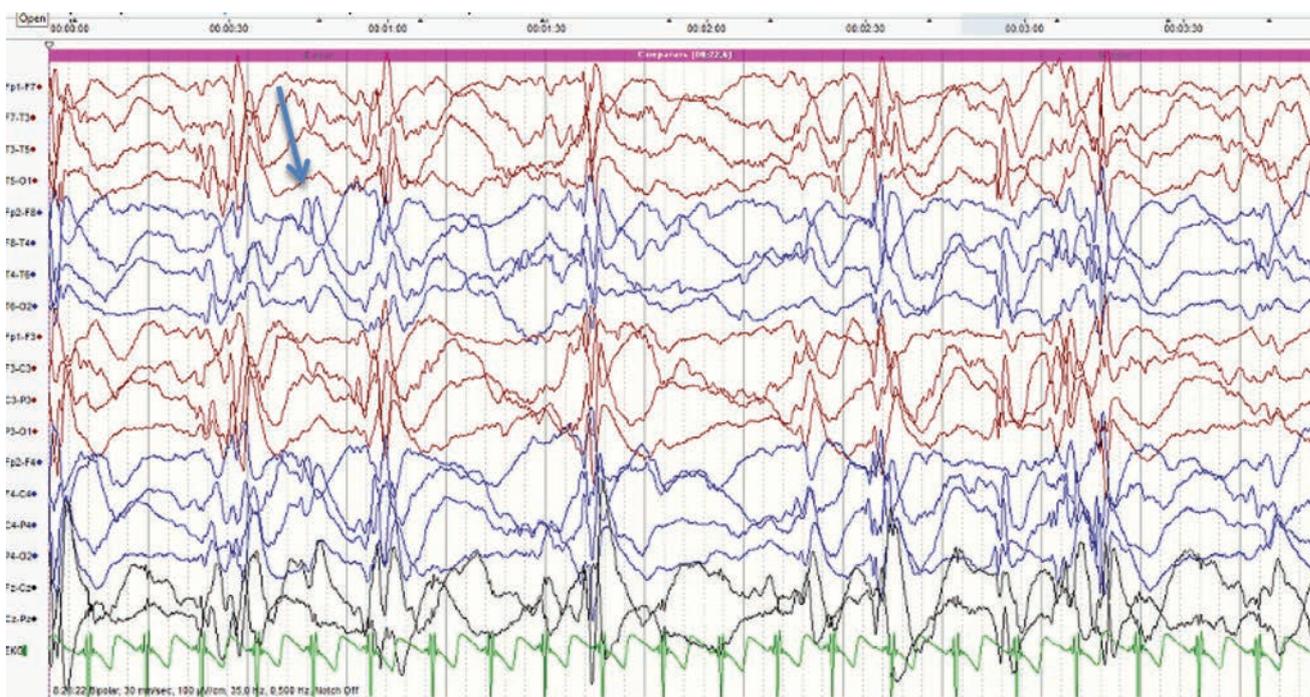


Рисунок 10. Вариант модифицированной гипсаритмии по типу «вспышки – подавления» – в отличие от синдрома Отахара интервалы между «вспышками» различные, иногда с включением слабо выраженных спайков и острых волн на фоне угнетения активности (они показаны стрелкой).

Figure 10. Modified hypsarrhythmia of the burst-suppression type – unlike Ohtahara syndrome, here the intervals between the “bursts” are not identical; sometimes they include low-amplitude spikes and acute waves on the background of suppressed activity (arrow).

Вариант гипсаритмии	Частота встречаемости, %	
	Айвазян С.О. (1999) [30]	Мухин К.Ю. (2011) [29]
Классическая	21,8	16,7
Модифицированная	78,2	72,9

Таблица 3. Частота классической и модифицированной гипсаритмии при синдроме Веста, по данным разных авторов.

Table 3. The incidence of classical and modified hypsarrhythmia in West syndrome (according to different sources).

1. Синхронизированный вариант гипсаритмии – доминирование синхронизированных медленных форм активности и билатерально-синхронных разрядов медленных пик-волновых комплексов с формированием диффузных и генерализованных разрядов, при этом не свойственно наличие регионального акцента или латерализации (рис. 7). Этот вариант более характерен для детей с криптогенной формой синдрома Веста.

2. Ассиметричная гипсаритмия характеризуется выраженной и устойчивой унилатеральной асимметрией амплитудных характеристик доминирующей медленноволновой активности и степени выраженности диффузных эпилептиформных изменений, то есть четким преобладанием эпилептиформных изменений в одном полушарии головного мозга (рис. 8). Наиболее характерна для симптоматических форм синдрома Веста.

3. Гипсаритмия с устойчивым фокусом спайков или острых волн характеризуется выраженным устойчивым преобладанием (как амплитудным, так и количественным) региональных спайков и комплексов острая-медленная волна (рис. 9). Этот тип гипсаритмии является основным вариантом «структурной гипсаритмии», то есть встречается при синдроме Веста, возникающем у детей со структурным поражением головного мозга.

4. Гипсаритмия с эпизодами уплощения ритмики или персистирования «супрессивно-взрывного» паттерна («supression-burst» pattern, от англ. – «вспышка-подавление»). Данный вариант характеризуется наличием в структуре изменений ЭЭГ по типу гипсаритмии периодов угнетения биоэлектрической активности длительностью 1-4 сек., чередующихся со вспышками медленных волн и пик-волновых комплексов (рис. 10). Данный вид

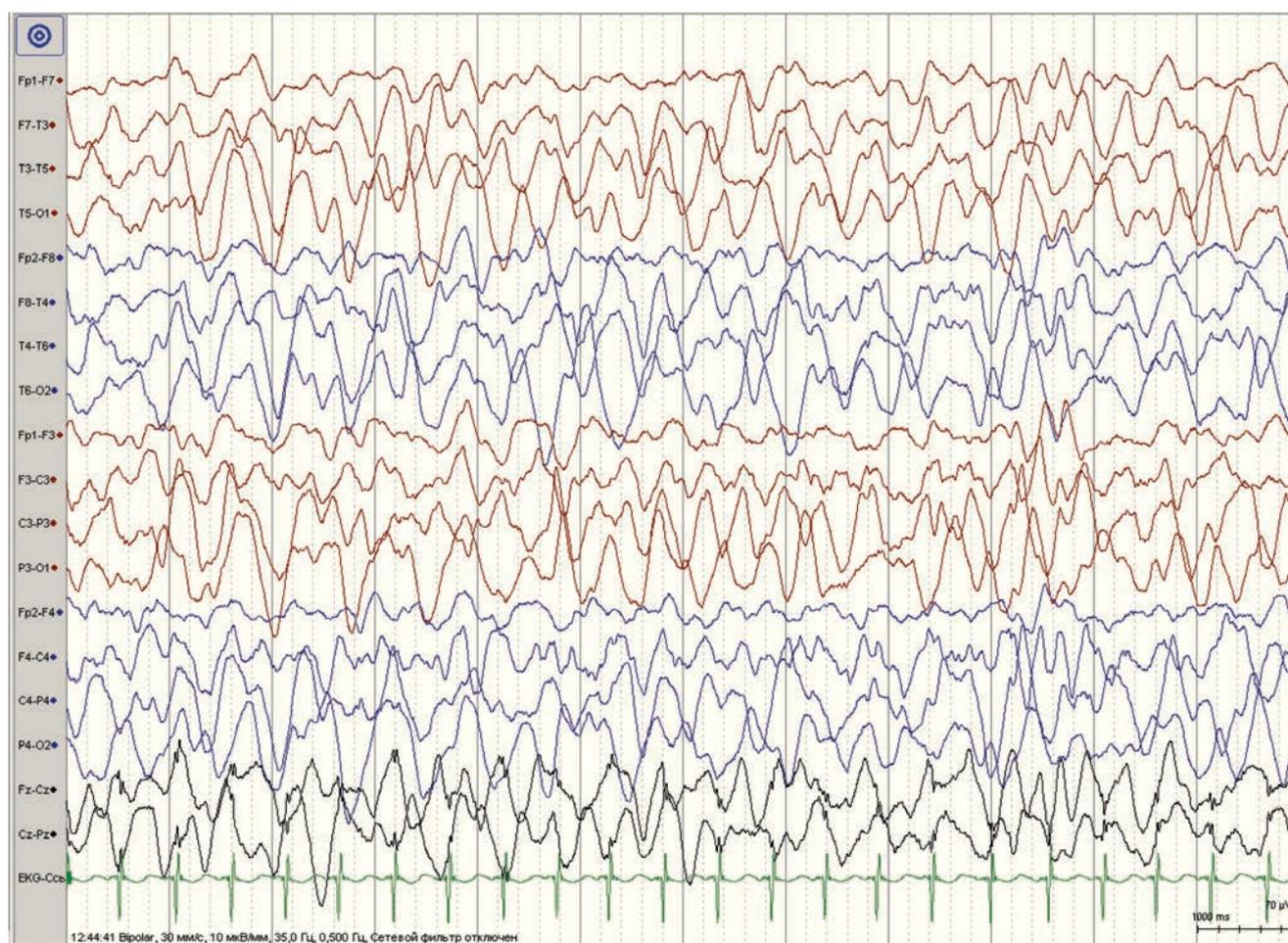


Рисунок 11. Медленноволновой вариант модифицированной гипсаритмии.

Figure 11. Slow-wave version of modified hypsarrhythmia.

Фаза	Регресс	ЭЭГ
«Безмолвная» фаза	–	Эпилептиформная активность <50% записи
Начало регресса	+	Мультирегиональная активность – 50-90% записи
Психическое ухудшение	++	Гипсаритмия

Таблица 4. Эволюция клинико-электроэнцефалографической картины.

Table 4. Evolution of the clinical symptoms and electroencephalographic data.

гипсаритмии более характерен для детей с синдромом Отахара в анамнезе и его трансформацией в синдром Веста, а также у детей с ранним дебютом (до 5 мес.). В динамике наблюдается постепенный регресс «супрессивно-взрывного» паттерна по мере завершения миелинизации подкорковых образований. Как правило, данный паттерн полностью исчезает к 1-му году жизни.

5. Модифицированная гипсаритмия с высокоамплитудной, асинхронной медленной активностью характеризуется диффузным замедлением биоэлектрической активности с повышением амплитуды медленных волн и наличием эпилептиформной активности регионально-го или диффузного характера (**рис. 11**).

Данные о частоте встречаемости классической и модифицированных формах гипсаритмии существенно изменились с течением времени (**табл. 3**). Классическая гипсаритмия в настоящее время встречается достаточно редко, чаще наблюдается один из вариантов модифицированной гипсаритмии.

По данным Pramote Laoprasert (2011), различные варианты модифицированной гипсаритмии встречаются со следующей частотой [31]:

- Синхронизированный вариант гипсаритмии – 35%;
- Асимметричный вариант – 12%;
- С устойчивым фокусом спайков или острых волн – 7%;

Побочный эффект	Частота, %
Инфекции верхних дыхательных путей	51
Повышенная утомляемость	40
Головная боль	33
Концентрическое сужение полей зрения	30
Сонливость	26
Вирусная инфекция	20
Нистагм	19
Диарея	16
Тошнота	16
Тремор	16
Ухудшение памяти	16
Помутнение зрения	16
Диплопия	16
Набор веса	14
Артралгия	10
Повышение аппетита	От 1 до 10
Рвота, боль в животе, запор, диспепсия, дискомфорт в желудке, зубная боль, вздутие живота, жажда	От 1 до 10

Таблица 5. Побочные эффекты вигабатрина [38].

Table 5. Side effects of vigabatrin [38].

- С эпизодами уплощения ритмики – 11%;
- С высокоамплитудной, асинхронной медленной активностью – 26%.

В настоящее время выделяют так называемую «предгипсаритмию», то есть изменения на ЭЭГ, которые часто в последствии трансформируются в гипсаритмию. Например, это относится к мультирегиональной активности на ЭЭГ [7]. В исследовании Philipri H. et al. (2008) при анализе 39 младенцев с симптоматическим синдромом Веста (средний возраст – 6 мес.) прослежена эволюция клинико-электроэнцефалографической картины. Авторами выделено три фазы развития синдрома Веста [32]:

1. *Безмолвная фаза.* Длится от нескольких недель до нескольких месяцев. Фаза проходит без клинических проявлений и характеризуется появлением на ЭЭГ фокальной или мультифокальной эпилептиформной активности, занимающей не более 50% записи.

2. *Начало психического ухудшения.* Длительность – 2-6 нед. Характеризуется началом регресса в психомоторном и речевом развитии, а также мультирегиональной эпилептиформной активностью на ЭЭГ, занимающей 50-90% записи.

3. *Психическое ухудшение.* Выраженный регресс психомоторного развития. На ЭЭГ – картина классической или модифицированной гипсаритмии [32].

Коротко эволюция ЭЭГ и развития ребенка представлена в **таблице 4**.

Не у всех детей «безмолвная фаза» трансформируется в синдром Веста. Авторы не оценивали процент трансформации, однако отмечали, что процент невелик. Среди детей, достигших второй фазы

(мультирегиональная активность на ЭЭГ), практически у всех она трансформировалась в синдром Веста. Обычно психический регресс (родители могут его не замечать) предшествует началу гипсаритмии на период от 3 до 6 нед. [32].

Лечение

Основная задача терапии при синдроме Веста – наиболее раннее прекращение спазмов и ликвидация гипсаритмии на ЭЭГ [24]. Есть только два препарата для лечения эпилептических спазмов, одобренных Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration – FDA) – это адренкортикотропный гормон (АКТГ) и вигабатрин [33]. Следует отметить, что вигабатрин в настоящее время не зарегистрирован в Российской Федерации. Ранее Европейский консенсус по лечению эпилепсии у детей предлагал первым использовать вигабатрин при инфантильных спазмах любой этиологии, а уже затем использовать адренкортикотропный гормон (АКТГ) [34]. В настоящий момент предпочтение отдается именно гормональной терапии, как стартовой, в силу ее большей эффективности [23]. Поскольку вопросам гормональной терапии посвящена отдельная статья, недавно нами опубликованная, мы в данном обзоре не останавливаемся ни на выборе препарата, ни на дозах, ни на вопросах продолжительности гормонального лечения [35]. Если гормональная терапия не эффективна в течение двух недель, препаратом выбора является вигабатрин (в РФ он не зарегистрирован). Он же является начальной терапией при синдроме Веста у больных туберозным склерозом [36]. По механизму действия вигабатрин является селек-

тивным необратимым ингибитором трансаминазы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), то есть приводит к увеличению содержания ГАМК – основного тормозного медиатора в головном мозге. Начальная доза препарата составляет 50 мг/кг/сут. с увеличением дозы на 50 мг/кг/сут. каждые 48 ч, максимально – до 200 мг/кг. Поддерживающая доза – 100-150 мг/кг/сут., разделенная на два приема [37]. Не существует единого мнения касательно длительности приема вигабатрина: ряд экспертов рекомендуют длительность приема несколько месяцев из-за боязни риска развития концентрического сужения полей зрения, в то время как другие подходят к данному вопросу менее жестко, и иногда препарат принимается длительно (годами), особенно при туберозном склерозе [36]. Побочные явления при приеме вигабатрина представлены в **таблице 5**.

Существует мнение о том, что концентрическое сужение полей зрения при приеме вигабатрина связано со снижением содержания таурина в головном мозге, однако в исследовании Spelbrink E.M. et al. уровень таурина оставался в пределах нормы [39]. Отмечается дозозависимый характер этого побочного эффекта [40]. В исследовании Origlieri C. et al. (2016) концентрическое сужение полей зрения отмечалось у детей, получавших вигабатрин в дозе 1500 г/сут. [41]. В литературе появились данные о токсическом действии вигабатрина на базальные ганглии, которое выявляется изменениями сигнала в них на МРТ головного мозга, что может объяснять неврологические и психические нарушения, возникающие при приеме препарата [42].

В проведенном многоцентровом рандомизированном исследовании, в котором приняли участие 102 больницы в Австралии, Германии, Новой Зеландии, Швейцарии и Великобритании, провели оценку эффективности одномоментного назначения вигабатрина и гормональной терапии. По данным исследования, одновременное назначение препаратов приводило к более быстрому эффекту [43]. Учитывая высокую стоимость и труднодоступность вигабатрина, по данным отечественной и иностранной литературы, предпринимаются попытки применения альтернативной антиэпилептической терапии синдрома Веста. В качестве альтернативных препаратов

применяют вальпроевую кислоту, топирамат, леветирacetам, зонисамид, кетогенную диету. Эффективность их применения, по разным источникам, колеблется от полной неэффективности до 40% прекращения приступов [44-46].

Одной из редких причин инфантильных спазмов является генетическая пиридоксина недостаточность. Для подтверждения диагноза проводится проба с введением 100 мг пиридоксина внутривенно. Немедленная нормализация ЭЭГ предполагает пиридоксин-зависимую эпилепсию. Лечение таких пациентов основано на пероральном приеме больших доз пиридоксина в течение жизни [47].

Прогноз

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении синдрома Веста, прогноз его остается весьма неблагоприятным. По данным Wilmshurst J.M. (2017), при оценке долгосрочного прогноза 150 детей с инфантильными спазмами получены следующие результаты: 22% умерли, 16% имеют нормальное развитие, у 34% отмечаются выраженные психомоторные нарушения. У 55% в дальнейшем развились другие типы приступов [23]. Такой прогноз связан с ранним началом, длительным временем существования спазмов и наличием задержки развития в начале эпилепсии. При неблагоприятном исходе возможна трансформация синдрома Веста в синдром Леннокса-Гасто [30]. Дети с «криптогенным» синдромом имели лучший прогноз [24]. В исследовании Altunel A. et al. (2015) наиболее благоприятный прогноз имели дети с дебютом спазмов позже 3 мес. и ранним началом терапии – менее 6 мес. от начала ИС. У пациентов с задержкой лечения более 11 мес. исследователи не отмечали позитивного эффекта в отношении развития детей, несмотря на прекращение ИС [49].

Таким образом, прогноз синдрома Веста зависит от этиологии заболевания, возраста дебюта спазмов и своевременности начала терапии. Авторам представляется, что в нашей стране существуют проблемы с ранней диагностикой и адекватной терапией (особенно гормональной) синдрома Веста. Одним из путей решения проблемы является разработка российских рекомендаций по диагностике и лечению этой тяжелой эпилептической энцефалопатии.

Литература:

1. Auvin S., Cilio M. R., Vezzani A. Current understanding and neurobiology of epileptic encephalopathies. DOI: 10.1016/j.nbd.2016.03.007.
2. Сайт Международной Лиги по борьбе с эпилепсией. Раздел EpilepsyDiagnosis.org. Подраздел West syndrome. <https://www.epilepsydiagnosis.org/seizure/epileptic-spasms-overview.html>. Дата обращения: 11.04.2017.
3. Мухин К. Ю., Миронов М. Б. Эпилептические спазмы. Русский журнал детской неврологии. 2014; 9 (4): 20-29. DOI:10.17650/2073-8803-2014-9-4-20-29.
4. Iype M., Puthuvathra Abdul Mohammed Kunju, Geetha Saradakutty, Devi Mohan, and Shahanaz Ahamed Mohammed Khan. The early electroclinical manifestations of infantile spasms: A video EEG study. Ann Indian Acad Neurol. 2016 Jan-Mar; 19 (1): 52-57.
5. Iype M., Kunju P. A., Saradakutty G., Mohan D., Khan S. A. The early electroclinical manifestations of infantile spasms: A video EEG study. Ann Indian Acad Neurol. 2016 Jan-Mar; 19 (1): 52-7. DOI: 10.4103/0972-2327.168627.
6. Howell K. B., Harvey A. S., Archer J. S. Epileptic encephalopathy: use and misuse of a clinically and conceptually important concept. Epilepsia. 2016; 57 (3): 343-7.
7. Pavone P., Striano P., Falsaperla R., Pavone L., Ruggieri M. Management of infantile spasms. Transl Pediatr. 2015 Oct; 4 (4): 260-70. DOI: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.09.01.
8. Koder H., Ohba C., Kato M., Maeda T., Araki K., Tajima D., Matsuo M., Hino-Fukuyo N., Kohashi K., Ishiyama A., Takeshita S., Motoi H., Kitamura T., Kikuchi A., Tsurusaki Y., Nakashima M., Miyake N., Sasaki M., Kure S.,

- Haginoya K., Saitsu H., Matsumoto N. De novo GABRA1 mutations in Ohtahara and West syndromes. *Epilepsia*. 2016 Apr; 57 (4): 566-73. DOI: 10.1111/epi.13344.
9. Taghdiri M. M., Nemati H. Infantile spasm: a review article. *Iran J Child Neurol*. 2014 Summer; 8 (3): 1-5.
 10. Munakata M., Togashi N., Sakamoto O., Haginoya K., Kobayashi Y., Onuma A., Iinuma K., Kure S. Reduction in glutamine/ glutamate levels in the cerebral cortex after adrenocorticotrophic hormone therapy in patients with west syndrome. *Tohoku J Exp Med*. 2014; 232 (4): 277-83.
 11. Feng S., Ma S., Jia C., Su Y., Yang S., Zhou K., Liu Y., Cheng J., Lu D., Fan L., Wang Y. Sonic hedgehog is a regulator of extracellular glutamate levels and epilepsy. *EMBO Rep*. 2016 May; 17 (5): 682-94. DOI: 10.15252/embr.201541569.
 12. Frost JD Jr¹, Hrachovy R.A. Pathogenesis of infantile spasms: a model based on developmental desynchronization. *J Clin Neurophysiol*. 2005 Jan-Feb; 22(1):25-36.
 13. Li-Rong Shao, Carl E Stafstrom. Pediatric epileptic encephalopathies. Pathophysiology and animal models. 2016; 5 (4): 2-12.
 14. Elaine C. Wirrell, Renee A., Shellhaas, Charuta Joshi, Cynthia Keator, Shilpi Kumar, Wendy G. How should children with West syndrome be efficiently and accurately investigated? Results from the National Infantile Spasms Consortium. Mitchell, and Pediatric Epilepsy Research Consortium (PERC). *Epilepsia*. 2015; 56 (4): 617-625. DOI: 10.1111/epi.12951.
 15. d'Orsi G., Demaio V., Minervini M. G. Adult epileptic spasms: a clinical and video-polygraphic study. *Epileptic Disord*. 2007 Sep; 9 (3): 276-83. Epub 2007 Sep 20.
 16. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G., et al. ILAE classification of the epilepsies. Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* (in press 2017).
 17. Fisher R. S., Cross J. H., French J. A., Higurashi N., Hirsch E., Jansen F. E., Lagae L., Moshé S. L., Peltola J., Roulet Perez E., Scheffer I. E., Zuberi S. M. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58(4): 522-530 doi: 10.1111/epi.13670
 18. Yilmaz S., Tekgul H., Serdaroglu G., Akcay A., Gokben S. Evaluation of ten prognostic factors affecting the outcome of West syndrome. *Acta Neurol Belg*. 2016 Dec; 116 (4): 519-527. Epub 2016 Feb 5.
 19. Xue J., Qian P., Li H., Yang H., Liu X., Zhang Y., Yang Z. Atonic elements combined or uncombined with epileptic spasms in infantile spasms. *Clin Neurophysiol*. 2017 Jan; 128 (1): 220-226. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.11.008. Epub 2016 Nov 20.
 20. Gurkas E., et al. Sleep-Wake Distribution and Circadian Patterns of Epileptic Seizures in Children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016 Apr 13; 20 (4): 549-554.
 21. Pavone P., Striano P., Falsaperla R., Pavone L., Ruggieri M. Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: what we know in 2013. *Brain Dev*. 2014 Oct; 36 (9): 739-51. doi: 10.1016/j.braindev.2013.10.008.
 22. Wilmshurst J. M., Roland C. Ibekwe and Finbar J. K. O'Callaghan. Epileptic spasms – 175 years on: Trying to teach an old dog new tricks. Sunday, January 1, 2017.
 23. Gul Mert G., Herguner M. O., Incecik F., Altunbasak S., Sahan D., Unal I. Risk factors affecting prognosis in infantile spasm. *Int J Neurosci*. 2017 Mar 29; 1-7. DOI: 10.1080/00207454.2017.1289379.
 24. Айкарди Жан. Заболевания нервной системы у детей. 2013; 2: 660-667.
 25. Teresa Rand' o, Adina Bancale, Giovanni Baranello, Margherita Bini, et al. Visual Function in Infants with West Syndrome: Correlation with EEG Patterns. *Epilepsia*. 2004; 45 (7): 781-786.
 26. Baranello G., Rando T., Bancale A., et al. Auditory attention at the onset of West syndrome: Correlation with EEG patterns and visual function *Brain & Development*. 2006; 28: 293-299.
 27. Gastaut H., Roger J., Soulayrol R., Salamon G., Regis H., Lob H. Infantile myoclonic encephalopathy with hypsarrhythmia (West's syndrome) and Bourneville's tuberous sclerosis. *J Neurol Sci*. 1965 Mar – Apr; 2(2):140-60.
 28. Hrachovy R. A., Frost JD Jr, Kellaway P. Hypsarrhythmia: variations on the theme. *Epilepsia*. 1984 Jun; 25(3):317-25.
 29. Мухин К. Ю., Петрухин А. С., Холин А. А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М Арт.Сервис.Лтд.; Санкт-Петербург; 2011 г. 680 стр
 30. Айвазян С. О. Эволюция припадков и ЭЭГ характеристик при ранних детских формах эпилепсии. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М. 1999.
 31. Pramote Laoprasert. Atlas of Pediatric EEG. 2011.
 32. Philippi H., Wohlrab G., Bettendorf U., Borusiak P., Kluger G., Strobl K., Bast T. Electroencephalographic evolution of hypsarrhythmia: toward an early treatment option. *Epilepsia*. 2008 Nov; 49 (11): 1859-64. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01715.x.
 33. Сайт ассоциации по детской неврологии. Раздел: Информация по инфантильным спазмам. <http://www.childneurologyfoundation.org/disorders/infantile-spasms>. Дата обращения: 11.04.2016.
 34. Wheless J. W., Clarke D. F., Arzimanoglou A., Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord*. 2007; 9: 353-412.
 35. Белоусова Е. Д., Шулякова И. В., Охалкина Т. Г. Гормональная терапия синдрома Веста. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 9-2. С. 61-66. DOI: 10.17116/jnevro20161169261-66
 36. Белоусова Е. Д., Дорофеева М. Ю., Охалкина Т. Г. Лечение эпилепсии при туберозном склерозе. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 2: 37-42.
 37. Moavero R., Marciano S., Graziola F., Curatolo P. Combined targeted treatment in early onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2016 Jan 13; 5: 13-6. DOI: 10.1016/j.ebcr.2015.12.001.
 38. Kayani S., Sirsi D. The safety and tolerability of newer antiepileptic drugs in children and adolescents. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2012 Mar 8; 4:51-63. doi: 10.4137/JCNSD.S509
 39. Spelbrink E. M., Mabud T. S., Reimer R., Porter B. E. Plasma taurine levels are not affected by vigabatrin in pediatric patients. *Epilepsia*. 2016 Aug; 57 (8): e168-72. DOI: 10.1111/epi.13447.
 40. Riikonen R., Rener-Primec Z., Carmant L., Dorofeeva M., Hollody K., Szabo I., Krajnc B. S., Wohlrab G., Sorri I. Does vigabatrin treatment for infantile spasms cause visual field defects? An international multicentre study. *Dev Med Child Neurol*. 2015 Jan; 57 (1): 60-7.
 41. Origlieri C., Geddie B., Karwoski B., Berl M. M., Elling N., McClintock W., Alexander J., Bazemore M., de Beaufort H., Hutcheson K., Miller M., Taylormoore J., Jaafar M. S., Madigan W. Optical coherence tomography to monitor vigabatrin toxicity in children. *J AAPOS*. 2016 Apr; 20 (2): 136-40. DOI: 10.1016/j.jaapos.2015.10.020.
 42. Fernandez-Garcia M. A., Garcia-Penas J. J., Gomez-Martin H., Perez-Sebastian I., Garcia-Esparza E., Sirvent-Cerda S. Reversible alterations in the neuroimages associated with vigabatrine treatment in infants with epileptic spasms. *Rev Neurol*. 2017 Feb 16; 64 (4): 169-174.
 43. O'Callaghan F. J., Edwards S. W., Alber F. D., Hancock E., Johnson A. L., Kennedy C. R., Likeman M., Lux A. L., Mackay M., Mallick A. A., Newton R. W., Nolan M., Pressler R., Rating D., Schmitt B., Verity C. M., Osborne J. P. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2017 Jan; 16 (1): 33-42. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30294-0. Epub 2016 Nov 10.
 44. Bachman D. S. Use of valproic acid in treatment of infantile spasms. *Arch Neurol*. 1982 Jan; 39 (1): 49-52.
 45. Rajaraman R. R., Lay J., Alayari A., Anderson K., Sankar R., Hussain S. A. Prevention of infantile spasms relapse: Zonisamide and topiramate provide no benefit. *Epilepsia*. 2016 Aug; 57 (8): 1280-7. DOI: 10.1111/epi.13442. Epub 2016 Jun 17.
 46. Song J. M., Hahn J., Kim S. H., Chang M. J. Efficacy of Treatments for Infantile Spasms: A Systematic Review. *Clin Neuropharmacol*. 2017 Mar/Apr; 40 (2): 63-84. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000200.
 47. Riikonen R., Mankinen K., Gaily E. Long-term outcome in pyridoxine – responsive infantile epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015 Nov; 19 (6): 647-51. DOI: 10.1016/j.ejpn.2015.08.001.
 48. Wilmshurst J. M., Ibekwe R. C., O'Callaghan F. J. Epileptic spasms – 175 years on: Trying to teach an old dog new tricks. *Seizure*. 2017 Jan; 44:81-86. doi: 10.1016/j.seizure.2016.11.021
 49. Altunel A., Sever A., Altunel E. Ö. Hypsarrhythmia paroxysm index: A tool for early prediction of infantile spasms. *Epilepsy Res*. 2015 Mar; 111: 54-60. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2015.01.005.

References:

1. Auvin S., Cilio M.R., Vezzani A. Current understanding and neurobiology of epileptic encephalopathies. DOI: 10.1016/j.nbd.2016.03.007.
2. International League against Epilepsy (ILAE) official site; EpilepsyDiagnosis.org; West syndrome. <https://www.epilepsydiagnosis.org/seizure/epileptic-spasms-overview.html>. Accessed: 11.04.2017.
3. Mukhin K. Yu., Mironov M. B. Epileptic spasms. *Russkii zhurnal detskoi nevrologii*. 2014; 9 (4): 20-29. DOI:10.17650/2073-8803-2014-9-4-20-29.
4. Iype M., Puthuvathra Abdul Mohammed Kunju, Geetha Saradakutty, Devi Mohan, and Shahanaz Ahamed Mohammed Khan. The early electroclinical manifestations of infantile spasms: A video EEG study. *Ann Indian Acad Neurol*. 2016 Jan-Mar; 19 (1): 52-57.
5. Iype M., Kunju P. A., Saradakutty G., Mohan D., Khan S. A. The early electroclinical manifestations of infantile spasms: A video EEG study. *Ann Indian Acad Neurol*. 2016 Jan-Mar; 19 (1): 52-7. DOI: 10.4103/0972-2327.168627.
6. Howell K. B., Harvey A. S., Archer J. S. Epileptic encephalopathy: use and misuse of a clinically and conceptually important concept. *Epilepsia*. 2016; 57 (3): 343-7.
7. Pavone P., Striano P., Falsaperla R., Pavone L., Ruggieri M. Management of infantile spasms. *Transl Pediatr*. 2015 Oct; 4 (4): 260-70. DOI: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.09.01.
8. Koderá H., Ohba C., Kato M., Maeda T., Araki K., Tajima D., Matsuo M., Hino-Fukuyo N., Kohashi K., Ishiyama A., Takeshita S., Motoi H., Kitamura T., Kikuchi A., Tsurusaki Y., Nakashima M., Miyake N., Sasaki M., Kure S., Haginoya K., Saito H., Matsumoto N. De novo GABRA1 mutations in Ohtahara and West syndromes. *Epilepsia*. 2016 Apr; 57 (4): 566-73. DOI: 10.1111/epi.13344.
9. Taghdiri M. M., Nemati H. Infantile spasm: a review article. *Iran J Child Neurol*. 2014 Summer; 8 (3): 1-5.
10. Munakata M., Togashi N., Sakamoto O., Haginoya K., Kobayashi Y., Onuma A., Iinuma K., Kure S. Reduction in glutamine/glutamate levels in the cerebral cortex after adrenocorticotropic hormone therapy in patients with west syndrome. *Tohoku J Exp Med*. 2014; 232 (4): 277-83.
11. Feng S., Ma S., Jia C., Su Y., Yang S., Zhou K., Liu Y., Cheng J., Lu D., Fan L., Wang Y. Sonic hedgehog is a regulator of extracellular glutamate levels and epilepsy. *EMBO Rep*. 2016 May; 17 (5): 682-94. DOI: 10.15252/embr.201541569.
12. Li-Rong Shao, Carl E Stafstrom. Pediatric epileptic encephalopathies. *Pathophysiology and animal models*. 2016; 5 (4): 2-12.
13. Elaine C. Wirrell, Renee A. Shellhaas, Charuta Joshi, Cynthia Keator, Shilpi Kumar, Wendy G. How should children with West syndrome be efficiently and accurately investigated? Results from the National Infantile Spasms Consortium. Mitchell, and Pediatric Epilepsy Research Consortium (PERC). *Epilepsia*. 2015; 56 (4): 617-625. DOI: 10.1111/epi.12951.
14. d'Orsi G., Demajo V., Minervini M. G. Adult epileptic spasms: a clinical and video-polygraphic study. *Epileptic Disord*. 2007 Sep; 9 (3): 276-83. Epub 2007 Sep 20.
15. Scheffer I. E., Berkovic S., Capovilla G., et al. ILAE classification of the epilepsies. Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* (in press 2017).
16. Fisher R. S., Cross J. H., French J. A., Higurashi N., Hirsch E., Jansen F. E., Lagae L., Moshé S. L., Peltola J., Roulet Perez E., Scheffer I. E., Zuberi S. M. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58(4): 522-530 doi: 10.1111/epi.13670
17. Yilmaz S., Tekgul H., Serdaroglu G., Akcay A., Gokben S. Evaluation of ten prognostic factors affecting the outcome of West syndrome. *Acta Neurol Belg*. 2016 Dec; 116 (4): 519-527. Epub 2016 Feb 5.
18. Xue J., Qian P., Li H., Yang H., Liu X., Zhang Y., Yang Z. Atonic elements combined or uncombined with epileptic spasms in infantile spasms. *Clin Neurophysiol*. 2017 Jan; 128 (1): 220-226. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.11.008. Epub 2016 Nov 20.
19. Gurkas E., et al. Sleep-Wake Distribution and Circadian Patterns of Epileptic Seizures in Children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016 Apr 13; 20 (4): 549-554.
20. Pavone P, Striano P, Falsaperla R, Pavone L, Ruggieri M. Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: what we know in 2013. *Brain Dev*. 2014 Oct; 36 (9): 739-51. DOI: 10.1016/j.braindev.2013.10.008.
21. Wilmshurst J. M., Roland C Ibekwe and Finbar J. K. O'Callaghan. Epileptic spasms – 175 years on: Trying to teach an old dog new tricks. Sunday, January 1, 2017.
22. Gul Mert G., Herguner M. O., Incecik F., Altunbasak S., Sahan D., Unal I. Risk factors affecting prognosis in infantile spasm. *Int J Neurosci*. 2017 Mar 29; 1-7. DOI: 10.1080/00207454.2017.1289379.
23. Aikardi Zhan. Diseases of the nervous system in children [*Zabolevaniya nervnoi sistemy u detei (in Russian)*]. 2013; 2: 660-667.
24. Teresa Rand' o, Adina Bancale, Giovanni Baranello, Margherita Bini, et al. Visual Function in Infants with West Syndrome: Correlation with EEG Patterns. *Epilepsia*. 2004; 45 (7): 781-786.
25. Baranello G., Rando T., Bancale A., et al. Auditory attention at the onset of West syndrome: Correlation with EEG patterns and visual function *Brain & Development*. 2006; 28: 293-299.
26. Gastaut H., Roger J., Soulayrol R., Salamon G., Regis H., Lob H. Infantile myoclonic encephalopathy with hypsarrhythmia (West's syndrome) and Bourneville's tuberous sclerosis. *J Neuro Sci*. 1965 Mar-Apr; 2(2): 140-60.
27. Hrachovy R. A., Frost J. D. Jr, Kellaway P. Hypsarrhythmia: variations on the theme. *Epilepsia*. 1984 Jun; 25(3): 317-25.
28. Mukhin K. Yu., Petrukhin A. S., Kholin A. A. Epileptic encephalopathies and encephalopathic-like syndromes [Epilepticheskie encefalopatii i schogie syndromy u detei]. 2011; 95-157. M Art. servis. Ltd.; (in Russian)]Sankt-Peterburg ; 2011 г. : 680 s
29. Aivazyan S. O. Evolution of seizures and EEG characteristics in early childhood epilepsy PhD diss. [*Evolutsiya pripadkov i EEG kharakteristik pri rannikh detskih formakh epilepsii. Avtoref. diss. ...kand. med. Nauk (in Russian)*]. Moscow. 1999.
30. Pramote Laoprasert. Atlas of Pediatric EEG. 2011.
31. Philippi H., Wohlrab G., Bettendorf U., Borusiak P., Kluger G., Strobl K., Bast T. Electroencephalographic evolution of hypsarrhythmia: toward an early treatment option. *Epilepsia*. 2008 Nov; 49 (11): 1859-64. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01715.
32. Pediatric Neurology Association official site; Information on infantile spasms. <http://www.childneurologyfoundation.org/disorders/infantile-spasms>. Accessed: 11.04.2017.
33. Wheless J. W., Clarke D. F., Arzimanoglou A., Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord*. 2007; 9: 353-412.
34. Belousova E. D., Shulyakova I. V., Okhapkina T. G. Hormonal treatment in West syndrome. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2016; 116 (9-2): 61-66.
35. Moavero R., Marciano S., Graziola F., Curatolo P. Combined targeted treatment in early onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2016 Jan 13; 5: 13-6. DOI: 10.1016/j.ebcr.2015.12.001.
36. Kayani S., Sirsi D. The safety and tolerability of newer antiepileptic drugs in children and adolescents. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2012 Mar 8; 4:51-63. doi: 10.4137/JCNSD.S509
37. Spelbrink E. M., Mabud T. S., Reimer R., Porter B. E. Plasma taurine levels are not affected by vigabatrin in pediatric patients. *Epilepsia*. 2016 Aug; 57 (8): e168-72. DOI: 10.1111/epi.13447.
38. Riikonen R., Renner-Primec Z., Carmant L., Dorofeeva M., Hollody K., Szabo I., Krajnc B. S., Wohlrab G., Sorri I. Does vigabatrin treatment for infantile spasms cause visual field defects? An international multicentre study. *Dev Med Child Neurol*. 2015 Jan; 57 (1): 60-7.
39. Origlieri C., Geddie B., Karwoski B., Beri M. M., Eling N., McClintock W., Alexander J., Bazemore M., de Beaufort H., Hutcheson K., Miller M., Taylormoore J., Jaafar M. S., Madigan W. Optical coherence tomography to monitor vigabatrin toxicity in children. *J AAPOS*.

- 2016 Apr; 20 (2): 136-40. DOI: 10.1016/j.jaapos.2015.10.020.
42. Fernandez-Garcia M.A., Garcia-Penas J.J., Gomez-Martin H., Perez-Sebastian I., Garcia-Esparza E., Sirvent-Cerda S. Reversible alterations in the neuroimages associated with vigabatrin treatment in infants with epileptic spasms. *Rev Neurol*. 2017 Feb 16; 64 (4): 169-174.
43. O'Callaghan F.J., Edwards S.W., Alber F.D., Hancock E., Johnson A.L., Kennedy C.R., Likeman M., Lux A.L., Mackay M., Mallick A.A., Newton R.W., Nolan M., Pressler R., Rating D., Schmitt B., Verity C.M., Osborne J.P. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2017 Jan; 16 (1): 33-42. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30294-0. Epub 2016 Nov 10.
44. Bachman D.S. Use of valproic acid in treatment of infantile spasms. *Arch Neurol*. 1982 Jan; 39 (1): 49-52.
45. Rajaraman R.R., Lay J., Alayari A., Anderson K., Sankar R., Hussain S.A. Prevention of infantile spasms relapse: Zonisamide and topiramate provide no benefit. *Epilepsia*. 2016 Aug; 57 (8): 1280-7. DOI: 10.1111/epi.13442. Epub 2016 Jun 17.
46. Song J.M., Hahn J., Kim S.H., Chang M.J. Efficacy of Treatments for Infantile Spasms: A Systematic Review. *Clin Neuropharmacol*. 2017 Mar/Apr; 40 (2): 63-84. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000200.
47. Riikonen R., Mankinen K., Gaily E. Long-term outcome in pyridoxine – responsive infantile epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015 Nov; 19 (6): 647-51. DOI: 10.1016/j.ejpn.2015.08.001.
48. Wilmshurst J.M., Ibekwe R.C., O'Callaghan F.J. Epileptic spasms — 175 years on: Trying to teach an old dog new tricks. *Seizure*. 2017 Jan; 44:81-86. doi: 10.1016/j.seizure.2016.11.021
49. Altunel A., Sever A., Altunel E. Ö. Hypsarrhythmia paroxysm index: A tool for early prediction of infantile spasms. *Epilepsy Res*. 2015 Mar; 111: 54-60. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2015.01.005.

Сведения об авторах:

Охапкина Татьяна Григорьевна – младший научный сотрудник отдела психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии имени Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: stranger.2688@mail.ru.

Горчанова Зарета Казбулатовна – к.м.н., врач-невролог отделения видео-ЭЭГ-мониторинга отделения психоневрологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997.

Шулякова Ирина Валерьевна – к.м.н., врач-невролог отделения психоневрологии №2 НИКИ педиатрии имени Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: irina-shulyakova@mail.ru.

Ильина Елена Степановна – к.м.н., зав. психоневрологическим отделением №2 ФГБУ «РДКБ» МЗ РФ. Адрес: Ленинский пр-т, 117, Москва, Россия, Р 119571. E-mail: pno2.rdkb@gmail.ru.

Мичурина Елена Сергеевна, врач невролог отделения психоневрологии №2 ФГБУ «РДКБ» МЗ РФ. Адрес: Ленинский пр-т, 117, Москва, Россия, Р 119571. E-mail: dr.michurina@gmail.com.

Белюсова Елена Дмитриевна – д.м.н., профессор, руководитель отдела психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии имени Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: ebelousova@inbox.ru.

About the authors:

Okhapkina Tatiana Grigoryevna – Junior Researcher, the Department of Psychoneurology and Epileptology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Health Ministry of Russian Federation. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: stranger.2688@mail.ru.

Gorchanova Zareta Kazbulatovna – neurologist, the Department of Psychoneurology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Health Ministry of Russian Federation. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997.

Shulyakova Irina Valerievna, neurologist, the Department of Psychoneurology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Health Ministry of Russian Federation. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: irina-shulyakova@mail.ru.

Iliina Elena Stepanovna – Head, the Department of Psychoneurology, Russian Children's Clinical Hospital, Health Ministry of Russian Federation. Address: Leninskii pr-t, 117, Moscow, Russia, 119571. E-mail: pno2.rdkb@gmail.ru.

Michurina Elena Sergeevna – neurologist, the Department of Psychoneurology, Russian Children's Clinical Hospital, Health Ministry of Russian Federation. Address: Leninskii pr-t, 117, Moscow, Russia, 119571. E-mail: dr.michurina@gmail.com.

Belousova Elena Dmitrievna, Head, the Department of Psychoneurology and Epileptology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Health Ministry of Russian Federation. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: ebelousova@inbox.ru.