

Синдром эпилептических инфантильных спазмов

Белоусова Е.Д.

Отдел психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии и
детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБАУ ВО РНИМУ
им. Н.Н. Пирогова

Конфликт интересов

- Презентация подготовлена при финансовой поддержке компании Ринфарм



ФОНД ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ЭПИЛЕПСИЕЙ СОДРУЖЕСТВО



ОЧЕНЬ ОПАСНО
ИНФАНТИЛЬНЫЕ
СПАЗМЫ

Синдром эпилептических инфантильных спазмов (30/100,000 младенцев)

	Обязательные критерии	Настораживающие симптомы	Критерии исключения
Приступы	Серии флексорных, экстензорных или смешанных эпилептических спазмов		
ЭЭГ	Гипсаритмия, мультифокальные или фокальные эпилептиформные разряды	Нормальная межприступная ЭЭГ Паттерн вспышка-подавление	Нормальная ЭЭГ в момент спазма
Возраст дебюта	1 месяц – 24 месяца (если позже – спазмы не инфантильные)	1-2 мес	
Коморбидности	Замедление развития после начала спазмов		

MPT нужна для исключения структурных повреждений. Приступная ЭЭГ не обязательна, если есть гипсаритмия, но необходима, если ее нет. Дети с поражением головного мозга (в том числе с пороками) или специфической генетической патологией, включая раннюю инфантильную ЭРЭ, у которых значительные изменения на ЭЭГ (высоко-амплитудное замедление и/или мультифокальные разряды) являются группой риска по развитию спазмов и требуют наблюдения. Но диагноз синдрома невозможен без наличия самих спазмов.

ИС

Стартуют в первые 2 года жизни, максимум дебютов с 3 до 7 мес

Частота: от единичных до сотен в день

Серии от 1 минуты до 10 минут, наиболее часто при просыпании

Остановка движений, девиация глаз или нистагм, нарушение дыхания, вокализация, икота, гримасы

«Стертые» спазмы (на фоне лечения)

- Девиация глаз
- Тоническое напряжение в шее
- Сокращение диафрагмы

Нервно-
психические
нарушения
при ИС

«Регресс развития», «задержка развития», «плато развития»

Остановка или регресс развития часто начинаются до развития спазмов, хотя это замечают далеко не все родители.

В первую очередь нарушаются фиксация взора на предметах, прослеживание за ними, зрительное внимание². Страдает и слуховое сосредоточение³

Ребенок может стать равнодушным по отношению к родителям, утратить с ними эмоциональный контакт, может исчезнуть комплекс оживления, в том числе улыбка, и прекратиться гуление.

1. Teresa Rand`o, †Adina Bancale, *Giovanni Baranello, †Margherita Bini et al , Visual Function in Infants with West Syndrome: Correlation with EEG Patterns * Epilepsia, 45(7):781–786, 2004

2. 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 28 (2006) 293–299

Затем возникает регресс в моторных навыках:

- дети перестают тянуться к игрушкам и брать их в руки, переворачиваться, держать голову¹.
- Все авторы описывают чрезвычайную вариабельность степени психомоторного регресса при ИС, именно поэтому регресс/задержка развития не всегда считаются достоверным симптомом синдрома .

1. Айкарди Жан. Заболевания нервной системы у детей. Том.2. С 660-667. 2013.

Рекомендуется:

ЭЭГ

КР «Эпилепсия
и эпилептический статус
у взрослых и детей

Видео-ЭЭГ-мониторинг с включением сна и по крайней мере 10 минут после сна ребенку с подозрением на наличие инфантильных спазмов с целью подтверждения типа приступов и характеристики межприступной ЭЭГ

Длительный видео-ЭЭГ-мониторинг с включением сна ребенку с подозрением на инфантильные спазмы при наличии разных типов приступов (не только спазмов) с целью подтверждения типа приступов, изменении характера приступов, или при отсутствии эффекта от терапии с целью уточнения диагноза

5042 спазма

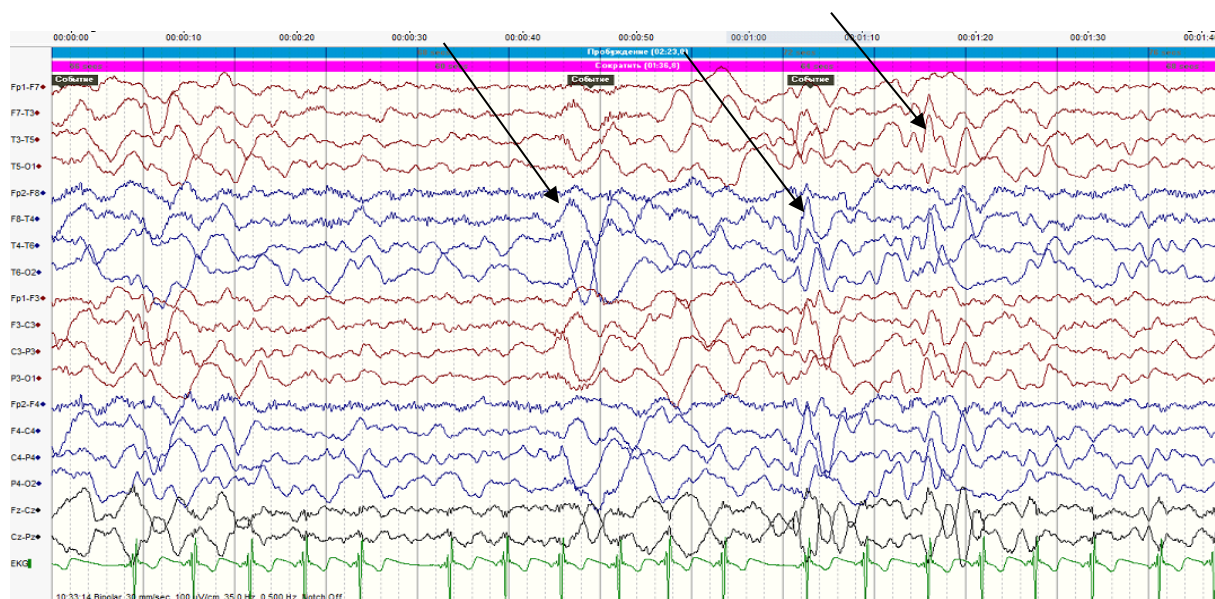
Вариабельность паттерна
от пациента к пациенту

Вариабельность паттернов
у пациента в серии

1. A high-voltage, frontal-dominant, generalized SLOW wave transient followed by a period of ATTENUATION
2. A generalized SHARP AND SLOW wave complex
3. A generalized SHARP AND SLOW wave complex followed by a period of voltage ATTENUATION
4. A period of voltage ATTENUATION only
5. A generalized SLOW transient only
6. A period of ATTENUATION with superimposed FAST activity
7. A generalized SLOW wave transient followed by a period of voltage ATTENUATION with superimposed FAST
8. A period of ATTENUATION with rhythmic SLOW activity
9. FAST activity only
10. A SHARP AND SLOW wave complex followed by a period of voltage ATTENUATION with superimposed FAST activity
11. A period of voltage ATTENUATION with superimposed FAST activity followed by rhythmic SLOW activity

Приступная (иктальная) ЭЭГ.

Классическими изменениями приступной ЭЭГ при ИС считается возникновение генерализованной медленно-волновой активности большой амплитуды. За медленной волной может следовать, а может и не следовать уплощение активности

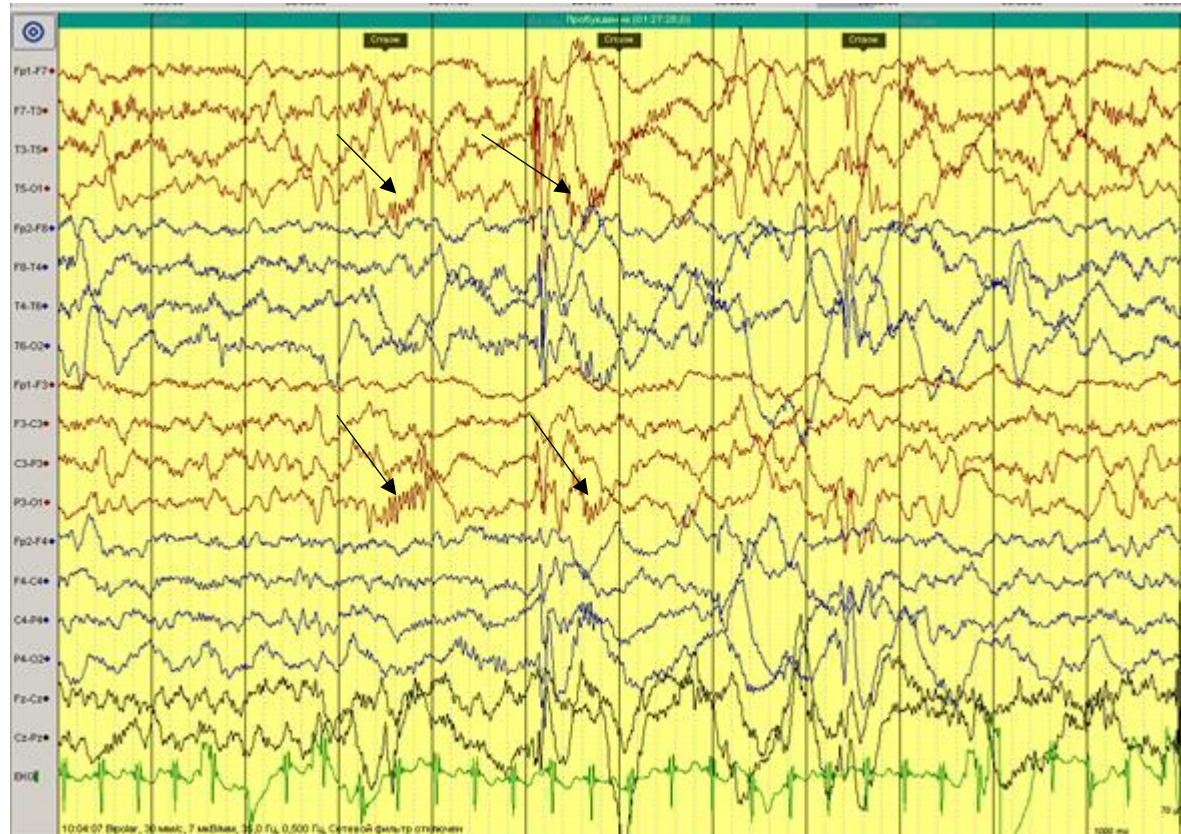


Такая приступная активность наблюдается в 75% всех случаев

ЭЭГ предоставлена Горчхановой З.К.

1. [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

В 25 % всех случаев приступным паттерном является быстрая «веретенообразная» активность (1)

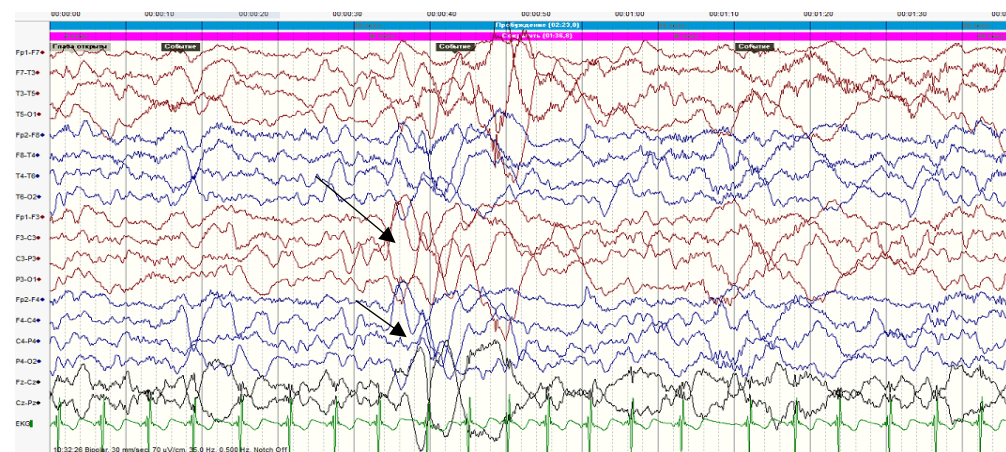
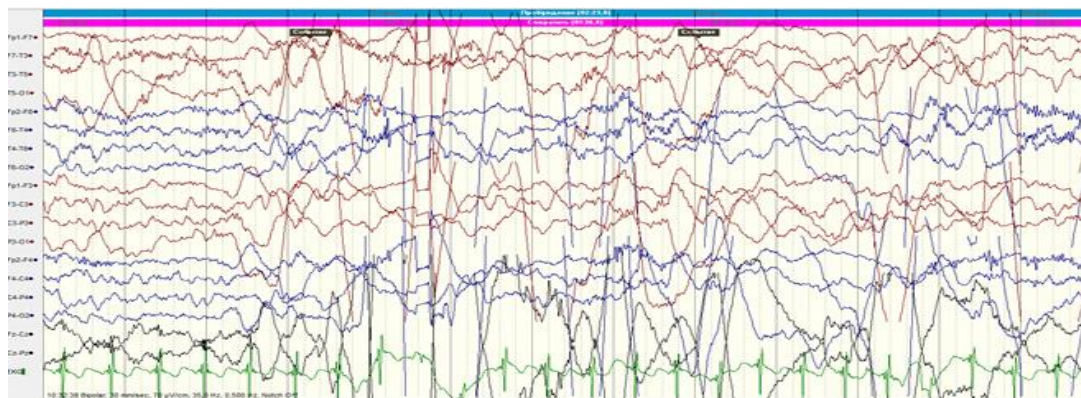


1. [Iype M, Puthuvathra Abdul Mohammed Kunju, Geetha Saradakutty, Devi Mohan, and Shahanaz Ahamed Mohammed Khan](#) The early electroclinical manifestations of infantile spasms: A video EEG study [Ann Indian Acad Neurol](#). 2016 Jan-Mar; 19(1): 52–57

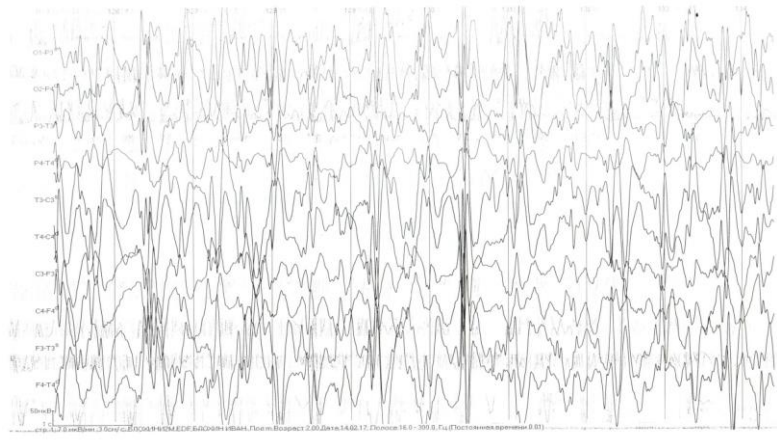
ЭЭГ предоставлена Горчхановой З.К.

Паттерн спазма

- Трудности интерпретации могут возникать из-за большого количества двигательных артефактов (рис 1). Однако, на последующих ЭЭГ того же ребёнка, отмечается явный паттерн приступа (рис 2) .



ЭЭГ предоставлена Горчхановой З.К.
ЭЭГ предоставлена Горчхановой З.К.

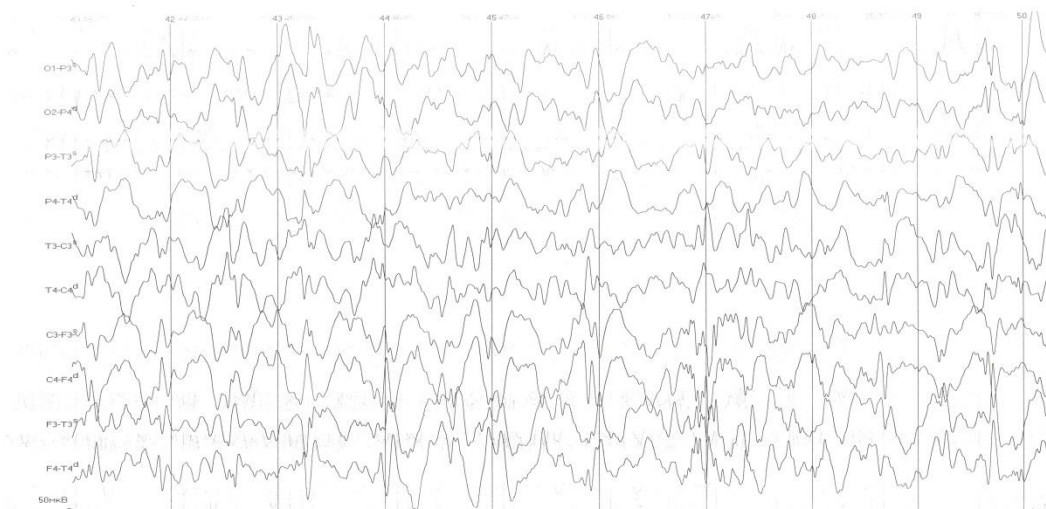


Эпилептиформная
активность на ЭЭГ

Гипсаритмия

Фокальная

Мультифокальная



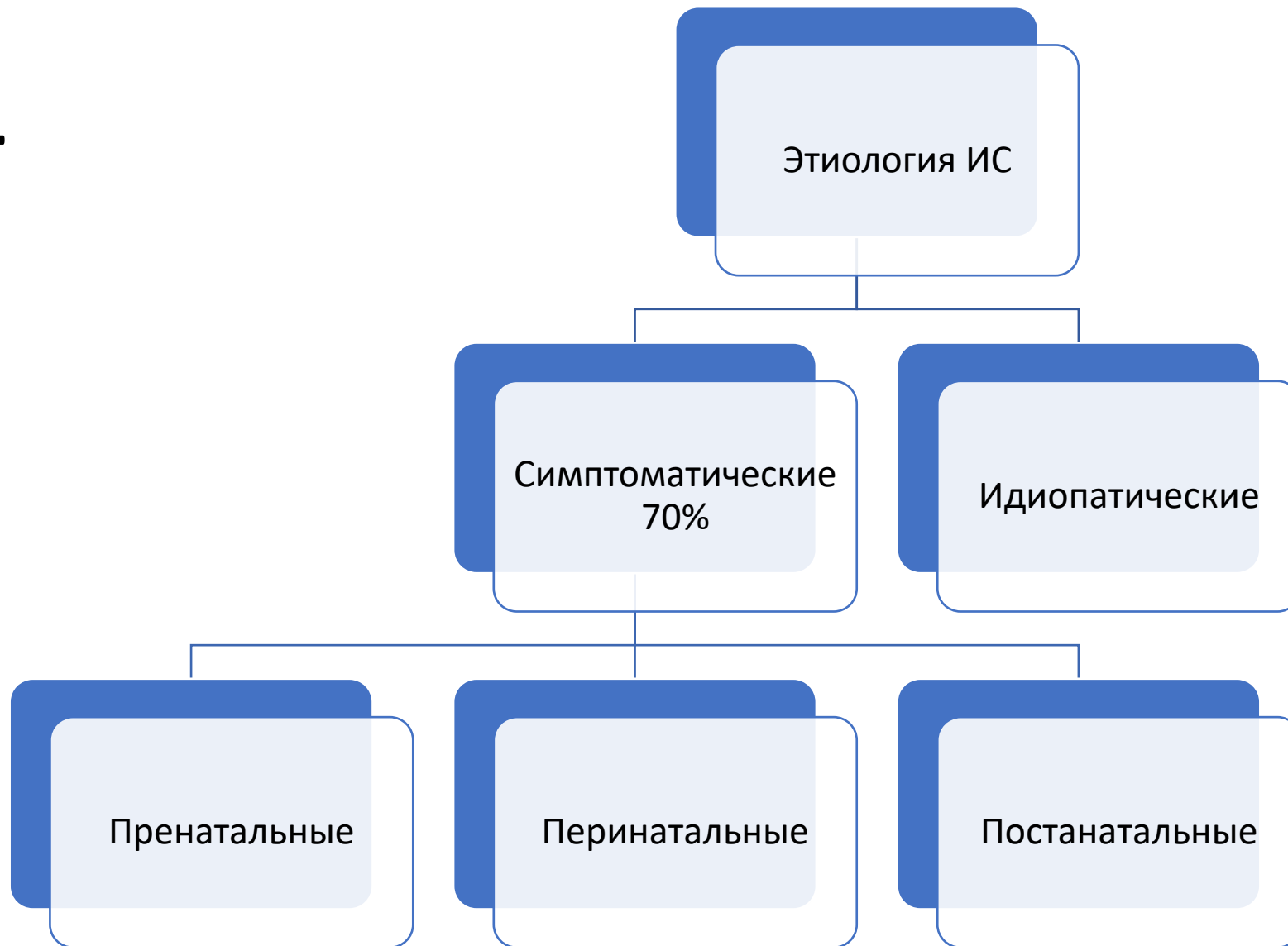
Отсутствие нормальных паттернов сна

Цитата:

- «... доступные данные пока не позволяют сделать заключение о том, что сонные веретена являются специфическим и независимым фактором прогноза.. Но так как они необходимы для консолидации памяти и демонстрируют активную роль сна в обучении и памяти, существует гипотеза о том, что их отсутствие на ЭЭГ увеличивает риск когнитивной задержки...»

Lähdetie J, Muñoz-Ruiz M, Kokki H. Does the absence or presence of sleep spindles on EEG have prognostic value for cognitive outcome in children with infantile epileptic spasms syndrome? A systematic literature review. *Epileptic Disord.* 2024 Feb;26(1):60-68. doi: 10.1002/epd2.20192. Epub 2024 Jan 18. PMID: 38116687.

MPT





Пренатальные ИС

- Пороки развития
- Нейрокожные синдромы
- Хромосомные аномалии
- Патогенные мутации
- Врожденные дефекты метаболизма
- Внутриутробные инфекции

Перинатальные. ИС

- ГИЭ

Постнатальные

- Травмы
- Опухоли
- Инфекции ЦНС
- Утопления

ИС

- МРТ (повторно через 6 мес?)
- ЭЭГ

Не ясна
ЭТИОЛОГИЯ

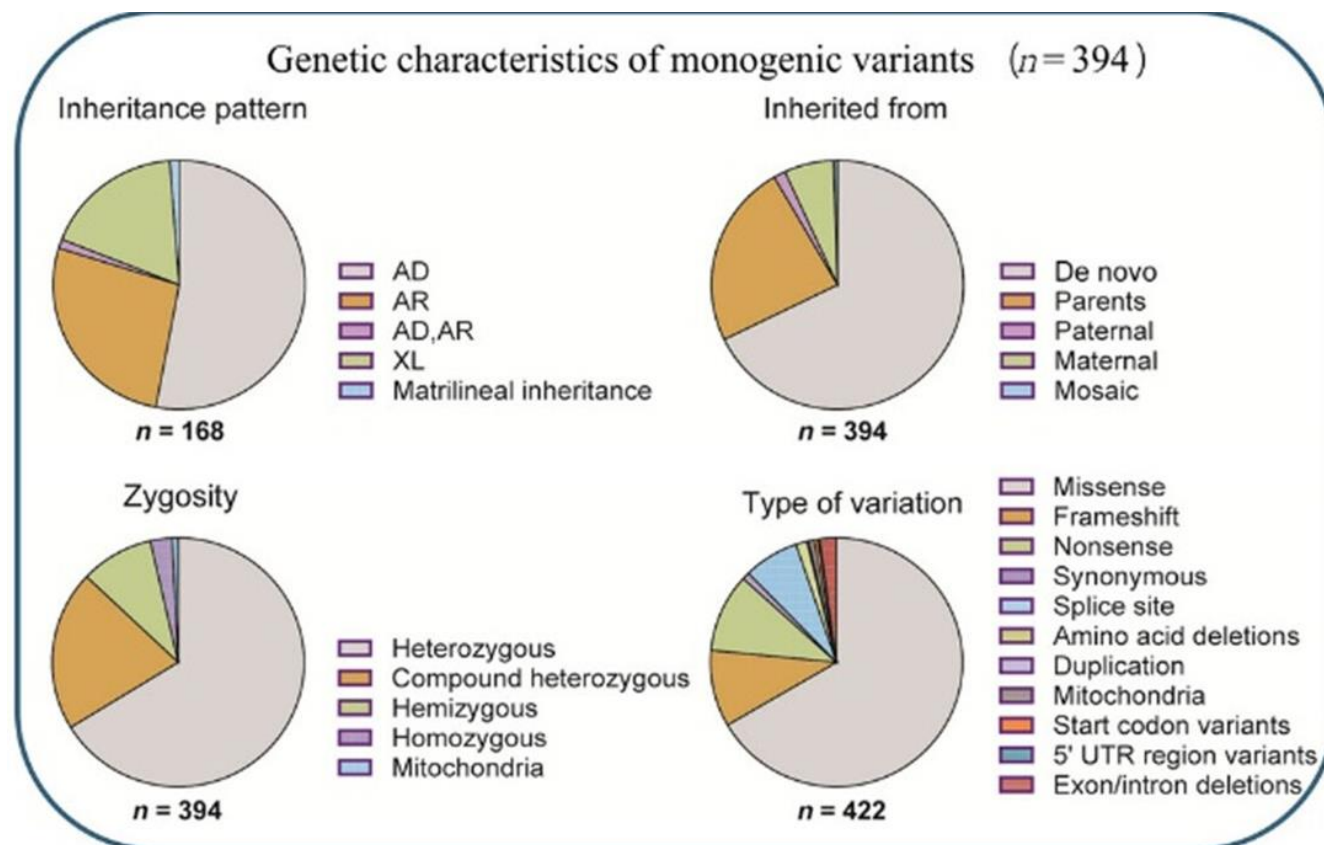
- Генетическое обследование
- Метаболические тесты

Не ясна
ЭТИОЛОГИЯ

- Криптогенные (идиопатические) ИС 10%

Генетическое популяционное исследование пациентов с СИЭС в Китае

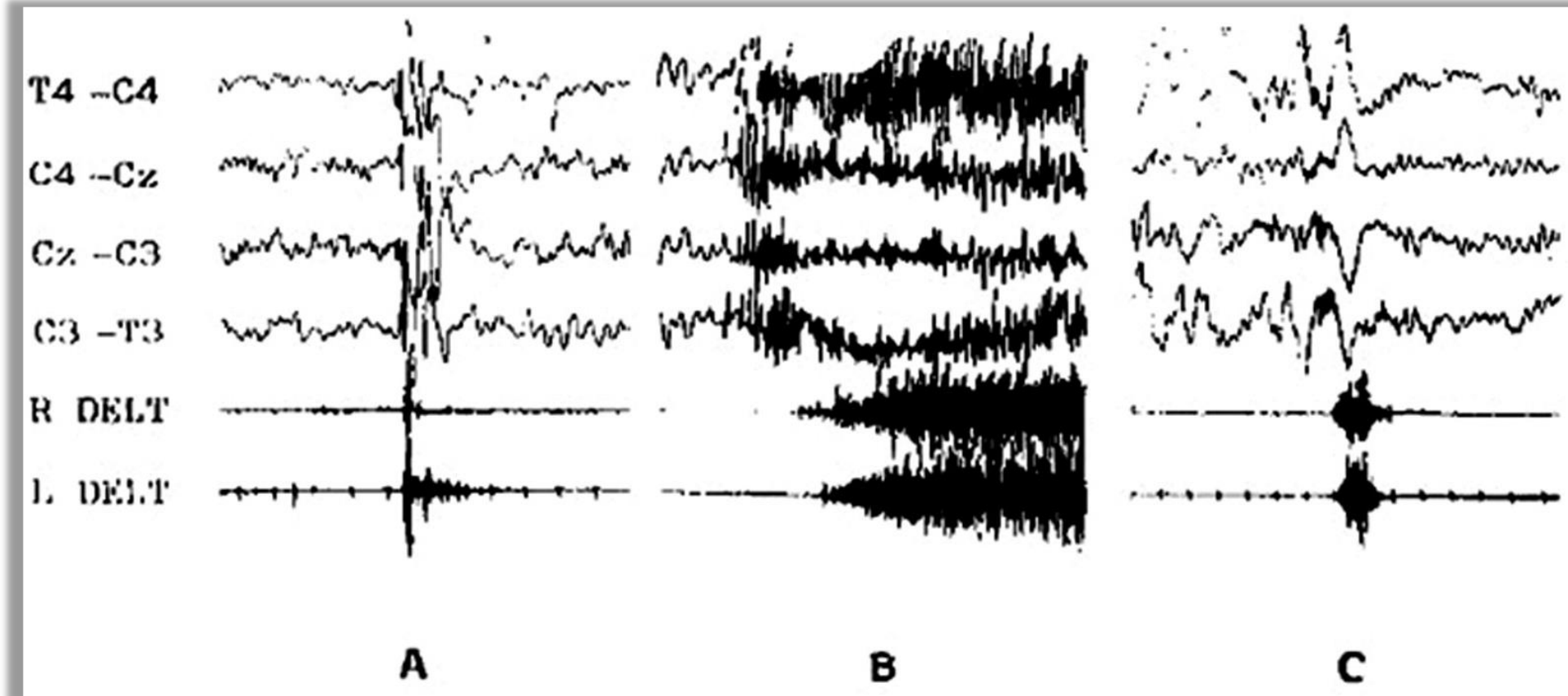
- У большинства из 430 детей были обнаружены монгенные мутации (394=91,6 %), а у 36 были хромосомные аномалии или изменения в количестве генных копий.
- В исследовании идентифицировано 168 генов, связанных с СИЭС, включая 14 генов, ранее не связанных ни с одним известным заболеванием.
- Всего известно 346 генов, связанных с СИЭС.
- Функции этих генов в основном связаны с мембранным потенциалом, синаптической передачей сигналов и активностью различных ионных каналов.



Дифференциальный диагноз

- Колики
- Гастроэзофагальный рефлюкс
- Неэпилептический миоклонус сна
- Рефлекс Моро
- Доброкачественный инфантильный миоклонус
- Тонические и миоклонические эпилептические приступы

Диф диагноз: миоклонический приступ (А), тонический приступ (В), эпилептический инфантильный спазм (С)



Гипсаритмия обычно ослабевает или прекращается во время серии эпилептических спазмов, ЭМГ помогает отличить эпилептические спазмы от миоклонических и тонических приступов

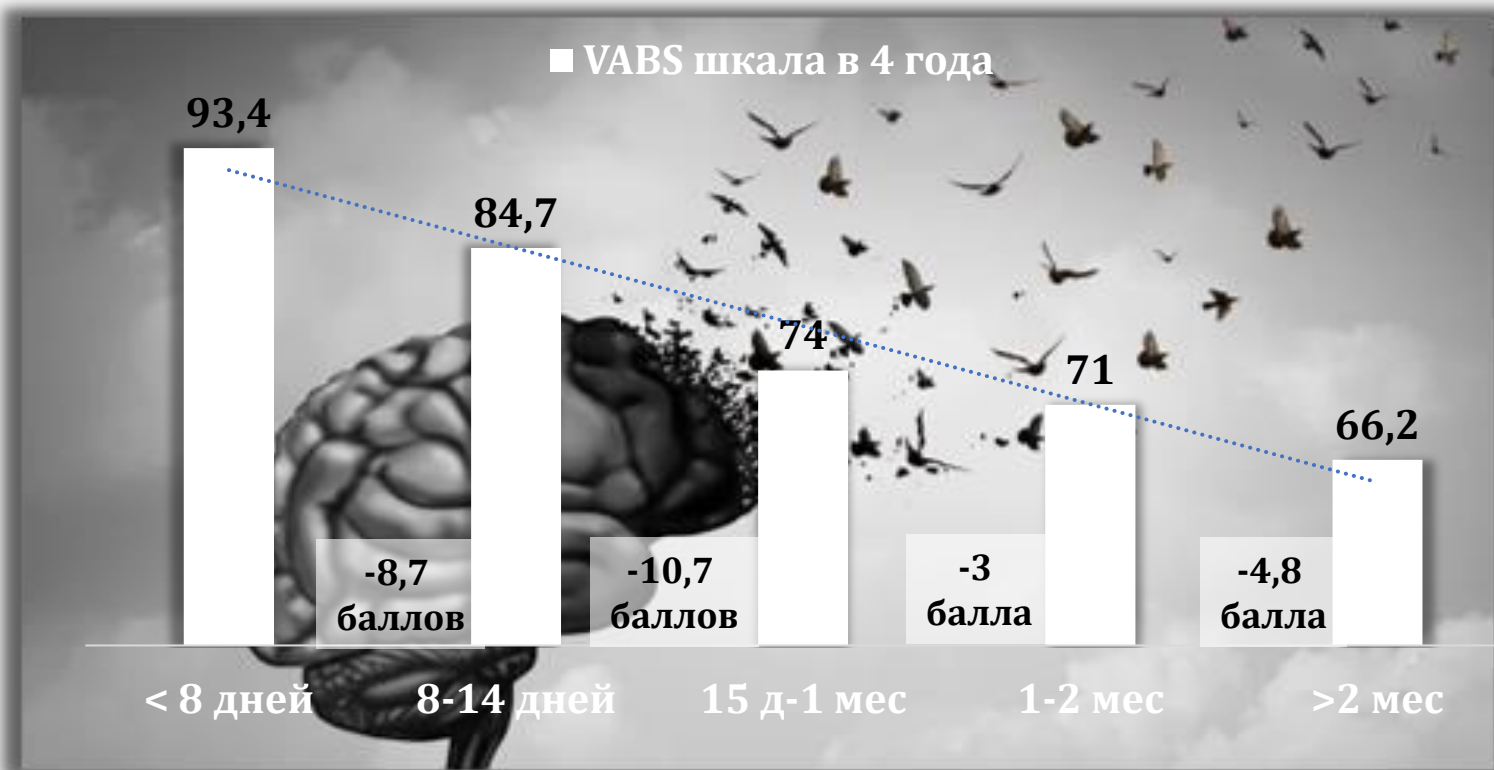
Лечение инфантильных спазмов

Если у ребенка до 2 лет подозреваются или подтверждаются
инфантильные спазмы, **в течение 24 часов** срочно направьте
ребенка к детскому неврологу для обеспечения быстрого
обследования, включая электроэнцефалограмму во сне (ЭЭГ),
и **быстрого лечения** для прекращения спазмов



Потеря 0,5 балла интеллекта (по VABS) за каждый день задержки терапии препаратом первой линии у пациентов с СИЭС без структурных нарушений (в среднем за 2 месяца задержки)

- N=77, оценка сроков начала терапии и интеллектом препаратом 1 линии
- Шкала адаптивного поведения Vineland (VABS) - стандартизированное интервью для оценки адаптивного поведения и диагностики нарушений интеллекта, задержек развития и аутизма
- Каждый шаг в задержке терапии снижал VABS по 7,3–0,4 балла ($p = 0,014$) к 4 годам у всех пациентов
- Достоверная связь между временем начала терапии препаратом первой линии, этиологией и когнитивными исходами ($p = 0.004$)



Сроки начала терапии вигабатрином или стероидами

Препараты первой очереди выбора

Вигабатрин

Не требует
лабораторного
контроля

Просто назначается

Безопасен

Больше доказательная
база

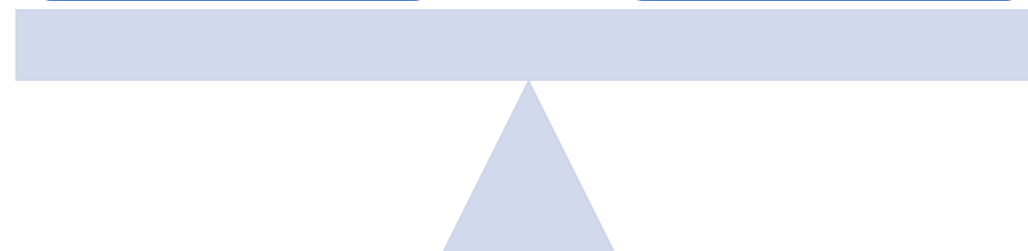
Кортикостероиды

Требуют контроля
терапии

Большой процент
побочных эффектов

Много разных
протоколов

Более эффективны

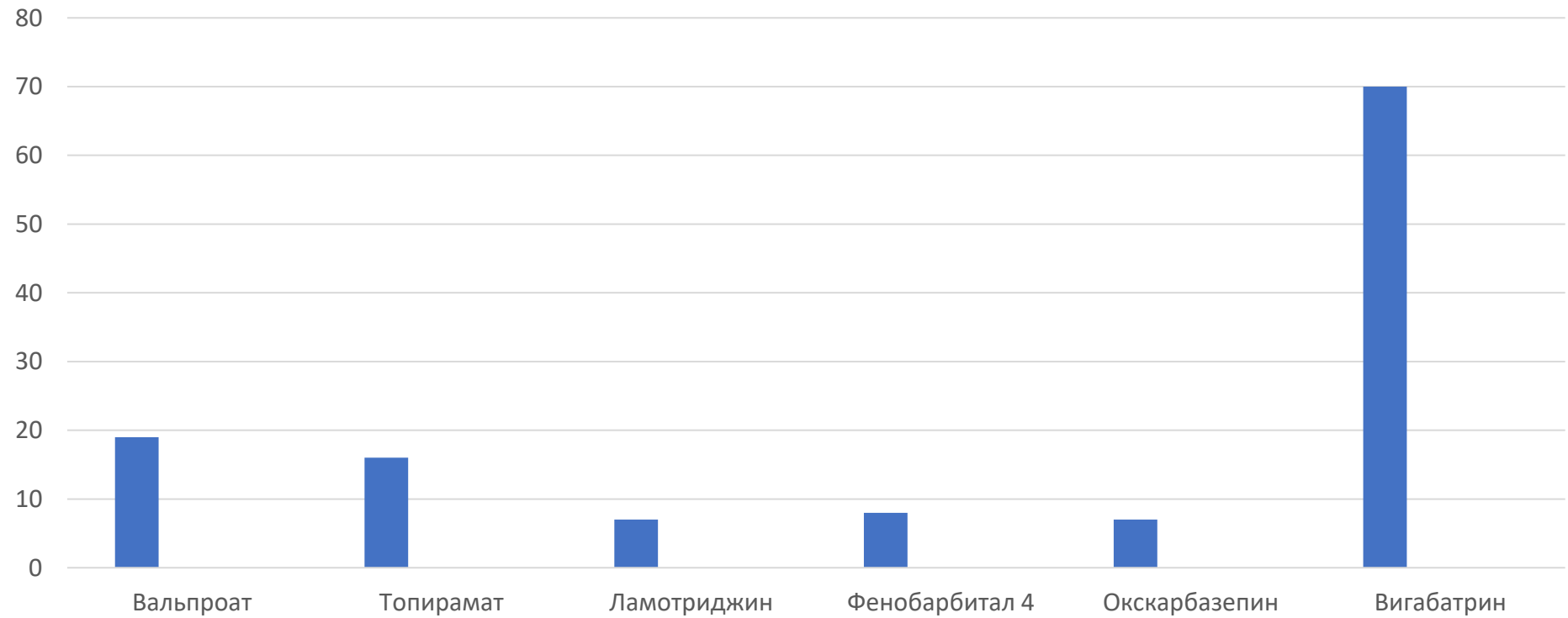


Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Охапкина Т.Г.¹, Белоусова Е.Д.^{1, 2}, Шулякова И.В.¹, Калмыкова Г.В.³

Оценка эффективности противосудорожной и гормональной
терапии эпилептических спазмов в группе российских пациентов





Xu Z, Gong P, Jiao X, Niu Y, Wu Y, Zhang Y, Chang X, Yang Z. Efficacy of vigabatrin in the treatment of infantile epileptic spasms syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia Open*. 2023 Jun;8(2):268-277. doi: 10.1002/epi4.12703.

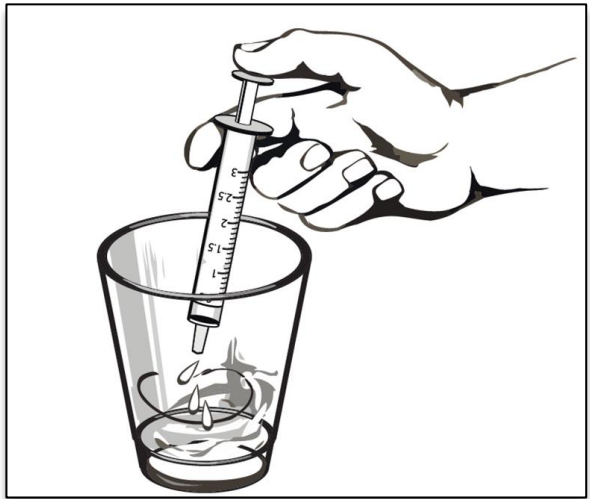
ТН: Инфура®, таблетки 500 мг №100, гранулы 500 мг №50

Формы выпуска	<ul style="list-style-type: none">• Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 500 мг №100• Гранулы для приготовления раствора 500 мг №56
Фарм группа	Противоэпилептические средства
Показания	<p>В качестве монотерапии при лечении инфантильных спазмов (синдром Веста)</p> <p>В составе комплексной терапии при лечении резистентных парциальных эпилепсий со вторичной генерализацией или без, когда все другие подходящие терапевтические комбинации оказались недостаточно эффективными или плохо переносимыми.</p>
Противопоказания	Гиперчувствительность к вигабатрину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в п.6.1. Перечень вспомогательных веществ.
Производство	АО «Фармпроект», Санкт-Петербург
Держатель РУ	ООО «Ринфарм», Москва
ЖНВЛП	Нет



Гранулы (на 98% состоят из
субстанции вигабатрина)
хорошо растворяются в
жидкости:
500 мг в 1 мл воды

Оптимально использовать
мерный шприц на 5-10 мл



Количество пакетиков	Объем воды для растворения	Концентрация вигабатрина в растворе	Назначенная разовая доза	Объем приготов- ленного раствора
1 пакетик	5 мл	100 мг/мл	100 мг	1 мл
			200 мг	2 мл
			300 мг	3 мл
			400 мг	4 мл
			500 мг	5 мл
2 пакетика	10 мл	100 мг/мл	600 мг	6 мл
			700 мг	7 мл
			800 мг	8 мл
			900 мг	9 мл
			1000 мг	10 мл

Инфира®

Вигабатрин режим дозирования (инструкция)

- Синдром Веста: начальная доза 50 мг/кг в день, рекомендованная доза до 150 мг/кг, титрация 1 неделя

1 неделя – 50 мг на кг веса

2 неделя - 100 мг на кг веса

3 неделя – 150 мг на кг веса

```
graph LR; A[Оценка эффективности ВГБ через 2 недели] --> B[Недостаточная эффективность или ее нет]; B --> C[Гормональная терапия];
```

Оценка
эффективности
ВГБ через 2
недели

Недостаточная
эффективность
или ее нет

Гормональная
терапия

```
graph LR; A[Оценка эффективности ВГБ через 1-2 недели] --> B[Эффективен]; B --> C[Прием в течение 2-х лет];
```

Оценка
эффективности
ВГБ через 1-2
недели

Эффективен

Прием в
течение 2-х лет

Kuchenbuch M, Lo Barco T, Chemaly N, Chiron C, Nabbout R. Fifteen years of real-world data on the use of vigabatrin in individuals with infantile epileptic spasms syndrome. *Epilepsia*. 2024 Feb;65(2):430-444. doi: 10.1111/epi.17808. Epub 2023 Dec 20. PMID: 37872396.



«Риски для зрения у вигабатрина снижены»

- «Новые данные, опубликованные в американском реестре вигабатрина, которые отслеживали более 9000 пациентов, получавших вигабатрин в течение 16 лет, не обнаружили, ни одного клинически значимого нарушения зрения.
- У немногих (2%) пациентов зафиксированы нарушения полей зрения на ЭРГ, но ни у одного из них не было установлено, что это было вызвано Вигабатрином. Таким образом, риск для зрения оказывается ниже, чем считалось ранее»

Specchio N, Nabbout R, Aronica E, Auvin S, Benvenuto A, de Palma L, Feucht M, Jansen F, Kotulska K, Sarnat H, Lagae L, Jozwiak S, Curatolo

Гормональная терапия ИС

Тетракозактид*,
преднизолон,
метилпреднизолон,
дексаметазон,
гидрокортизон

Пульс,
пероральный
прием,
внутримышечно

Дозы и
продолжительность
варьируют

Разные протоколы
контроля
безопасности

* Не зарегистрирован в РФ

ВГБ и гормоны
недостаточно
эффективны

Клобазам

Топирамат и др

Кетогенная диета,
радикальная
нейрохирургия?,
VNS,
каллозотомия

Эффективность
кетогенной
диеты при ИС

1 месяц

35%

прекращения
спазмов

3 месяца

еще 30%

прекращения
спазмов

Выводы Общий прогноз синдрома эпилептических
инфантильных спазмов серьезен

Летальность от 3 до 30%

Время до назначения терапии
и ее адекватность – основной фактор
прогноза развития ребенка!

задержкой адекватной терапии

Вигабатрин - препарат первой очереди выбора
в лечении ИС

Спасибо за внимание!

edbelous53@gmail.com