

Получена: 02 октября 2021 / Принята: 24 января 2022 / Опубликовано online: 28 февраля 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.1.018

УДК 616.853-009

## СИНДРОМ ВЕСТА: ЭТИОЛОГИЯ И РАННИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Бибигуль А. Абдыгалык<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8171-6112>

**Назира А. Жаркинбекова<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5069-1562>

**Маржан М. Лепесова<sup>3</sup>, Латина А. Текебаева<sup>1</sup>, Елена Д. Белоусова<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Казахский Медицинский Университет «ВШОЗ», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> Южно-Казахстанская государственная медицинская академия, г. Шымкент, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Казахский Медицинский Университет Непрерывного Образования, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> Научно-Исследовательский Институт Педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Отдел психоневрологии и эпилептологии, г. Москва, Российская Федерация.

### Резюме

**Введение:** Гипсаритмия проявляется хаотичными несинхронными спайками с высокой амплитудой, преимущественно с медленно-волновой активностью. Данный электроэнцефалографический паттерн впервые был отмечен среди большого количества пациентов с инфантильными спазмами. Триада симптомов: инфантильные спазмы, задержка психомоторного развития и гипсаритмия на электроэнцефалографии была названа синдромом Веста, который имеет постепенное развитие, как у здоровых детей, так и на фоне психомоторной задержки. Синдром Веста относится к тяжелым вариантам эпилептических заболеваний детей ввиду сложной терапевтической тактики и нарушенного умственного развития. Определение этиологических причин и ранних диагностических признаков способствует более точному прогнозу и выбору терапии.

**Цель:** проанализировать и систематизировать публикации, посвященные вопросам изучения этиологии и ранних диагностических признаков синдрома Веста.

**Стратегия поиска:** поиск литературы был осуществлен в электронных базах PubMed, The Cochrane library, Google Scholar и e-library по ключевым словам (синдром Веста, детский спазм, синдром инфантильных спазмов, электроэнцефалография, эпилептические спазмы, прогноз, рецидив приступа, дети, терапия). Релевантные работы, отражающие характеристики проблемы были приняты для описания в обзоре.

**Результаты:** В научной литературе наряду с диагнозом «синдром Веста» применяются такие термины, как инфантильные спазмы или эпилептические спазмы. За последние годы были достигнуты значительные успехи во всех значимых и менее распространенных аспектах данного расстройства, включая его номенклатуру, этиологию, связанные генетические факторы, разнообразие клинических признаков и сложные фенотипы, а также методы лечения и прогноз. Синдром Веста характеризуется сочетанием кластерных спазмов, гипсаритмии на электроэнцефалограмме и психомоторного регресса. Терапию следует начинать как можно скорее после выявления диагноза, в особенности в младенческом возрасте, для достижения максимального контроля приступов и улучшения отдаленных исходов.

**Выводы:** Предикторами неблагоприятного исхода синдрома Веста можно считать: структурную и генетическую форму заболевания, неонатальные судороги, наличие эпилептиформной активности на электроэнцефалографии, нарушение нервно-психического развития и наличие от очаговой патологии до спазмов, наличие других приступов кроме спазмов, сохранение эпилептиформной активности в динамике, неэффективность терапии первой линии.

**Ключевые слова:** синдром Веста, детский спазм, синдром инфантильных спазмов, электроэнцефалография, эпилептические спазмы, прогноз, рецидив приступа.

### Abstract

## VESTA SYNDROME: ETIOLOGY AND EARLY DIAGNOSTIC SIGNS. LITERATURE REVIEW

**Bibigul A. Abdygalyk<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0001-8171-6112>

**Nazira A. Zharkinbekova<sup>2</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-5069-1562>

**Marzhan M. Lepesova<sup>3</sup>, Latina A. Tekebaeva<sup>1</sup>, Elena D. Belousova<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Kazakhstan Medical University "KSPH", Almaty c., Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent c., Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> Kazakh medical university of continuing education, Almaty c., Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> The Scientific Research Institute of Pediatrics of the Russian National Research Medical University named N.I. Pirogov, the Department of Psychoneurology and Epileptology, Moscow c., Russian Federation.

**Introduction:** Hypsarrhythmia is manifested by chaotic asynchronous spikes with a high amplitude, mainly with slow-wave activity. This electroencephalographic pattern was first noted among a large number of patients with infantile spasms.

The triad of symptoms: infantile spasms, delayed psychomotor development and hypsarrhythmia on electroencephalography was called West syndrome, which has a gradual development both in healthy children and against the background of psychomotor delay. West's syndrome is a severe variant of epileptic diseases in children due to complex therapeutic tactics and impaired mental development. Determination of etiological causes and early diagnostic signs contributes to a more accurate prognosis and choice of therapy.

**Objective:** analyze and systematize publications devoted to the study of the etiology and early diagnostic signs of West syndrome.

**Results:** In the scientific literature, along with the diagnosis of West syndrome, terms such as infantile spasms or epileptic spasms are used. In recent years, significant advances have been made in all significant and less common aspects of the disorder, including its nomenclature, etiology, associated genetic factors, clinical diversity and complex phenotypes, as well as treatment and prognosis. West syndrome is characterized by a combination of cluster spasms, hypsarrhythmia on an electroencephalogram, and psychomotor regression. Treatment should be started as soon as possible after diagnosis, especially during infancy, to maximize seizure control and improve long-term outcomes.

**Conclusions:** Predictors of an unfavorable outcome of West syndrome can be considered: the structural and genetic form of the disease, neonatal seizures, the presence of epileptiform activity on electroencephalography, impaired neuropsychic development and the presence of focal pathology before spasms, the presence of seizures other than spasms, persistence of epileptiform activity in dynamics, ineffectiveness of the first therapy lines.

**Key words:** West syndrome, infantile spasm, infantile spasm syndrome, electroencephalography, epileptic spasms, prognosis, seizure recurrence.

Түйіндеме

## ВЕСТ СИНДРОМЫ: ЭТИОЛОГИЯСЫ ЖӘНЕ ЕРТЕ ДИАГНОСТИКАЛЫҚ БЕЛГІЛЕРІ. ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

**Бибигуль А. Абдыгалык<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8171-6112>**

**Назира А. Жаркинбекова<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5069-1562>**

**Маржан М. Лепесова<sup>3</sup>, Латина А. Текебаева<sup>1</sup>, Елена Д. Белоусова<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> «ҚДСЖМ» Қазақстандық Медицина Университеті, Алматы қаласы, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> Оңтүстік Қазақстан Медицина Академиясы, Алматы қаласы, Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> Қазақ Медициналық Үздіксіз Білім Беру Университеті, Алматы қаласы, Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> Педиатрия ғылыми-зерттеу институты, Ресей ұлттық ғылыми медициналық университеті. Н.И. Пирогов, психоневрология және эпилептология кафедрасы, Мәскеу қ., Ресей Федерациясы.

**Кіріспе:** Гипсаритмия жоғары амплитудалы хаотикалық синхронды емес спайктармен, негізінен баяу толқындық белсенділікпен көрінеді. Бұл электроэнцефалографиялық белгі (паттерн) алғаш рет инфантильді спазмы бар пациенттердің көпшілігінде байқалды. Симптомдардың үштігі: инфантильді тырысулар, психомоторлық дамудың тежелуі және электроэнцефалографиядағы гипсаритмия Вест синдромы деп аталды, ол сау балаларда да, психомоторлық тежелуі бар балаларда да біртіндеп дамиды. Вест синдромы-бұл күрделі терапиялық тактикаға және ақыл-ой дамуының бұзылуына байланысты балалардың эпилептикалық ауруларының ауыр нұсқаларына жатады. Этиологиялық себептер мен ерте диагностикалық белгілерді анықтау терапияны дәлірек болжауға және таңдауға мүмкіндік береді.

**Жұмыстың мақсаты:** Вест синдромының этиологиясы мен ерте диагностикалық белгілерін зерттеуге арналған басылымдарды талдау және жүйелеу.

**Стратегиялық ізденіс:** әдебиеттерді іздеу PubMed, Cochrane library, Google Scholar және e-library электронды базаларында жүргізілді (Веста синдромы, балалардың спазмы, нәрестелік құрысулар синдромы, электроэнцефалография, эпилептикалық құрысулар, болжам, ұстаманың қайталануы, балалар, терапия). Мәселенің сипаттамаларын көрсететін тиісті жұмыстар шолуда сипаттау үшін қабылданды.

**Нәтижесі:** ғылыми әдебиеттерде "Вест синдромы" диагнозымен қатар инфантильді спазмдар немесе эпилептикалық спазмдар сияқты терминдер қолданылады. Соңғы жылдары бұл бұзылыстың барлық маңызды және аз кездесетін аспектілері, оның номенклатурасы, этиологиясы, байланысты генетикалық факторлар, клиникалық белгілердің әртүрлілігі және күрделі фенотиптер, емдеу және болжау сияқты маңызды жетістіктерге қол жеткізілді. Вест синдромы кластерлік спазмдардың, электроэнцефалограммадағы гипсаритмияның және психомоторлық регрессияның үйлесімімен сипатталады. Терапияны диагнозды анықтағаннан кейін, әсіресе нәресте кезінен бастап, ұстамаларды барынша бақылауға және ұзақ мерзімді нәтижелерді жақсартуға қол жеткізу керек.

**Қорытындылар:** Вест синдромының қолайсыз нәтижесін болжаушылар деп санауға болады: аурудың құрылымдық және генетикалық формасы, неонатальды құрысулар, электроэнцефалографияда эпилептиформалық белсенділіктің болуы, нейropsychикалық дамудың бұзылуы және құрысуларға дейін фокустық патологияның болуы, құрысулардан басқа басқа ұстамалардың болуы, динамикада эпилептиформалық белсенділіктің сақталуы, бірінші қатардағы терапияның тиімсіздігі.

**Түйінді сөздер:** Вест синдромы, балалардың құрысуы, нәрестелік құрысу синдромы, электроэнцефалография, эпилептикалық құрысулар, болжам, ұстаманың қайталануы.

**Библиографическая ссылка:**

Абдыгалык Б.А., Жаркинбекова Н.А., Лепесова М.М., Текебаева Л.А., Белоусова Е.Д. Синдром Веста: этиология и ранние диагностические признаки. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2022. 1(Т.24). С. 157-166. doi 10.34689/SH.2022.24.1.018

Abdygalyk B.A., Zharkinbekova N.A., Lepesova M.M., Tekebaeva L.A., Belousova E.D. Vesta syndrome: etiology and early diagnostic signs. Literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 1, pp. 157-166. doi 10.34689/SH.2022.24.1.018

Абдыгалык Б.А., Жаркинбекова Н.А., Лепесова М.М., Текебаева Л.А., Белоусова Е.Д. Вест синдромы: этиологиясы және ерте диагностикалық белгілері. Әдебиетке шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 1 (Т.24). Б. 157-166. doi 10.34689/SH.2022.24.1.018

**Введение**

В своей научной работе, опубликованной в журнале «Lancet» в 1841 году W.J.West впервые дает описание инфантильных спазмов, которыми страдал его сын. Ему удалось акцентировать внимание на непрерывном прогрессировании, особенно в психомоторной сфере [76]. Ранее заболевание считалось неизлечимым до момента открытия действия на приступы адренокортикотропного гормона. Гипсаритмия (hypsi – с греческого «высокий», а arrythmia – «отсутствие ритма») проявляется хаотичными несинхронными спайками с высокой амплитудой, преимущественно с медленно-волновой активностью. Данный электроэнцефалографический паттерн, впервые был отмечен среди большого количества пациентов с инфантильными спазмами еще в 1950-х годах [6]. Далее, спустя 10 лет изучения, такую триаду симптомов, как инфантильные спазмы, задержка психомоторного развития и гипсаритмия на электроэнцефалографии (ЭЭГ) решили называть синдромом Веста [24]. Выявление участков поражения головного мозга при функциональной нейровизуализации привело к дополнительному изучению формы эпилепсии, которая ранее определялась как генерализованная [12]. Оценка эффективности применения вигабатрина и положительный результат в динамике лечения дали новый старт в изучении и терапии пациентов с синдромом Веста [11], [28]. В 1984 году S.Ohtahara в своей работе охарактеризовал развитие и взаимосвязь трех форм эпилептических энцефалопатий в зависимости от возраста: ранняя эпилептическая энцефалопатия – синдром Веста, а затем синдром Леннокса-Гасто [53]. Синдром Веста, проявляющийся триадой признаков, имеет постепенное развитие, с возможностью появления первых симптомов как у здоровых детей, так и на фоне психомоторной задержки [2].

Синдром Веста также известен как инфантильные спазмы (ИС), и это возрастное расстройство, которое обычно возникает в течение первого года жизни с пиком между 4 и 7 месяцами. Некоторые случаи возникают в возрасте до 14 лет, о чем свидетельствует Международная лига против эпилепсии (ILAE), которая демонстрирует, что состояние не ограничивается первым годом жизни. Заболеваемость встречается в 2–5 случаев на 10 000 новорожденных, причем чаще болеют мальчики [5], [79], [61]. Спазмы являются

основным клиническим признаком данного состояния. Спазмы – это внезапные и короткие сокращения мышц шеи, туловища и конечностей, которые происходят в разное время, от долей секунды до 1-2 с. Спазмы обычно возникают группами и колеблются от нескольких до сотен в течение 1 дня. Спазмы часто возникают при пробуждении или засыпании. Рывки обычно сгибательные, но также могут быть разгибательными или смешанными. Спазмам иногда предшествует плач или крик, и они иногда ассоциируются с другими клиническими явлениями, такими как цианоз, бледность, отклонение глаз и изменение частоты дыхания или сердечного ритма [79], [77], [48].

Синдром Веста относится к тяжелым вариантам эпилептических заболеваний детей ввиду сложной терапевтической тактики и значительного нейропсихического регресса. Определение этиологических причин и ранних диагностических признаков способствует более точному прогнозу и выбору терапии.

**Цель:** проанализировать и систематизировать публикации, посвященные вопросам изучения этиологии и ранних диагностических признаков синдрома Веста.

**Стратегия поиска.** Поиск литературы был осуществлен в электронных базах PubMed, The Cochrane library, Google Scholar и e-library по ключевым словам (синдром Веста, детский спазм, синдром инфантильных спазмов, ЭЭГ, эпилептические спазмы, прогноз, рецидив приступа, дети, терапия). Глубина поиска составила 10 лет, однако для характеристики эволюции диагностики были взяты и более отдаленные даты индексации. Основная литература набиралась за период с 1919 по 2020 г, за исключением статей, характеризующих эволюцию диагностики. Релевантные работы, отражающие характеристики проблемы были приняты для описания в обзоре.

Источники отбирались в соответствии с базовым контекстом исследования. Преимущество отдавалось публикациям в рецензируемых изданиях. На первом этапе был отобран общий массив статей, из которого были отфильтрованы наиболее подходящие по ключевым словам и контексту.

**Критерии включения:** отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях, полные версии статей, диссертации, протоколы диагностики на русском и английском языках

с открытым доступом. Поиск информации осуществлялся по ключевым словам.

Критериями исключения статьи, авторефераты и научные публикации, описывающие единичные случаи, резюме докладов, личные сообщения и тезисы. В ходе поиска было найдено 151 источник, из которых для более подробного изучения было отобрано и проанализировано 80 источников (Рисунок 1). Для

поиска были использованы следующие поисковые запросы: синдром Веста, детский спазм, синдром инфантильных спазмов, ЭЭГ, эпилептические спазмы, прогноз, рецидив приступа, дети, терапия.

Тема исследования выполнена в рамках проекта докторской диссертации по одноименному направлению.

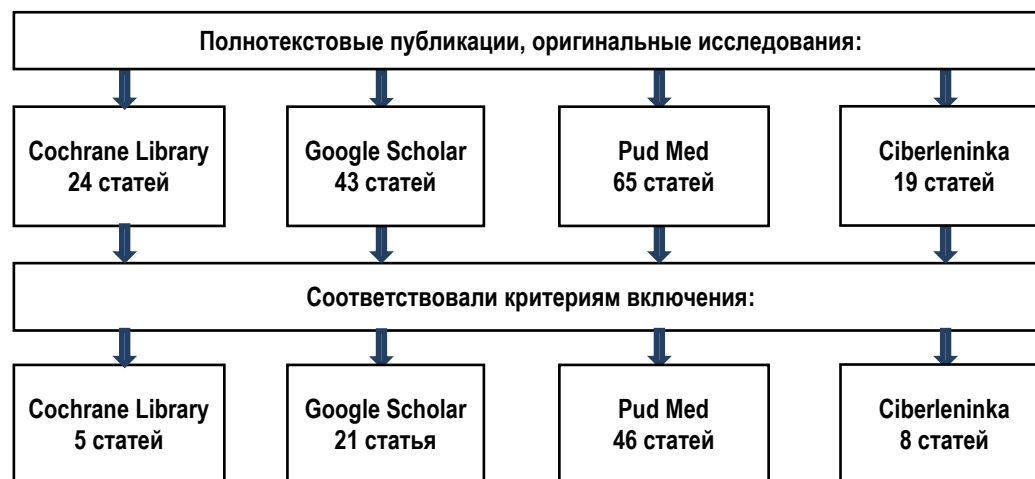


Рисунок 1. Поиск и отбор литературных источников для анализа по синдрому Веста с 1979 по 2020 гг.

#### Результаты исследования и обсуждение Эволюция изучения синдрома Веста

В научной литературе, а также в клинической практике наряду с диагнозом «синдром Веста» применяются такие термины, как инфантильные спазмы (ИС) в соответствии с наиболее значимым клиническим событием, и эпилептические спазмы (ЭС), так как данное расстройство может начаться и вне младенческого возраста [13], [66].

Термины синдром Веста и ИС относятся к классическим и по-прежнему часто цитируются в литературе. Термин ЭС был включен в общее определение «синдрома инфантильных спазмов» (ИС), поскольку различные типы приступов, ЭЭГ и особенности развития имеют тенденцию происходить все вместе и одновременно [41], [22].

ИС относится к группе «ранних эпилептических энцефалопатий», характеризующихся тяжелыми, лекарственно-устойчивыми эпилептическими расстройствами с началом в раннем возрасте, связанными со стойкими аномалиями ЭЭГ и когнитивными дефектами.

По определению, в этой группе расстройств судороги сами по себе могут вносить вклад, помимо причинно-следственных связей, в прогрессирование церебральной дисфункции [22, 64, 44, 8]. Иctalный фенотип является результатом клеточного / молекулярного каскада, который, в свою очередь, отвечает за аномалии развития нервной системы. Также, в литературе есть данные о существовании иctalного феномена без связанных аномалий ЭЭГ [9]. В ряде исследований термины – синдром Веста, инфантильные спазмы, эпилептические спазмы и синдром инфантильных спазмов по-прежнему используются как взаимозаменяемые.

За последние годы были достигнуты значительные успехи во всех значимых и менее распространенных аспектах данного расстройства, включая его номенклатуру, этиологию, связанные генетические факторы, разнообразие клинических признаков и сложные фенотипы, а также методы лечения и прогноз [44, 8, 9].

По разным оценкам, инфантильные спазмы встречается примерно в 0,249 случаев на 1000 живорождений [35] с общей распространенностью 1 на 10 000 детей в возрасте 10 лет [43], [18]. Число детей, страдающих данным заболеванием, относительно постоянно по данным популяционных исследований [35]. Оба пола подвержены относительно одинаково подвержены заболеванию, однако ряд авторов, отмечает незначительное преобладание мужского пола в группе пациентов.

ИС первоначально были классифицированы как идиопатические, криптогенные и симптоматические на основании клинической оценки. Первая и вторая группы включают пациентов с нормальным и нарушенным неврологическим развитием, соответственно, до появления симптомов и без установленной причины. В последнюю группу входят дети с нарушением развития и признанной этиологией [23].

Некоторые случаи синтетически делятся на «криптогенные» и «симптоматические». Комиссия по классификации и терминологии ILAE в 2010 году заменила «криптогенные» и «симптоматические» на «криптогенные» и «симптоматические» генетические, структурные, метаболические и неизвестные этиологии [48].

#### Роль генетики как этиологического фактора

По данным I.E. Scheffer et al. [64], большинство генов, участвующих в ИС, демонстрируют

генотипическую гетерогенность, как это происходит с другими неврологическими расстройствами. Генетическая предрасположенность вызывать ИС была выдвинута *O. Dulac et al.* [19] и *K. Hemminki et al.* [33], на основании наблюдения, что вероятность наличия ИС повышалась в семьях, в которых другие члены были затронуты эпилептическими припадками. Генетическая предрасположенность в случаях ИС подтверждается также сообщениями об ИС у близнецов. В этом отношении *L. Pavone et al.* [55] впервые описали возникновение ИС у монозиготных близнецов, у которых симптомы начались в течение короткого промежутка времени (несколько часов) друг от друга.

Подобные результаты были зафиксированы *G. Coppola et al.* [15] в трех независимых группах монозиготных близнецов: в каждой группе близнецов эпилептические спазмы возникали в один и тот же день, в течение нескольких часов между близнецами. Этот феномен трудно объяснить: возможно, что связанное со временем, предварительно запрограммированное молекулярное / клеточное событие может действовать, вызывая у данного человека начало и общее возникновение спазмов, что в некоторой степени похоже на запрограммированные явления апоптоза и клеточного развития [55], [56]. Другое, вероятно, дополнительное объяснение может заключаться в том, что триггеры окружающей среды одновременно влияют на генетически предрасположенных монозиготных близнецов [56].

Непосредственное участие генов в этиологии ИС было связано с обнаружением мутаций гена гомеобокса (ARX1), и гена циклин-зависимой киназы 5 (CDKL5), локализованных в области Хр22 хромосомы человека, у пациентов со сложными фенотипами пороков развития и ИС и ЭС [43], [56], [54]. Эти два гена широко экспрессируются в головном мозге плода, и их роль в развитии мозга убедительно доказана [41], [56,54,37,74,29,75,20].

В обзоре *A.R. Paciorkowski et al.* [54], мутации в генах, не связанных с X хромосомой, включая PAFAN1B1 / LIS1, DCX и TUBA1A, также часто связаны с ИС [56]. Эти гены экспрессируются в ГАМК-ергических интернейронах, и их мутации рассматриваются как прямая причина ИС, вторичных по отношению к разрушению нейрональных клеток во время эмбриогенеза [8], [54], [29].

Недавние исследования расширили спектр генов, связанных с ИС, за счет включения мутаций в WDR45 [47], [49], KCNQ2 R198Q [46], SLC1A4 (вариант) [14], RARS2 [52], UBA5 [16], IARS2 [67], гены hCDKL5 [34] и PHACTR1 [32]. Исследование когорты из 56 китайских семей с ИС, выявило 17 новых генов-кандидатов ИС: ATP2A2, CD99L2, CLCN6, CYFIP1, CYFIP2, GNB1, GPT2, HUWE 1, KMT2D, MYO18A, NOS3, RYR2, RYR1, RYR1 RYR3, TAF1, TECTA и UBA [58].

#### Дополнительные причинные факторы

##### Структурные нарушения головного мозга

К структурным аномалиям головного мозга, являющимися хорошо известными причинами ИС и ЭС относятся: лиссэнцефалия, фокальная корковая дисплазия, полимикрогиригидранэнцефалия [51] и гемимегалэнцефалия. Тем не менее, данные патологии

также являются генетически ассоциированными. Так, например, гены PAFAN1B1 / LIS1 и DCX, связаны с классической лиссэнцефалией, по-видимому, связаны и с ИС примерно у 80% пораженных детей. Гетерозиготная мутация de novo гена KIF2A, также была описана у ребенка с лиссэнцефалией, задержкой развития и ИС [70]. При этом, недавно было обнаружено, что у ребенка с ИС и перивентрикулярной узловой гетеротопией была также обнаружена несбалансированная хромосомная транслокация 3p26.2-10p15.1 и дупликация 6q22.31 [36]. Есть также данные, что у детей с новой гомозиготной нонсенс-мутацией в гене B3GALNT2 были обнаружены клинические признаки, совместимые с диагнозом синдрома Уокера-Варбурга, ИС и нейросенсорной тугоухости [3].

##### Сложные синдромы пороков развития

Синдромы Дауна, Паллистера-Киллиана и Вильямса-Бёрена часто ассоциировались с ИС. По данным *S. Tapp et al.* [69], распространенность эпилептических приступов у пациентов с синдромом Дауна колеблется от 1 до 13%: среди данной группы от 6% до 32% это пациенты с ИС.

Мозаицизм при тетрасомии хромосомы 12p является основной причиной синдрома Паллистера-Киллиана: у пораженных пациентов наблюдается пигментация кожи, битемпоральная алопеция, грубое лицо, эпилептические припадки и умственная отсталость. Примечательно, что у этих пациентов наблюдается поздний ЭС [10].

Синдром Вильямса-Бёрена (СВБ) связан с хромосомной микроделецией, проявляющейся в характерных чертах лица и проблемах с сердцем, связанных с умственной отсталостью. *C.R. Marshall et al.* [45] в своей работе сообщили о пациенте с СВБ с ИС, имеющим в генетическом тесте большую делецию на хромосоме 7q11.23-q21.11, включающую ген MAGI2.

##### Врожденные нарушения обмена веществ

Фенилкетонурия (ФКУ) — это врожденное нарушение обмена веществ, вызванное мутацией гена, кодирующего фермент фенилаланингидроксилазу (ФАГ), который превращает аминокислоту фенилаланин в тирозин и другие компоненты. В доскрининговую эпоху заболеваемость фенилкетонурией достигала 1 на 5000 новорожденных и характеризовалась гипопигментацией кожи, тяжелой задержкой развития и судорогами, включая ИС. У нелеченных пациентов тяжелая мозговая демиелинизация и аномалии серого вещества являются причиной тяжелой церебральной недостаточности. Редкий, но более тяжелый подтип ФКУ — это заболевание, связанное с дефицитом тетрагидробиоптерина (BH4), кофермента промежуточного обмена ароматических аминокислот. У нелеченных пациентов с данной патологией достаточно часто есть сопутствующие симптомы задержки развития и эпилептических приступов типа ИС [26].

Ранние врожденные нарушения метаболизма могут проявляться ИС в качестве первого проявления. *M.T. Alrifai et al.* [5] в группе из 80 детей с ИС зарегистрировали диагноз нейрометаболических расстройств у 10 (12,5%): в структуре отмечались такие состояния, как этилмалоникацидурия,

некетотихиперглицинемия (вызванная геном GCSH), гиперинсулинемическая гипогликемия (HNF17), нарушения функции короткоцепочечного ацилкофермента А, дефицит дегидрогеназы (ассоциированный с геном ACADS), дефицит кофактора молибдена (подтипы MOCSH), вызванный нарушением в гене SLC22A5 и неонатальная гипогликемия, вторичная по отношению к гипопитуитаризму (подтип SPHD15). ИС также могут быть клиническим признаком у детей с глициновой энцефалопатией (вызванной нарушениями в генах GLDC и GCST); DEND (задержка развития, эпилепсия, неонатальный диабет, вызванный геном KCNJ 11); метилмалоникацидурия (вызванная геном MUT), болезнь мочи кленового сиропа (вызванная генами BCKDHA, BCKDHB, DBT и DLD) и пропионовая ацидемия (вызванная генами PCCA и PCCB).

Сообщалось также об ИС у детей с нейродегенеративными расстройствами, включая лейкодистрофию глобоидных клеток, болезнь Краббе (вызванную геном GALC) и болезнь Менкеса (вызванную геном ATP7A) [30, 68, 65]. Редкие заболевания, связанные с ИС, также включают церебротендинный ксантоматоз (вызываемый геном CYP27A1) [27]; дефицит транспорта глюкозы 1 (вызванный мутациями в экзоне 9 гена SLC2A1) [40]; нарушения гликозилирования [59] (вызванные генами ALG1,6,11: подтипы CDG и CDG 1x).

Следует отметить, также пиридоксин-зависимая эпилепсия (ПДЭ) может проявляться различными типами тяжелых припадков, парциальных и генерализованных припадков, атонических и миоклонических припадков, судорожного эпилептического статуса и ИС [71], [57].

#### **Ответ на терапию, как один из предикторов**

Таким образом, синдром Веста или в литературе также могут встречаться такие определения, как ИС или ЭС это возрастная эпилептическая энцефалопатия младенчества, характеризующаяся эпилептическими спазмами сгибательного / разгибательного типа, которые обычно возникают кластерами, гипсаритмией на ЭЭГ и задержкой или регрессом развития. Как было описано выше, заболевание часто имеет генетически-ассоциированную этиологию, наряду со структурной патологией центральной нервной системы. Терапию следует начинать как можно скорее после выявления спазмов в младенческом возрасте для максимально быстрого достижения контроля приступов и улучшения отдаленных результатов заболевания.

На основе научно обоснованных практических рекомендаций с полным обзором литературы на сегодняшний день считается, что адренкортикотропный гормон (АКТГ) и вигабатрин являются единственными препаратами с доказанной эффективностью для лечения первой линии синдрома Веста [44], [26]. Однако долгосрочные исследования показывают, что у значительного числа пациентов, принимавших АКТГ или вигабатрин, наблюдались рецидивы эпилептических спазмов или развитие других приступов [44].

В предыдущих исследованиях также сообщалось как об индивидуальных факторах пациентов, так и о параметрах лечения, которые, по-видимому, также влияют на прогноз развития нервной системы и судорог.

Хотя эти исследования дали противоречивые результаты [50, 62, 4, 39, 27, 42, 31], существует общее мнение, что исходы в наибольшей степени зависят от основных заболеваний и могут быть более благоприятными при криптогенной этиологии заболевания. Раннее распознавание и быстрое лечение могут улучшить исходы у некоторых пациентов, особенно у пациентов с криптогенным синдромом Веста [26], [39].

#### **Прогностические признаки ЭЭГ**

Помимо, перечисленных выше признаков возможные прогностические индикаторы, связанные с благоприятным прогнозом, включают нормальное развитие до начала эпилептических спазмов, нормальные результаты визуализирующих исследований, отсутствие других типов судорог и устойчивый ответ на терапию без рецидивов [60]. Большинство детских неврологов считают, что эффективное лечение синдрома Веста должно приводить как к прекращению эпилептических спазмов, так и к разрешению гипсаритмии на ЭЭГ. Однако прогностическое значение результатов ЭЭГ для контроля эпилептических спазмов формально оценивалось лишь в нескольких работах [80].

Типичным паттерном ЭЭГ при данной патологии является гипсаритмия, которую Гиббс определил как хаотическую и дезорганизованную базальную активность с медленными волнами высокой амплитуды и фокальными или мультифокальными всплесками, которые являются асинхронными и неритмичными [45]. Гипсаритмия обычно возникает во время сна с медленным движением глаз и исчезает во время бодрствования, сна с быстрым движением глаз и спазма.

Оценка ЭЭГ, безусловно, важна для диагностики ИС, при том, даже в тех случаях, где гипсаритмия может отсутствовать. *R.N.Caraballo et al.* [9] проанализировали 16 пациентов с кластерами спазмов и отметили фокальные спайки на семи ЭЭГ, двусторонние спайки или спайки и волны в двух мультифокальных спайках на пяти ЭЭГ и нормальные результаты на двух ЭЭГ. Нормальная ЭЭГ исключает диагноз синдрома Веста [21].

Следует также отметить, что задержка нервной системы играет важную роль в лечении синдрома Веста. Эта задержка считается строгим критерием диагностики и важной конечной точкой для достижения хорошего результата. Пациенты обычно демонстрируют соответствующую психомоторную отсталость, но некоторые более легкие формы сохраняют определенные когнитивные профили. Задержка развития может присутствовать до, во время или после начала спазмов [72]. При этом, характеристики инфантильных спазмов отличаются от типичных судорожных спазмов, и эти спазмы могут быть не распознаны изначально. Недавнее многоцентровое ретроспективное исследование *S. Auvin et al.* [7] продемонстрировало сложность правильного и своевременного выявления детских спазмов. Авторы включили 83 пациента с доступными данными о задержке диагностики и продемонстрировали, что большинство опрошенных практикующих врачей (83%)

не могли объяснить клиническую картину в этих случаях. Предлагаемые диагнозы включали поведенческие расстройства или органические заболевания, такие как гастроэзофагеальный рефлюкс (7%), запор (7%) или колит (3%).

В другом исследовании [74] была предложена исчерпывающая блок-схема для установления диагноза ИС, включая анамнез и физическое обследование с последующей видео-ЭЭГ, которую можно продлить на 24 часа или повторить через 1-2 недели, если гипсаритмия или другие электрические аномалии не найдены.

Если по истечении этого времени на ЭЭГ нет свидетельств судорог, следует рассмотреть другие условия. Для выявления потенциальных структурных аномалий, ишемических поражений или очаговых поражений необходимо провести магнито-резонансную томографию (МРТ) головного мозга. Пациенты с нормальными результатами инструментальных обследований могут пройти генетическое исследование однонуклеотидных полиморфизмов генов-кандидатов, набор сравнительной геномной гибридизации и типичную панель генов эпилепсии, а также метаболические тесты для выяснения их состояния. Наиболее важным аспектом прогноза синдрома Веста является терапия, которая должна устранить спазмы и нормализовать ЭЭГ паттерн, с целью регресса задержки нервного развития.

#### Прогноз

Сосредоточившись на результатах развития, у пациентов с ИС важно учитывать многие аспекты. Основное значение имеют лежащая в основе этиология и время от начала первых симптомов до начала лечения [79]. Лучшие результаты развития отмечаются у пациентов без установленной этиологии и даже лучше у тех, кто лечился гормональной терапией, а не вигабатрином [7]. В частности, криптогенные пациенты могут иметь хороший или почти хороший результат в 54,3% случаев [38], в то время как только 12,5% пациентов с симптомами имеют нормальный исход [78]. Значение отложенной терапии играет значительную роль в прогнозе и подтверждено в ряде исследований. Так, в ретроспективном исследовании, в котором участвовали только пациенты с криптогенной этиологией, *S.Kivivirt и соавт.* [39] предложили длительное лечение высокими дозами тетракозактида с последующим пероральным приемом кортикостероидов в течение примерно 9 месяцев. Они показали, что нормальный когнитивный результат был достигнут у всех пациентов, получавших лечение в течение 1 месяца после начала ИС, и только у 40% из тех, кто начал лечение позже. Благоприятный когнитивный результат с более коротким интервалом до лечения (<3 недели, <4 недели) также был оценен в недавних исследованиях, в которых собирались пациенты как с криптогенными, так и с симптоматическими спазмами [17].

По данным исследования *Прыгуновой Т.М. и др.* [1] позитивное прогностическое значение для купирования спазмов имели: нормальное нервно-психическое развитие до дебюта спазмов, отсутствие эпилепсии или наличие региональной эпилепсии на ЭЭГ в

динамике, наличие диффузных изменений на МРТ. Негативное прогностическое значение имели: неонатальные судороги, наличие эпилепсии на ЭЭГ и очагового дефицита до спазмов, наличие других приступов, кроме спазмов, патология зрения и слуха, необходимость применения  $\geq 2$  препаратов. У пациентов, достигших ремиссии, была отмечена лучшая компенсация моторного и психоречевого развития.

#### Заключение.

Таким образом, предикторами неблагоприятного исхода синдрома Веста можно считать: структурную и генетическую форму заболевания, неонатальные судороги, наличие эпилептиформной активности на ЭЭГ, нарушение нервно-психического развития и наличие очаговой патологии до спазмов, наличие других приступов кроме спазмов, сохранение эпилептиформной активности в динамике и неэффективность терапии первой линии. Определение этиологических причин и ранних диагностических признаков способствует более точному прогнозу и выбору терапии.

**Вклад авторов:** Все авторы внесли посильный вклад при написании статьи.

**Конфликт интересов** - не заявлен.

**Финансирование** – При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представителями.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

#### Список литературы:

1. *Прыгунова Т.М., Антупенко Е.А., Мухин К.Ю.* Предикторы неблагоприятного исхода синдрома Веста // Аспирантский вестник Поволжья. 2020. №1–2. С. 68–74. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.68-74>
2. *Синдром Веста* [Электронный ресурс]. URL: [http://epidoc.ru/syndromes/ilae/west\\_syndrome.html](http://epidoc.ru/syndromes/ilae/west_syndrome.html) (дата обращения: 13.05.2021).
3. *Al Dhaibani M.A., El-Hattab A.W., Ismayl O., Suleiman J.* B3GALNT2 - Related Dystroglycanopathy: Expansion of the Phenotype with Novel Mutation Associated with Muscle-Eye-Brain Disease, Walker-Warburg Syndrome, Epileptic Encephalopathy-West Syndrome, and Sensorineural Hearing Loss // *Neuropediatrics*. 2018. № 4(49). С. 289–295. DOI:10.1055/s-0038-1651519.
4. *Appleton R.E.* West syndrome: Long-term prognosis and social aspects // *Brain and Development*. 2001. № 7(23). С. 688–691. DOI:10.1016/S0387-7604(01)00264-9.
5. *Alrifai M.T., Alshaya M.A., Abulaban A., Alfadhel M.* Hereditary neurometabolic causes of infantile spasms in 80 children presenting to a tertiary care center // *Pediatric Neurology*. 2014. № 3(51). С. 390–397. DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2014.05.015.
6. *Atlas of Electroencephalography* // *Neurology*. 1954. № 4(4). С. 321–321. DOI:10.1212/wnl.4.4.321.
7. *Auvin S., Hartman A.L., Desnoux B., Moreau A.C., Alberti C., Delanoe C., Romano A., Terrone G., Kossoff E.H., Del Giudice E., Titomanlio L.* Diagnosis delay in West syndrome: Misdiagnosis and consequences // *European Journal of Pediatrics*. 2012. № 11(171). С. 1695–1701.

DOI:10.1007/s00431-012-1813-6.

8. Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J., Buchhalter J., et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009 // *Epilepsia*. 2010. № 4(51). C. 676–685. DOI:10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x.

9. Caraballo R.H., Ruggieri V., Gonzalez G., Cersósimo R., Gamboni B., Rey A., Poveda J.C.P., Dalla Bernardina B. Infantile spasms without hypsarrhythmia: A study of 16 cases // *Seizure*. 2011. № 3(20). C. 197–202. DOI:10.1016/j.seizure.2010.11.018

10. Cerminara C., Compagnone E., Bagnolo V., Galasso C., Lo-Castro A., Brinciotti M., Curatolo P. Late-onset epileptic spasms in children with pallister-killian syndrome: A report of two new cases and review of the electroclinical aspects // *Journal of Child Neurology*. 2010. № 2(25). C. 238–245. DOI:10.1177/0883073809336933.

11. Chiron C., Dulac O., Luna D., Palacios L., Mondragon S., Beaumont D., Mumford J.P. Vigabatrin in infantile spasms. № 8685(335)Elsevier, 10.02.1990.

12. Chugani H.T., Shields W.D., Shewmon D.A., Olson D.M., Phelps M.E., Peacock W.J. Infantile spasms: I. PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment // *Annals of Neurology*. 1990. № 4(27). C. 406–413. DOI:10.1002/ana.410270408.

13. Commission on Classification and Terminology of the... - Академия Google [Электронный ресурс]. URL: [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes&journal=Epilepsia&volume=30&pages=389-399&publication\\_year=1989](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Proposal+for+revised+classification+of+epilepsies+and+epileptic+syndromes&journal=Epilepsia&volume=30&pages=389-399&publication_year=1989) (дата обращения: 13.05.2021).

14. Conroy J., Allen N.M., Gorman K., O'Halloran E., et al. Novel European SLC1A4 variant: Infantile spasms and population ancestry analysis // *Journal of Human Genetics*. 2016. № 8(61). C. 761–764. DOI:10.1038/jhg.2016.44.

15. Coppola G., Grosso S., Verrotti A., D'Aniello A., Pascotto A. Simultaneous Onset of Infantile Spasms in Monozygotic Twins // *Pediatric Neurology*. 2010. № 2(43). C. 127–130. DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2010.04.010.

16. Daida A., Hamano S. ichiro, Ikemoto S., Matsuura R., Nakashima M., Matsumoto N., Kato M. Biallelic loss-of-function UBA5 mutations in a patient with intractable West syndrome and profound failure to thrive // *Epileptic Disorders*. 2018. № 4(20). C. 313–318. DOI:10.1684/epd.2018.0981.

17. D'Alonzo R., Rigante D., Mencaroni E., Esposito S. West Syndrome: A Review and Guide for Paediatricians. № 2(38)Springer International Publishing, 01.02.2018.

18. Donner M. Incidence and Aetiology of Infantile Spasms from 1960 to 1976: a Population Study in Finland // *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1979. № 3(21). C. 333–343. DOI:10.1111/j.1469-8749.1979.tb01625.x.

19. Dulac O., Feingold J., Plouin P., Chiron C., Pajot N., Ponsot G. Genetic Predisposition to West Syndrome // *Epilepsia*. 1993. № 4(34). C. 732–737. DOI:10.1111/j.1528-1157.1993.tb00454.x.

20. Elia M., Falco M., Ferri R., Spalletta A., Bottitta M., Calabrese G., Carotenuto M., Musumeci S.A., Lo Giudice M., Fichera M. CDKL5 mutations in boys with severe encephalopathy and early-onset intractable epilepsy //

*Neurology*. 2008. № 13(71). C. 997–999. DOI:10.1212/01.wnl.0000326592.37105.88.

21. Faulkner M.A., Tolman J.A. Safety and Efficacy of Vigabatrin for the Treatment of Infantile Spasms // *Journal of Central Nervous System Disease*. 2011. (3). C. JCNSD.S6371. DOI:10.4137/jcnstd.s6371.

22. Fisher R.S., Cross J.H., French J.A., Higurashi N., Hirsch E., et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology // *Epilepsia*. 2017. № 4(58). C. 522–530. DOI:10.1111/epi.13670.

23. Gaily E., Jonsson H., Lappi M. Visual fields at school-age in children treated with vigabatrin in infancy // *Epilepsia*. 2009. № 2(50). C. 206–216. DOI:10.1111/j.1528-1167.2008.01961.x.

24. Gastaut H., Roger J., Soulayrol R., Salamon G., Regis H., Lob H. Encéphalopathie myoclonique infantile avec hypsarythmie (syndrome de West) et sclérose tubéreuse de Bourneville // *Journal of the Neurological Sciences*. 1965. № 2(2). C. 140–160. DOI:10.1016/0022-510X(65)90077-8.

25. Ghosh S., Rao P. High-Dose-Rate Orthogonal Intracavitary Brachytherapy with 9 Gy/Fraction in Locally Advanced Cervical Cancer: Is it Feasible?? // *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2016. № S1(66). C. 452–458. DOI:10.1007/s13224-015-0812-8.

26. Go C.Y., MacKay M.T., Weiss S.K., Stephens D., Adams-Webber T., Ashwal S., Snead O.C. Evidence-based guideline update: Medical treatment of infantile spasms: Report of the guideline development subcommittee of the American academy of neurology and the practice committee of the child neurology society // *Neurology*. 2012. № 24(78). C. 1974–1980. DOI:10.1212/WNL.0b013e318259e2cf.

27. Goh S., Kwiatkowski D.J., Dorer D.J., Thiele E.A. Infantile spasms and intellectual outcomes in children with tuberous sclerosis complex // *Neurology*. 2005. № 2(65). C. 235–238. DOI:10.1212/01.wnl.0000168908.78118.99.

28. Gram L., Sabers A., Dulac O. Treatment of pediatric epilepsies with  $\gamma$ -vinyl GABA (vigabatrin) // *Epilepsia*. 1992. (33 Suppl 5). C. S26-9.

29. Guerrini R., Filippi T. Topical Review: Neuronal Migration Disorders, Genetics, and Epileptogenesis // *Journal of Child Neurology*. 2004. № 3(19). C. 287–299. DOI:10.1177/08830738040190030401.

30. Gullotta F., Pavone L., Mollica F., Grasso S., Valenti C. Krabbe's disease with unusual clinical and morphological features // *Neuropadiatrie*. 1979. № 4(10). C. 395–400. DOI:10.1055/s-0028-1085341.

31. Guzzetta F. Cognitive and behavioral outcome in West syndrome // *Epilepsia*. 2006. № SUPPL. 2(47). C. 49–52. DOI:10.1111/j.1528-1167.2006.00689.x.

32. Hamada N., Ogaya S., Nakashima M., Nishijo T., Sugawara Y., Iwamoto I., Ito H., Maki Y., Shirai K., Baba S., Maruyama K., Saitsu H., Kato M., Matsumoto N., Momiyama T., Nagata K.I. De novo PHACTR1 mutations in West syndrome and their pathophysiological effects // *Brain*. 2018. № 11(141). C. 3098–3114. DOI:10.1093/brain/awy246.

33. Hemminki K., Li X., Johansson S.E., Sundquist K., Sundquist J. Familial risks for epilepsy among siblings



based on hospitalizations in Sweden // *Neuroepidemiology*. 2006. № 2(27). С. 67–73. DOI:10.1159/000094976.

34. *Jdila M. Ben, Triki C., Rhouma B. Ben, Jomaa R. Ben, Issa A. Ben, Ammar-Keskes L., Kamoun F., Fakhfakh F.* A novel C-terminal truncated mutation in hCDKL5 protein causing a severe West syndrome: Comparison with previous truncated mutations and genotype/phenotype correlation // *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2019. (72). С. 22–30. DOI:10.1016/j.ijdevneu.2018.09.006.

35. *Jia J.L., Chen S., Sivarajah V., Stephens D., Cortez M.A.* Latitudinal differences on the global epidemiology of infantile spasms: Systematic review and meta-analysis. № 1(13)BioMed Central Ltd., 29.11.2018.

36. *Jones K., Weiss S.K., Minassian B.* Infantile spasms with periventricular nodular heterotopia, unbalanced chromosomal translocation 3p26.2 -10p15.1 and 6q22.31 duplication // *Clinical Case Reports*. 2016. № 7(4). С. 675–677. DOI:10.1002/ccr3.591.

37. *Kato M., Das S., Petras K., Sawashi Y., Dobyns W.B.* Polyalanine expansion of ARX associated with cryptogenic West syndrome // *Neurology*. 2003. № 2(61). С. 267–268. DOI:10.1212/01.wnl.0000068012.69928.92.

38. *Karvelas G., Lortie A., Scantlebury M.H., Duy P.T., Cossette P., Carmant L.* A retrospective study on aetiology based outcome of infantile spasms // *Seizure*. 2009. № 3(18). С. 197–201. DOI:10.1016/j.seizure.2008.09.006.

39. *Kivity S., Lerman P., Ariel R., Danziger Y., Mimouni M., Shinnar S.* Long-term Cognitive Outcomes of a Cohort of Children with Cryptogenic Infantile Spasms Treated with High-dose Adrenocorticotropic Hormone // *Epilepsia*. 2004. № 3(45). С. 255–262. DOI:10.1111/j.0013-9580.2004.30503.x.

40. *Lee H.H., Hur Y.J.* Glucose transport 1 deficiency presenting as infantile spasms with a mutation identified in exon 9 of SLC2A1 // *Korean Journal of Pediatrics*. 2016. № Suppl 1(59). С. S29–S31. DOI:10.3345/kjp.2016.59.11.S29.

41. *Lux A.L., Osborne J.P.* A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: Consensus statement of the West Delphi Group // *Epilepsia*. 2004. № 11(45). С. 1416–1428. DOI:10.1111/j.0013-9580.2004.02404.x.

42. *Lux A.L., Edwards S.W., Hancock E., Johnson A.L., Kennedy C.R., Newton R.W., O'Callaghan F.J.K., Verity C.M., Osborne J.P.* The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: A multicentre randomised trial // *Lancet Neurology*. 2005. № 11(4). С. 712–717. DOI:10.1016/S1474-4422(05)70199-X.

43. *Lux A.L.* Latest American and European updates on infantile spasms // *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2013. № 3(13). С. 1–8. DOI:10.1007/s11910-012-0334-z.

44. *Mackay M.T., Weiss S.K., Adams-Webber T., et al.* Practice parameter: Medical treatment of infantile spasms: Report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. № 10(62)Lippincott Williams and Wilkins, 25.05.2004.

45. *Marshall C.R., Young E.J., Pani A.M., Freckmann M.L., et al.* Infantile Spasms Is Associated with Deletion of the MAGI2 Gene on Chromosome 7q11.23-q21.11 //

*American Journal of Human Genetics*. 2008. № 1(83). С. 106–111. DOI:10.1016/j.ajhg.2008.06.001.

46. *Millichap J.J., Miceli F., De Maria M., Keator C., Joshi N., Tran B., Soldovieri M.V., Ambrosino P., Shashi V., Mikati M.A., Cooper E.C., Tagliatalata M.* Infantile spasms and encephalopathy without preceding neonatal seizures caused by KCNQ2 R198Q, a gain-of-function variant // *Epilepsia*. 2017. № 1(58). С. e10–e15. DOI:10.1111/epi.13601.

47. *Morikawa M., Takano K., Motobayashi M., Shiba N., Kosho T., Nakazawa Y., Inaba Y.* Clinical features of a female with WDR45 mutation complicated by infantile spasms: a case report and literature review // *Brain and Development*. 2017. № 9(39). С. 804–807. DOI:10.1016/j.braindev.2017.05.003.

48. *Mytinger J.R., Weber A., Heyer G.L.* The response to ACTH is determined early in the treatment of infantile spasms // *Epileptic Disorders*. 2015. № 1(17). С. 52–57. DOI:10.1684/epd.2014.0723.

49. *Nakashima M., Takano K., Tsuyusaki Y., Yoshitomi S., et al.* WDR45 mutations in three male patients with West syndrome // *Journal of Human Genetics*. 2016. № 7(61). С. 653–661. DOI:10.1038/jhg.2016.27.

50. *Nakano T., Kato S., Ohno T., Tsujii H., Sato S., Fukuhisa K., Arai T.* Long-term results of high-dose rate intracavitary brachytherapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix // *Cancer*. 2005. № 1(103). С. 92–101. DOI:10.1002/cncr.20734.

51. *Neville B.G.R.* The Origin of Infantile Spasms: Evidence from a Case of Hydranencephaly // *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1972. № 5(14). С. 644–647. DOI:10.1111/j.1469-8749.1972.tb02647.x.

52. *Ngoh A., Bras J., Guerreiro R., Meyer E., McTague A., et al.* RARS2 mutations in a sibship with infantile spasms // *Epilepsia*. 2016. № 5(57). С. e97–e102. DOI:10.1111/epi.13358.

53. *Ohtahara S.* Seizure disorders in infancy and childhood // *Brain and Development*. 1984. № 6(6). С. 511–519. DOI:10.1016/S0387-7604(84)80094-7.

54. *Paciorkowski A.R., Thio L.L., Dobyns W.B.* Genetic and biologic classification of infantile spasms. № 6(45)Elsevier, 01.12.2011.

55. *Pavone L., Mollica F., Incorpora G., Pampiglione G.* Infantile spasms syndrome in monozygotic twins. A 7-year follow-up // *The Italian Journal of Neurological Sciences*. 1985. № 4(6). С. 503–506. DOI:10.1007/BF02331045.

56. *Pavone P., Striano P., Falsaperla R., Pavone L., Ruggieri M.* Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: What we know in 2013. № 9(36)Elsevier, 01.10.2014.

57. *Pavone P., Polizzi A., Marino S.D., Corsello G., Falsaperla R., Marino S., Ruggieri M.* West syndrome: a comprehensive review. № 12(41)Springer-Verlag Italia s.r.l., 01.12.2020.

58. *Peng J., Wang Y., He F., Chen C., Wu L.W., et al.* Novel West syndrome candidate genes in a Chinese cohort // *CNS Neuroscience and Therapeutics*. 2018. № 12(24). С. 1196–1206. DOI:10.1111/cns.12860.

59. *Pereira A.G., Bahi-Buisson N., Barnerias C., Boddaert N., Nabbout R., de Lonlay P., Kaminska A., Eisermann M.* Epileptic spasms in congenital disorders of glycosylation // *Epileptic Disorders*. 2017. № 1(19). С. 15–

23. DOI:10.1684/epd.2017.0901

60. Pellock J.M., Hrachovy R., Shinnar S., Baram T.Z., et al. Infantile spasms: A U.S. consensus report. № 10(51) John Wiley & Sons, Ltd, 01.10.2010.

61. Primec Z.R., Stare J., Neubauer D. The risk of lower mental outcome in infantile spasms increases after three weeks of hypsarrhythmia duration // *Epilepsia*. 2006. № 12(47). C. 2202–2205. DOI:10.1111/j.1528-1167.2006.00888.x.

62. Rantala H., Putkonen T. Occurrence, outcome, and prognostic factors of infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome // *Epilepsia*. 1999. № 3(40). C. 286–289. DOI:10.1111/j.1528-1157.1999.tb00705.x.

63. Riikonen R., Reiner-Primec Z., Carmant L., et al. Does vigabatrin treatment for infantile spasms cause visual field defects? An international multicentre study // *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2015. № 1(57). C. 60–67. DOI:10.1111/dmcn.12573.

64. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G., Connolly M.B., et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology // *Epilepsia*. 2017. № 4(58). C. 512–521. DOI:10.1111/epi.13709.

65. Smpokou P., Samanta M., Berry G.T., Hecht L., Engle E.C., Lichter-Konecki U. Menkes disease in affected females: The clinical disease spectrum // *American Journal of Medical Genetics, Part A*. 2015. № 2(167). C. 417–420. DOI:10.1002/ajmg.a.36853.

66. Solomon D., Davey D., Kurman R., Members the F.G., et al. The Bethesda 2001 workshop. The 2001 Bethesda system: terminology for reporting results of cervical cytology // *JAMA*. 2002. (287). C. 2114–2119.

67. Takezawa Y., Fujie H., Kikuchi A., Nihori T., et al. Novel IARS2 mutations in Japanese siblings with CAGSSS, Leigh, and West syndrome // *Brain and Development*. 2018. № 10(40). C. 934–938. DOI:10.1016/j.braindev.2018.06.010.

68. Tanzi R.E., Petrukhin K., Chernov I., Pellequer J.L., et al. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the menkes disease gene // *Nature Genetics*. 1993. № 4(5). C. 344–350. DOI:10.1038/ng1293-344.

69. Tapp S., Anderson T., Visootsak J. Neurodevelopmental Outcomes in Children with Down Syndrome and Infantile Spasms // *Journal of Pediatric Neurology*. 2015. № 2(13). C. 74–77. DOI:10.1055/s-0035-1556768.

70. Tian G., Cristancho A.G., Dubbs H.A., Liu G.T., Cowan N.J., Goldberg E.M. A patient with lissencephaly, developmental delay, and infantile spasms, due to de novo heterozygous mutation of KIF2A // *Molecular Genetics and Genomic Medicine*. 2016. № 6(4). C. 599–603. DOI:10.1002/mgg3.236.

71. Van Karnebeek C.D.M., Tiebout S.A., Niermeijer J.,

et al. Pyridoxine-Dependent Epilepsy: An Expanding Clinical Spectrum. (59) Elsevier Inc., 01.06.2016.

72. Vigeveno F., Cilio M.R. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: A randomized, prospective study // *Epilepsia*. 1997. № 12(38). C. 1270–1274. DOI:10.1111/j.1528-1157.1997.tb00063.x.

73. Wanigasinghe J., Arambepola C., Sri Ranganathan S., Sumanasena S., Muhandiram E.C. The efficacy of moderate-to-high dose oral prednisolone versus low-to-moderate dose intramuscular corticotropin for improvement of hypsarrhythmia in west syndrome: A randomized, single-blind, parallel clinical trial // *Pediatric Neurology*. 2014. № 1(51). C. 24–30. DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2014.03.014.

74. Wallerstein R., Sugalski R., Cohn L., Jawetz R., Friez M. Expansion of the ARX spectrum // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2008. № 6(110). C. 631–634. DOI:10.1016/j.clineuro.2008.03.007.

75. Weaving L.S., Christodoulou J., Williamson S.L., et al. Mutations of CDKL5 cause a severe neurodevelopmental disorder with infantile spasms and mental retardation // *American Journal of Human Genetics*. 2004. № 6(75). C. 1079–1093. DOI:10.1086/426462.

76. West W.J. ON A peculiar form of infantile convulsions // *Elsevier*. № 911(35). 13.02.1841.

77. Westall C.A., Wright T., Cortese F., Kumarappah A., Snead O.C., Buncic J.R. Vigabatrin retinal toxicity in children with infantile spasms: An observational cohort study // *Neurology*. 2014. № 24(83). C. 2262–2268. DOI:10.1212/WNL.0000000000001069.

78. Widjaja E., Go C., McCoy B., Snead O.C. Neurodevelopmental outcome of infantile spasms: A systematic review and meta-analysis // *Epilepsy Research*. 2015. № 1(109). C. 155–162. DOI:10.1016/j.epilepsyres.2014.11.012.

79. Wong M., Trevathan E. Infantile spasms. // *Pediatr Neurol*, 2001. № 2(24)

80. Yamada K., Toribe Y., Kimizu T., Kimura S., Ikeda T., Mogami Y., Yanagihara K., Mano T., Suzuki Y. Predictive value of EEG findings at control of epileptic spasms for seizure relapse in patients with West syndrome // *Seizure*. 2014. № 9(23). C. 703–707. DOI:10.1016/j.seizure.2014.05.010.

#### Reference [1,2]:

1. Prygunova T.M., Antipenko E.A., Mukhin K.Yu. Prediktory neblagopriyatnogo iskhoda sindroma Vesta [Predictors of an unfavorable outcome of the West syndrome]. *Aspirantskii vestnik Povolzh'ya* [Postgraduate Bulletin of the Volga Region]. 2020. №1–2. pp.68–74. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2020.20.1.68-74> [in Russian]

2. Sindrom Vesta [West syndrome] [Elektronnyi resurs]. URL:[http://epidoc.ru/syndromes/ilae/west\\_syndrome.html](http://epidoc.ru/syndromes/ilae/west_syndrome.html) (accessed: 13.05.2021). [in Russian]

#### Контактная информация:

Абдыгалык Бибыгуль Абдыгалыковна, PhD докторант 1 курс, Казахстанский Медицинский Университет «ВШОЗ», г. Алматы, Республика Казахстан;

Почтовый адрес: А10А9В6, Республика Казахстан, г. Алматы, Аксай– 1, д. 24, кв. 26.

E-mail: bika\_abd@mail.ru

Тел.: +7 (707) 799 88 30