Применение международных протоколов обследования и лечения при ведении пациентов с синдромом Веста.

- SVS Лаборатория изучения эпилепсии, судорожных состояний и семейного мониторинга имени В.М. Савинова. Казахстан. Алматы Тулебаева 38.

- Акчурина Я.Е., Савинов С.В., Синицына Т. Н., Ситников И.Ю., Данияр Ж.Д., Кайруллаев К.К., Смирнова О.Ю., Чулкова И.Ф., Кислякова Е.М., Утебеков Ж.Е.

«Самое непостижимое
в мире - то,
что он постижим!!!»
Альберт Энштейн.

- Стремительно развивающаяся медицина постоянно открывает не только новые методы диагностики и лечения, но и раздвигает возможности уже имеющихся!!!
- Прогресс, порой, непросто дает вторую жизнь методам исследования, открытым десятки лет назад, а наделяет их новым смыслом!
- В 1982 году в руководстве по «Функциональной диагностике нервных болезней» под редакцией профессора Зенкова Л.Р. напечатана следующая фраза:

- «Диагностическая ценность феномена «гипсаритмии» заключается в том, что его отсутствие позволяет отдифференцировать от ***инфантильных спазмов***, **имеющих безнадежный прогноз**, доброкачественный детский миоклонус».[7]

- Прошло чуть больше четверти века и в новом издании профессора Зенкова Л.Р., в трудах К.Ю. Мухина, Е.Д. Белоусовой и многих других мы видим не только развитие методов ЭЭГ диагностики, но и диаметрально противоположный взгляд на синдром Веста.

- Частота синдрома Веста в популяции детей с эпилепсией составляет 17—30 %. [4, 11,12]
- 50-77% случаев имеют своё начало в воз расте от 3 до 7 месяцев. [5]
- Синдром Веста представлен возраст зависимой комбинацией эпилептических приступов, ментальных расстройств и гипсаритмии.
- В случае отсутствия лечения инвалидизация или летальный исход гарантирован почти в 100% случаев[5,12]
- Эти факты говорят об особой актуальности проблемы.

- Как и для всех видов эпилепсии, ведущим методом исследования является ЭЭГ. [2, 6, 8, 14]

- Интериктальным ЭЭГ-коррелятом синдрома Веста является гипсаритмия.
- Гипсаритмия является этиопатогенетическим критерием интеллектуального регресса или задержки психомоторного развития. [2, 5, 7,8, 12,]

- Лечение Синдрома Веста и других видов эпилептических энцефалопатий остается до сих пор одной из сложнейших задач. Среди различия методов и медикаментов нет единой, до конца сформированной схемы ведения пациентов. [1, 5, 10, 15, 19]
- В последние годы данная проблема получила поступательный импульс. В результате наметились унифицированные пути подхода к началу лечения.
- Учитывая агрессивность процесса и отражение этой агрессивности на ЭЭГ в виде гипсаритмии, основной целью лечения является купирование приступов, и устранение гипсаритмии. [12,17]

- В момент выявления синдрома Веста рекомендуется немедленно начать лечение вальпроатами.
- При отсутствии эффекта от монотерапии, в виде санации гипсаритмии на ЭЭГ и купирования приступов, рекомендуется подключения следующих препаратов: АКТГ (синактен – депо), Вигабатрин, топирамат, ламотриджин. [10, 11, 12, 15, 17]

- Причем, по эффективности, при купировании инфантильных спазмов и гипсаритмии, АКТГ и вигабатрина стоят на первом месте. [1,19]
- Хотя и уровень побочных эффектов у этих препаратов тоже высок. [1,10,13,15, 16, 19]

- В литературе довольно подробно описаны результаты лечения и эволюция, как клинических проявлений, так и ЭЭГ паттернов. [5,12]
- Тем не менее, очень мало практических рекомендаций касающихся протокола нейрофизиологического ведения пациентов с синдромом Веста и другими эпилептическими энцефалопатиями.

- Целью нашей работы было применение мирового опыта в диагностике и лечении синдрома Веста, разработка собственных, адаптированных к условиям нашей «SVS Лаборатории изучения эпилепсии, судорожных состояний и семейного мониторинга имени В.М. Савинова», протоколов ЭЭГ контроля, отработка алгоритма ведения пациентов на основе результатов ЭЭГ контроля.

- Второй по важности задачей, мы ставили перед собой анализ влияния ранней диагностики и купирования симптомов заболевания на развитие ребенка.
- За период с 5 октября 2004 по 10 января 2010 мы наблюдали 56 пациентов с синдромом Веста.
- Из них 38 (67,86%) мальчиков и 18 (32,14%) девочек.

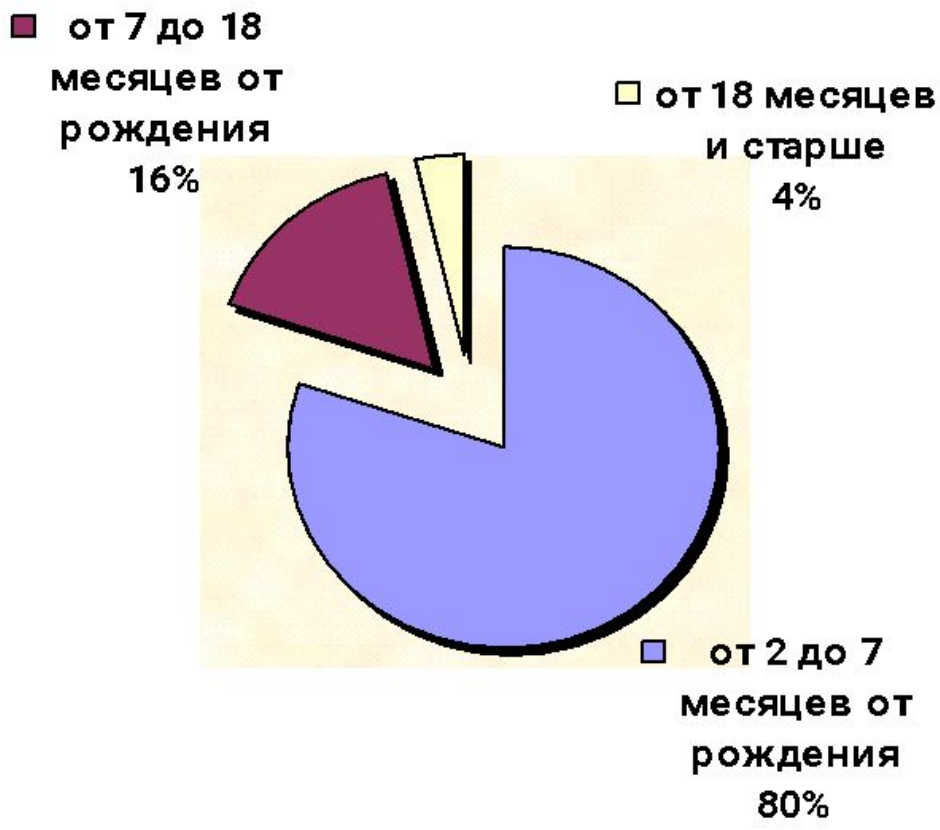
- Основными жалобами были приступы в виде инфантильных спазмов, задержка психомоторного развития или регресс в развитии.

- Сроки начала заболевания отражены в таблице №1 и на диаграмме.

Таблица № 1
Дебют начала заболевания

от 2 до 7 месяцев от рождения	45	80,36%
от 7 до 18 месяцев от рождения	9	16,07%
от 18 месяцев и старше	2	3,57%

Дебют начала синдрома Веста по данным SVS Лаборатории изучения эпилепсии имени В.М. Савинова (Алматы)



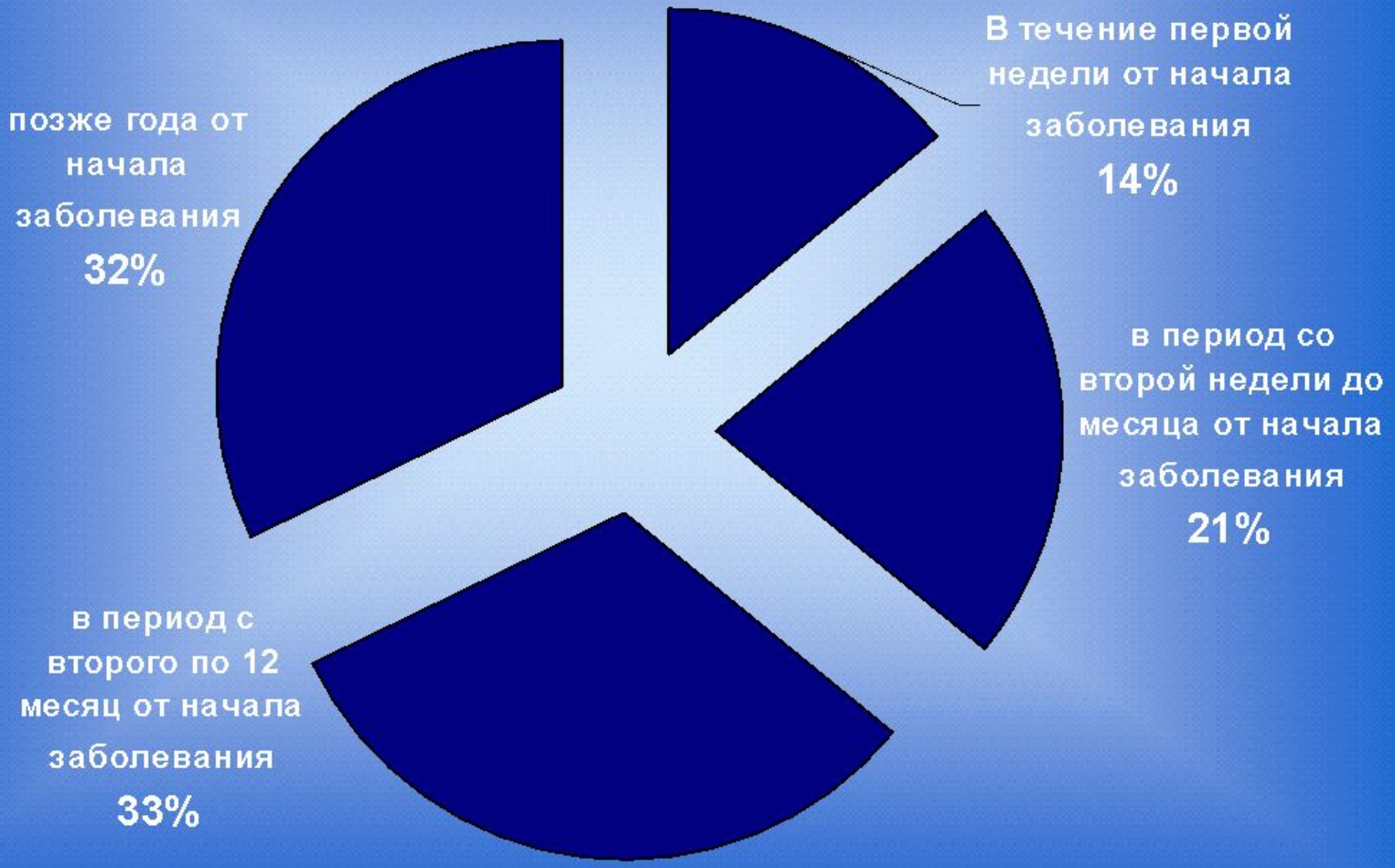
- Не все пациенты обратились за лечением сразу же после возникновения симптомов.

- Сроки обращаемости и процентное соотношение представлено в таблице №2

Таблица №2

сроки обращаемости от момента заболевания	абс	%
В течение первой недели от начала заболевания	8	14,28
в период со второй недели до месяца от начала заболевания	12	21,43
в период с второго по 12 месяц от начала заболевания	18	32,14
позже года от начала заболевания	18	32,14

Сроки обращаемости пациентов с синдромом Веста от момента заболевания



- Всем пациентам, согласно рекомендации РГМУ и Европейской Ассоциации нейрофизиологов было проведено видео ЭЭГ мониторирование цикла сон – бодрствование. [5,14,17]
- Если пациент принимал противоэпилептический препарат, с нелинейным накоплением в крови, проводилось определение концентрации его в плазме.
- Проводилось психоневрологическое тестирование на предмет выявления задержки или регресса развития.

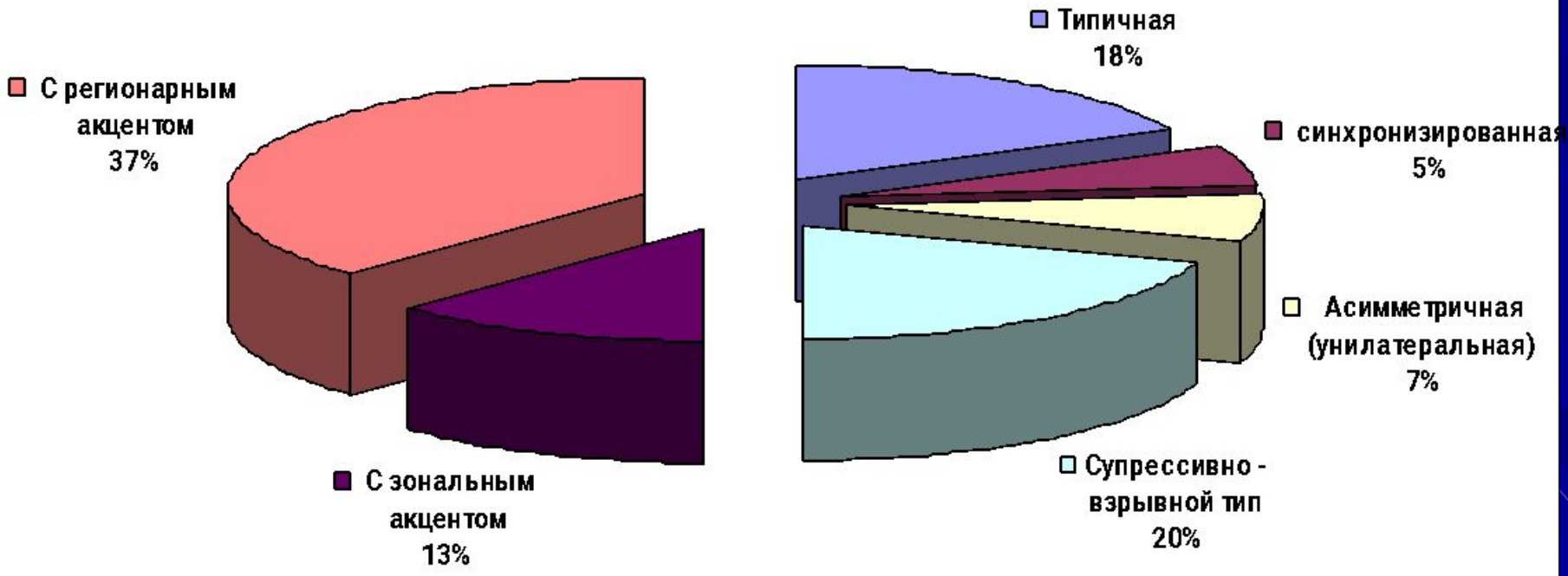
- У всех пациентов на ЭЭГ выявлялась гипсаритмия той или иной формы.

- Результаты ЭЭГ паттернов представлены в таблице №3.

Таблица №3

Типичная	10	17,86 %
Синхронизированная гипсаритмия	3	5,36%
Супресивно взрывной вариант	4	7,14%
Ассиметричная (унилатеральная)	11	19,64 %
С зональным акцентом	7	12,5%
С		

Процентное соотношение видов гипсаритмии



- Всем пациентам, за исключением трех, проводилась МРТ головного мозга, или КТ.
- В результате, у 40 пациентов (71,43%) выявились структурные изменения в головном мозге.
- Структура изменений представлена в таблице № 4

Таблица № 4
Структура анатомических изменений по данным МРТ и КТ

Без видимой патологи	Не грубые структурные изменения (незначительное расширение субарахноидального пространства, не выраженная компенсированная гидроцефалия, локальное расширение боковых желудочков)	Врожденные пороки развития головного мозга (агенезия или гипоплазия мозолистого тела, шизэнцефалия,	Грубые постгипоксические структурные изменения (выраженный атрофический процесс в коре головного мозга, кисты, рубцово – атрофические последствия кровоизлияний, субкомпенсированные гидроцефалии)
14	18	10	14
25%	32,14%	17,86 %	25%

- После постановки диагноза всем пациентам был назначен вальпроат содержащий препарат(конвулекс или депакин).
- В результате на субтоксических дозировках у 5 (8,93 %) пациентов отмечались улучшения в клинических проявлениях. Но на ЭЭГ гипсаритмия полностью купировалась у 3 пациентов.

- В связи с чем, 23 (41.1%) пациентам был начат курс Синактен – депо (АКТГ) [18],
- 4 (7,14 %) пациентам добавили вигабатрин, 25 (44,64%) родителей пациентов отказались от применения Синактена Депо и вигабатрина в связи с боязнью побочных явлений. Но так как они не отказывались от лечения, им был назначен второй препарат: 18 пациентам топирамат и 7 пациентам ламотриджин.

- У 2 - х пациентов, в момент поступления, отмечались выраженные неврологические и соматические отклонения. На МРТ глубокие поражения головного мозга. Несмотря на проводимую терапию пациенты скончались в результате полиорганной патологии.
- Еще 2 пациента, отказавшись от традиционного медикаментозного лечения, проводили лечение травами и другими нетрадиционными методами. Данные пациенты скончались в течение года в результате не леченного эпилептического статуса.
- Результаты представлены в таблице №5

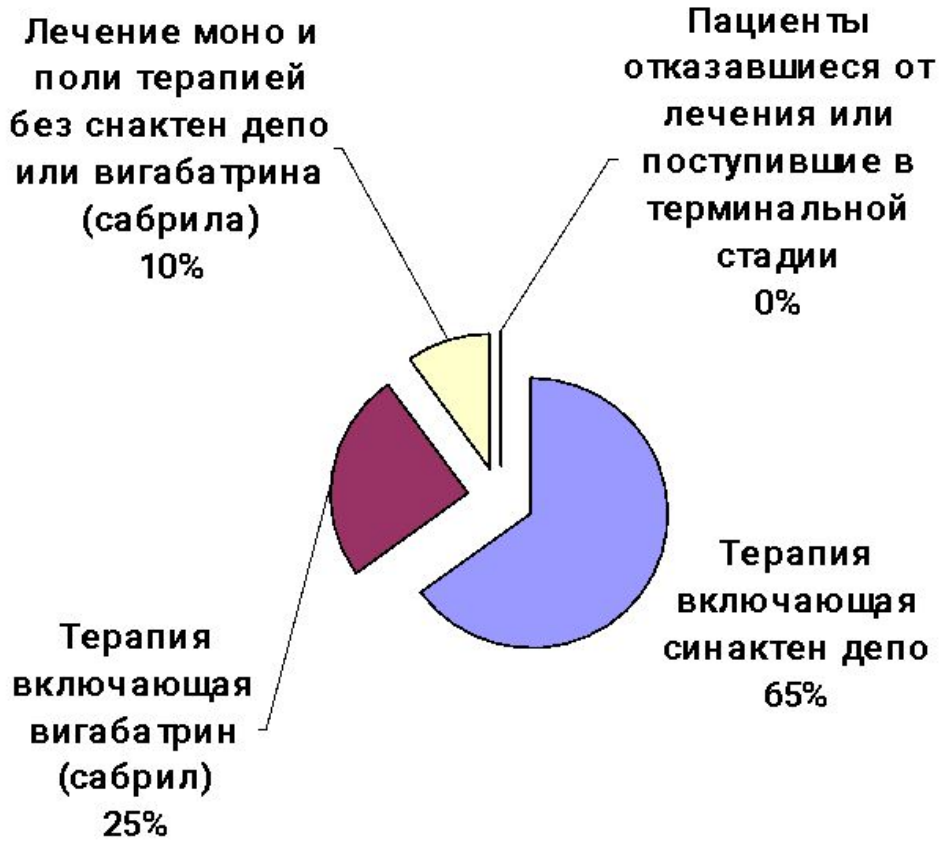
Таблица № 5

Результаты лечения и наблюдения пациентов с синдромом Веста по данным SVS Лаборатории изучения эпилепсии имени В.М. Савинова (Алматы) (абсолютные числа)

	Стойкая ремиссия (более года)	Трансформация в мультифокальную эпилепсию и отсутствие ремиссии	Трансформация в синром Леннокса - Гасто	Не известный исход	Летальный исход
Терапия включающая синактен депо	**13**	**3**	**5**	**2**	
Терапия включающая вигабатрин (сабрил)	**5**	**2**	**1**		
Лечение моно и поли терапией без снактен депо или вигабатрина (сабрила)	**2**	**12**	**8**	**4**	**1**
Пациенты отказавшиеся от лечения или поступившие в терминальной стадии	**0**	**0**	**0**		**4**

Исход пациентов с синдромом Веста по данным SVS Лаборатории изучения эпилепсии имени В.М. Савинова (Алматы)

Процентное соотношение от общего количества пациентов со стойкой ремиссией, в зависимости от схем лечения



- У всех пациентов, у которых удалось достичь стойкой ремиссии, на МРТ не было грубых структурных изменений.
- Кроме этого лечение было начато не позже четырех месяцев от начала клинических проявлений заболевания.

Выводы

- Применение международных протоколов обследования и лечения пациентов с синдромом Веста позволяет достичь значительных успехов.

- Результат лечения синдрома Веста зависит от степени органического поражения головного. Чем сохраннее мозг, тем больше шансов на успех в лечении.

Выводы

- **Степень успеха в лечении зависит от срока обращаемости: наиболее оптимально, если пациенты начинают терапию в сроки от недели до пяти месяцев от начала заболевания. Более позднее обращение приводит к необратимым последствиям.**
- **Необходимо обследовать детей не только по протоколу рутинной ээг, но и с применением записи цикла сон бодрствование. Особенно ценно проведение видео ЭЭГ мониторинга.**

Выводы

- **При отсутствии эффекта, на максимальных дозировках монотерапии, необходимо вводить второй препарат противоэпилептического ряда или АКТГ (синактен депо). При наличии вигабатрина возможно применение в монотерапии с последующим замещением на иные комбинации.**
- **Обследование необходимо проводить: каждые десять дней лечения до достижения купирования гипсаритмии и не менее одного раза в три недели первые полгода ремиссии.**

Выводы

- При достижении стойкой ремиссии обследование необходимо проводить один раз в четыре месяца в виде ночного мониторинга и лучше видео ЭЭГ.
- Для успешного лечения крайне необходимо проведение психологического тренинга с родителями и организация круглосуточной горячей линии. Данные мероприятия повысят ответственность и понимание родителей проблемы заболевания, а так же поможет избежать или снизить осложнения от терапии.

Клинический случай

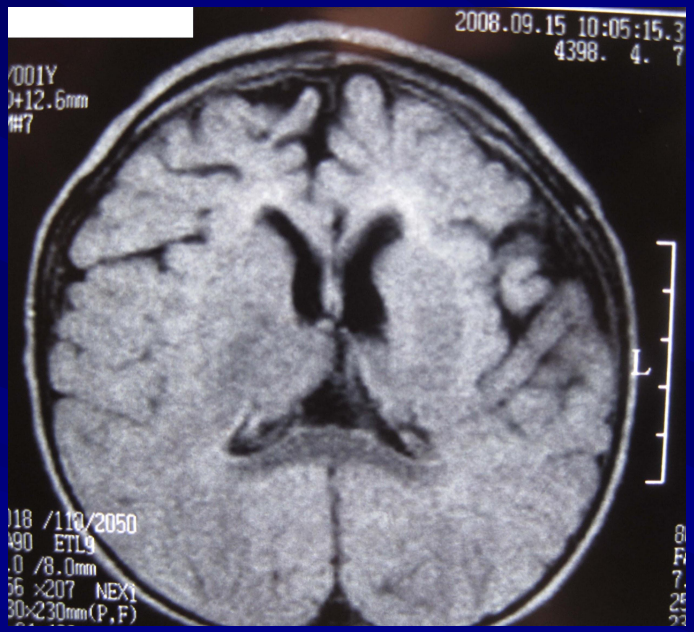
- Вашему вниманию представляется ребенок 2 года 6 месяцев
- Родители пациентки обратились в SVS лабораторию в 2008 году в возрасте ребенка 11 мес. С жалобами на наличие приступов по типу кивков и взмахов руками появившихся за три месяца до обращения.
- Приступы вначале возникали только во время сна, затем присоединились и во время бодрствования. Чаще приступы возникали после пробуждения или при утомлении. Со временем приобрели серийный характер. Количество серий в сутки до 8-10 раз. После приступа судорог вялая, сонливая.

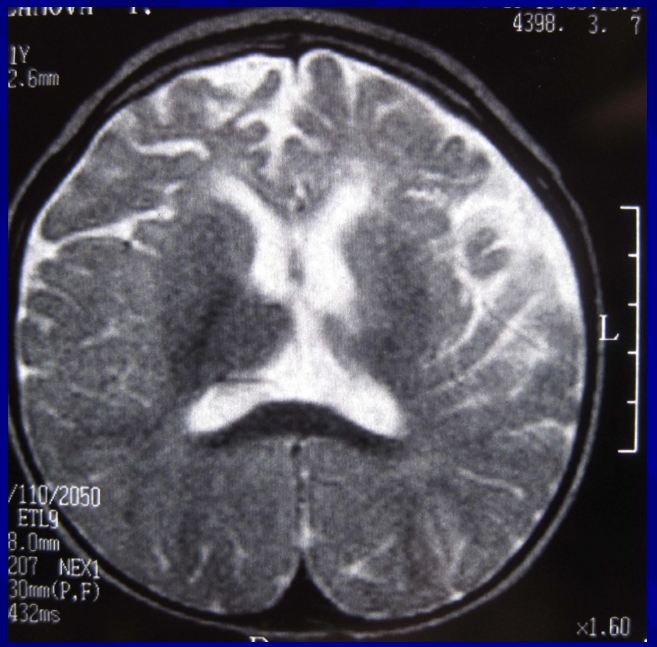
- Ребенок от третьей беременности и вторых родов, первая беременность – самопроизвольный выкидыш на ранних сроках; вторая беременность закончилась родами в срок – девочка, здорова.
- Беременность данным ребенком протекала на фоне умеренной анемии и артериальной гипотонии. На сроке 7 месяцев в крови высокие титры антител Ig G к цитомегаловирусу. Лечения не получала.
- Роды самостоятельные, в сроке 37 недель, индуцированные вследствие дородового излития околоплодных вод. Выписаны на 3 сутки. Через неделю после выписки поднялась температура гектического ремитирующего характера. В течение двух месяцев непрерывно по месту жительства лечили антибиотиками.

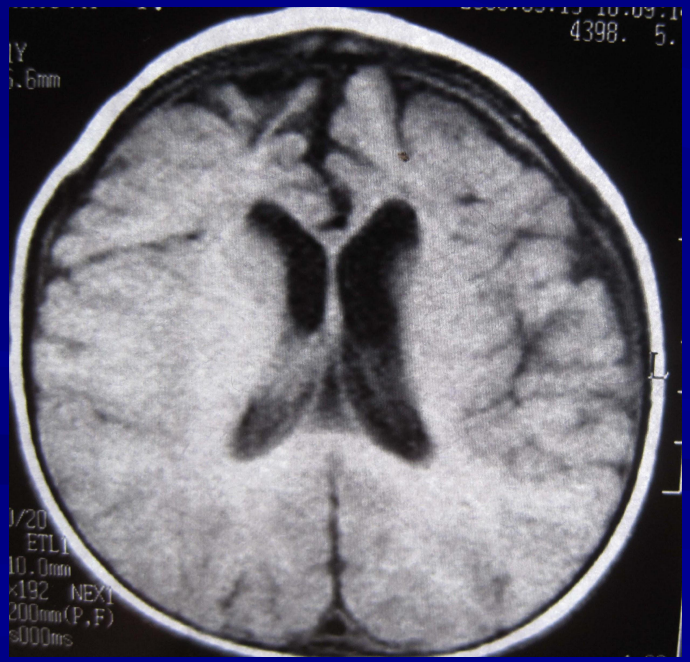
- К двум с половиной месяцам появилась спонтанная рвота, ребенок стал беспокойным. Появились фокальные патологические рефлексы и симптомы нарастающей церебральной гипертензии. На КТ выявлены очаги деструкции в левой лобной области.
- В 3 месяца была произведена операция – пункция и дренирование абсцесса левой гемисферы, удалено 200 мл жидкого гноя. После операции принимала конвулекс в дозировке 50 мг/сут. Спустя 5 месяцев, после оперативного лечения, появились жалобы на приступы по типу инфантильных спазмов.

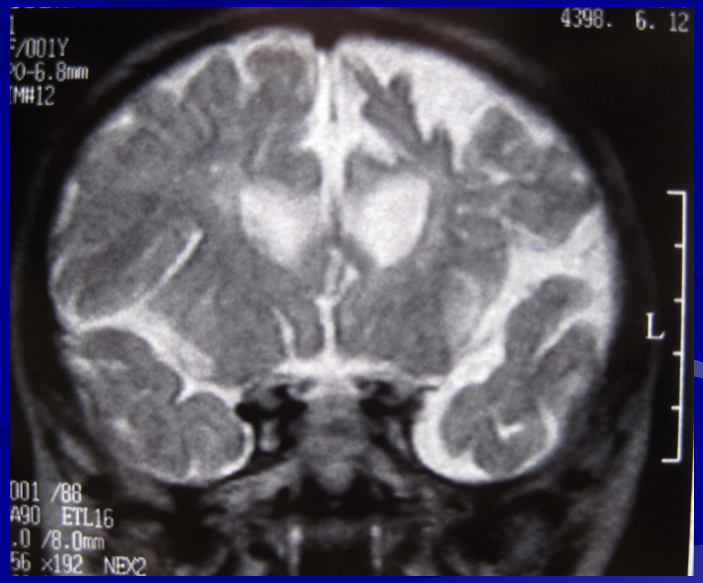
- Дозировку конвулекса повысили, на фоне чего частота приступов уменьшилась, серии приступы сократились до 3 серий в сутки, но продолжительность серий увеличилась с 3 до 15 минут.

MPT









Summary

- During the recent years the rapid development of neurophisiology and epileptology made us look at many serious forms of epilepsy that before were considered as incurable with a new point of view. In 2004 the SVS Laboratory of convulsive states studies and providing of family monitoring named after V.M.Savinov was opened in Almaty, Kazahstan, it was equiped with modern equipment for holding video EEG monitoring, prolonged ambulance EEG monitoring and therapeutic drug monitoring of blood.

Summary

- During five years a worldwide experience in diagnostics had been entering in SVS Laboratory as well as treatment and reabilitation of different kinds of epilepsy. West syndrome is among them. 56 patients with West syndrome were checked and treated. As the result, in case of earlier call and in some independent states epilepsy seizure and hypsarrhythmia were resoluted in about of half of patients.

Summary

- This work also consists of our own groundworks and reports of neurophysiological researches made by applying video EEG monitoring and therapeutic drug monitoring of blood.

В процессе работы использовалась ниже представленная литература.

- Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. "Клиническая фармакология и фармакотерапия". Руководство для врачей. М: "Униерсум Паблишинг", 2000 г
- Благосклонова Н.К., Новикова Л.А. "Детская клиническая электроэнцефалография". Руководство для врачей. М: "Медицина", 1994 г. - 255 с.
- Броун Т., Холмс Г. "Эпилепсия. Клиническое руководство" Пер. с англ. М: "Издательство БИНОМ", 2006 г. - 288 с.
- Гузева В.И. "Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей", М: "Медицинское информационное агенство", 2007 год.
- Евтушенко С.К, Омельяненко А.А. "Клиническая электроэнцефалография у детей" Донецк 2005
- Жирмунская Е.А. "Клиническая электроэнцефалография" (цифры, гистограммы, иллюстрации). М: отпечатано в типографии ТОО "Вега-Принт", 1993 г.
- Зенков Л.Р. Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней Москва, Медицина 1982 стр120.
- Зенков Л.Р."Клиническая электроэнцефалография" (с элементами эпилептологии). Руководство для врачей. М: "МЕДпресс-информ", 2004 г - 368 с.
- Зенков Л.Р."Непароксизмальные эпилептические расстройства" (Руководство для врачей). М: "МЕДпресс-информ", 2007 г. - 280 с.
- Зенков Л.Р., Притыко А.Г. "Фармакорезистентные эпилепсии" М.:"МЕДпресс-информ" 2003 - 207с.
- Мухин К.Ю., Петрухин А.С."Эпилептические синдромы. Диагностика и стандарты терапии" Справочное руководство" М.: 2005 г.
- Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. "Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики". М: "Альварес Паблишинг", 2004 г. - 440 с.
- Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в Казахстане. М: Астра Фарм Сервис, 2008 г. - 848 с.
- Строганова Т.А., Дегтярева М.Г., Володин Н.Н. "Электроэнцефалография в неонатологии" руководство для врачей. М.:"ГЭОТАР-Медиа" 2005 - с 279
- Темин П.А., Никонорова М.Ю., "Эпилепсии и судорожные синдромы у детей". Руководство для врачей. 1999 г. - 656 с.
- Темин П.А., Ермаков А.Ю., Белоусова Е.Д. Лечение инфантильных спазмов Российский вестник перинатологии и педиатрии, N3-1999, с.23-30
- Karin Edebol Eeg-Olofsson, Peter G. Procopis «Pediatric Clinical Neurophysiology» University Hospital, Uppsala, Sweden 2007 – p.264
- M. Ito, "Low-dose synthetic ACTH therapy for West syndrome:
- initial effects and long-term outcome" Japan Medical Center for Children, Moriyama 2004
- Report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society M. T. Mackay, MBBS, S. K. Weiss, MD, T. Adams-Webber, MLS, S. Ashwal, MD, D. Stephens, MSc «Practice Parameter:Medical Treatment of Infantile Spasms» NEUROLOGY 2004;62:1668-1681© 2004