

დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

## ანა კვერნაძე

# ინფანტილური ეპილესიური სპაზმების სინდრომის ნეიროგანვითარებითი გამოსავლის პრედიქტორები

მედიცინის დოქტორის აკადემიური  
ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი  
დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელი:  
მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი ნანა ტატიშვილი

თბილისი 2022

### მადლობას ვუხდით:

- ევროპის პედიატრ ნევროლოგთა ასოციაციას (EPNS) კვლევის პროექტის სამეცნიერო და ფინანსური მხარდაჭერისთვის (Research prize 2014)
- შოთა რუსთაველის საქართველოს ეროვნულ სამეცნიერო ფონდს კვლევის ფინანსური მხარდაჭერისთვის - პროექტი „PhDF2016\_125“

# სარჩევი

სარჩევი .....	3
თემის ირგვლივ გამოქვეყნებული პუბლიკაციების წუსხა:.....	6
აბრევიატურების სია .....	7
ცხრილების სია .....	9
დიაგრამების სია .....	10
სურათების სია .....	11
დანართების სია .....	12
I. ლიტერატურის მიმოხილვა .....	13
თემის აქტუალობა .....	14
ინფანტილური სპაზმების ისტორიული მიმოხილვა, დეფინიცია და კლასიფიკაცია.....	17
ცხრილი 1.....	19
ცხრილი 2. West Delphi Consensus და ებსლ მიერ შემუშავებული მოდიფიცირებული ტერმინების დეფინიციები .....	20
განვითარებითი და ეპილეფსიური ენცეფალოპათიები .....	22
სემიოლოგია.....	23
სურათი 2 .....	24
ინსიდენსი .....	25
პათოფიზიოლოგია.....	26
ეტიოლოგია.....	27
გენეტიკური და მეტაბოლური დარღვევები .....	27
დიფერენციული დიაგნოზი .....	29
დიაგნოსტიკა.....	30
ცხრილი 3. ....	30
სურათი 6. ....	35
მკურნალობა.....	36
ცხრილი 4.....	37
ჰორმონული თერაპია.....	38
ცხრილი 5.....	41

დოზირება .....	42
მკურნალობის ხანგრძლივობა .....	43
გლუკოკორტიკოიდები .....	43
ცხრილი 6.....	44
ვიგაბატრინი.....	45
ალტერნატიული მკურნალობა.....	45
„მკურნალობის ფანჯარა“ - Lead time to treatment.....	46
დაავადების მიმდინარეობა და პროგნოზი .....	47
ცხრილი 7.....	48
განვითარებითი გამოსავლის პრედიქტორები.....	48
II. შრომის მიზანი .....	50
III. კვლევის ამოცანები შეიძლება შემდეგი სახით ჩამოყალიბდეს: .....	51
IV. კვლევის მასალა და მეთოდები.....	52
დიაგრამა 1.....	53
განვითარების შეფასების კვლევები:.....	55
დიაგრამა 2.....	57
ელექტროენცეფალოგრაფია.....	58
მკურნალობა.....	60
<i>პაციენტების მონაცემების განმეორებითი შეფასება კვლევის დაწყებიდან ერთი წლის შემდეგ: ....</i>	<i>60</i>
<i>პაციენტების მონაცემების შეფასება კვლევის დაწყებიდან ორი წლის შემდეგ:.....</i>	<i>61</i>
V. კვლევის შეზღუდვები .....	62
VI. სტატისტიკური ანალიზი.....	63
VII. ეთიკური თანხმობა.....	64
VIII. შედეგები .....	65
ცხრილი 13.....	67
ელექტროენცეფალოგრაფიული კვლევის შედეგები.....	69
ბირთვულ-მაგნიტურ-რეზონანსული კვლევის შედეგები .....	73
ცხრილი 9.....	73
სურათი 7 .....	74
სურათი 8 .....	74
სურათი 9 .....	75
გენეტიკური კვლევის შედეგები.....	76

დიაგრამა 7.....	77
ცხრილი 10.....	79
ცხრილი 11.....	80
<i>აუტიზმის რისკები</i> .....	82
დიაგრამა 4.....	83
დიაგრამა 5.....	84
დიაგრამა 6.....	86
IX. მულტივარიაციული ანალიზის მეთოდი და შედეგები:.....	87
X. გამოკვლევის შედეგების განხილვა.....	88
<i>ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების გამოსავლის პრედიქტორები</i> .....	89
<i>ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების დაწყების ასაკი</i> .....	91
<i>განვითარების შეფერხება ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების მანიფესტაციამდე</i> .....	92
<i>თავის ტვინის სტრუქტურული დაზიანებით გამოწვეული ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმები</i> .....	93
<i>ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების არაერთგვაროვანი გენეტიკური მიზეზები</i> .....	94
<i>ელექტროენცეფალოგრაფიული პატერნი</i> .....	95
<i>ჰიპსარიტმიის ხანგრძლივობა და ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების გამოსავალი</i> .....	96
<i>მკურნალობა</i> .....	97
<i>„მკურნალობის ფანჯარა“ და ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების გამოსავალი</i> .....	98
<i>აუტიზმი</i> .....	99
<i>სიკვდილიანობა ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების დროს</i> .....	100
<i>დასკვნები</i> .....	101
<i>პრაქტიკული რეკომენდაციები</i> .....	103
<i>გამოყენებული ლიტერატურის ნუსხა:</i> .....	105
<i>დანართი</i> .....	116
ცხრილი 14.....	123
<i>პაციენტის მშობლის/მეურვის წერილობითი ინფორმირებული თანხმობა</i> .....	124

თემის ირგვლივ გამოქვეყნებული პუბლიკაციების ნუსხა:

1. A. Kvernadze – Evolution of West Syndrome in Georgia, Predictors of Outcome, 13<sup>th</sup> International Medical Postgraduate Conference, Hradec Králové, Czech Republic, November 24-25, *New Frontiers in the Research*. (2016). p-83
2. A. Kvernadze, N. Tatishvili, T. Kipiani, G. Lomidze – Characteristics of West syndrome in Georgia, preliminary results of the prospective study, *Georgian Med News* 2017 Nov;(272):104-109.
3. Kvernadze A. Tatishvili N. Evolution of West syndrome in Georgia, preliminary results (2018). Abstracts of the 30th Annual Meeting of the European Academy of Childhood Disability (EACD), Tbilisi, Georgia, 28-31 May 2018. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 60: 15-16.
4. A. Kvernadze, N. Tatishvili - 1 And 2 Years Neuropsychological Follow-Up Study In The Patients With West Syndrome In Georgia – Abstracts - p 458. (2018). *Epilepsia*, 59 (August), S209.
5. A. Kvernadze, N. Tatishvili - PRELIMINARY RESULTS OF 1 AND 2 YEARS FOLLOW-UP STUDY IN PATIENTS WITH WEST SYNDROME IN GEORGIA; International Symposium on Severe Infantile Epilepsies: Old and New Treatments, *Pre-Congress Meeting* 20 – 22 September (2018). Abstract book – p 43 (ISSET 2018); 146
6. A. Kvernadze, N. Tatishvili, G. Lomidze, N. Tarkhnishvili, T. Kipiani, S. Tatishvili - Predictors of outcome among 31 children with infantile spasms syndrome – ahead of print in *Epileptic Disorders* DOI: 10.1684/epd.2021.1397

## აბრევიატურების სია

ADOS - Autism Diagnostic Observation Schedule აუტიზმის დიაგნოსტიკის ობსერვაციული შეფასება

ეზსლ - ეპილევსიასთან ბრძოლის საერთაშორისო ლიგა

DEE - განვითარებითი და ეპილევსიური ენცეფალოპათიები

REM ძილი - თვალების სწრაფი მოძრაობა ძილის დროს

HVS - მაღალი ვოლტაჟის ნელ-ტალღოვანი აქტივობა

FDG - ფლუოროდეოქსიგლუკოზა

აკტ3 - ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი

ტს - ტუბეროზული სკლეროზი

AAN – American Academy of Neurology - ამერიკის ნევროლოგთა აკადემია

ICISS - ინფანტილური სპაზმების კვლევის საერთაშორისო კოლაბორაცია

UKISS - United Kingdom Infantile Spasms Study დიდი ბრიტანეთის ინფანტილური სპაზმების კვლევა

CBD - კანაბიდიოლი

CZP - კლონაზეპამი

ეს - ეპილევსიური სპაზმები

FBM - ფელზამატი

KD - კეტოგენური დიეტა

TPM, - ტოპირამატი

ეეგ - ელექტროენცეფალოგრაფია

VGB - ვიგაბატრინი

VPA - ვალპროის მჟავა

ZNS -ზონისამიდი

ვპმ –ვალპროის მჟავა

კზპ – კლონაზეპამი

ლევ – ლევეტირაცეტამი

ვგბ – ვიგაბატრინი

ტპმ – ტოპირამატი

ფბ - ფენობარბიტალი

ბმრ - ბირთვულ მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია

Bayley®/ BIRD III - ჩვილისა და ადრეული ბავშვობის ბეილის განვითარების ტესტი, მესამე გამოცემა

ASQ-3™ - ასაკისა და ეტაპების კითხვარი, მესამე გამოცემა

M-CHAT™ - აუტიზმის მოდიფიცირებული კითხვარი ადრეული ასაკის ბავშვებისთვის

M-CHAT-R - აუტისტური სპექტრის დარღვევების რისკის მქონე ჯგუფი

M-CHAT-N- აუტისტური სპექტრის დარღვევების რისკის არმქონე ჯგუფი

EPISTOP - ეპილეფსიის გენეტიკური მოდელის ეპილეფტოგენეზი ტუბეროზული სკლეროზის მქონე პაციენტებში

MCD - ქერქული განვითარების მალფორმაცია

ESWH - ეპილეფსიური სპაზმი ჰიპსარიტმიის გარეშე

FH - ფოკალური ჰიპსარიტმია



## ცხრილების სია

ცხრილი 1. - ებსლ 2017 გულყრების კლასიფიკაცია (გავრცობილი ვერსია)

ცხრილი 2. - West Delphi Consensus და ებსლ მიერ შემუშავებული მოდიფიცირებული ტერმინების დეფინიციები

ცხრილი 3. - ინფანტილური ეპილევსიური სპაზმების სინდრომის სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმები

ცხრილი 4. - ინფანტილური ეპილევსიური სპაზმების ჰორმონული და ვიგაბატრინით თერაპიის სარწმუნოების კრიტერიუმები

ცხრილი 5. - UCLA Mattel Children's Hospital ინფანტილური სპაზმების მკურნალობის ალგორითმი

ცხრილი 6. - პრედნიზოლონის მაღალი დოზის სქემები ინფანტილური ეპილევსიური სპაზმებისთვის

ცხრილი 7. - ინფანტილური ეპილევსიური სპაზმების გამოსავლის ძირითადი პარამეტრები

ცხრილი 8. - კვლევაში ჩართული ოცდათერთმეტი პაციენტის ევგ მონაცემები შეფასების პირველ, მეორე და მესამე წლებში

ცხრილი 9. - ინფანტილური ეპილევსიური სპაზმების მქონე 31 პაციენტის ზმრ მონაცემები

ცხრილი 10. - ჰორმონული (აკტკ) და ანტიეპილევსიური მკურნალობა სამი წლის მანძილზე

ცხრილი 11. - ინფანტილური ეპილევსიური სპაზმების მქონე პაციენტების პასუხი ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონით საწყის მკურნალობაზე

ცხრილი 12. - მკურნალობის სხვადასხვა ტიპი ინფანტილური ეპილევსიური სპაზმების მქონე პაციენტებში

ცხრილი 13. - ინფანტილური ეპილევსიური სპაზმების მქონე პაციენტთა ზოგადი მახასიათებლები

ცხრილი 14. - თითოეული პაციენტის განვითარების ქულები პირველ და ბოლო შეფასებაზე

## დიაგრამების სია

დიაგრამა 1. - ეპილექსიური სპაზმების მქონე პაციენტების შეფასება სამი წლის განმავლობაში

დიაგრამა 2. - ASQ და M-CHAT-ის სკრინინგის მქონე პაციენტები განმეორებითი შეფასებების სამი წლის განმავლობაში

დიაგრამა 3. - ელექტროენცეფალოგრაფიული მონაცემი შეფასების სამი წლის განმავლობაში

დიაგრამა 4. - ASQ სამი სფეროს საშუალო ქულებისა და M-CHAT ქვეჯგუფების ურთიერთკავშირი

დიაგრამა 5. - განვითარების შეფერხება და სტრუქტურული დაზიანება ბმრ-ზე

დიაგრამა 6. - ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმების ევოლუცია სამი წლის განმავლობაში

დიაგრამა 7. - ჩვილისა და ადრეული ბავშვობის ბეილის განვითარების ტესტის რიცხოზრივი მონაცემი კვლევაში ჩართვის დროს

## სურათების სია

სურათი 1. - ფლექსორული სპაზმი

სურათი 2. - კლასტერული ექსტენზორული ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმი

სურათი 3. - ჰიპსარიტმია (პაციენტი N11)

სურათი 4. - ჰიპსარიტმია (პაციენტი N30)

სურათი 5. - ეპილექსიური სპაზმის იქტური პატერნი (პაციენტი N25)

სურათი 6. - ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმის იქტური და პოლიგრაფიული ჩანაწერი

სურათი 7. - ქერქული განვითარების მალფორმაცია (პაციენტი N6)

სურათი 8. - პოსტტრავმული ჰიდროცეფალია (პაციენტი N16)

სურათი 9. - ვრცელი რეზიდუალური ენცეფალომალაცია შუბლ-თხემ-საფეთქლის წილებში მარცხნივ (პაციენტი N21)

## დანართების სია

დანართი 1.

დანართი 2.

დანართი 3.

დანართი 4.

## I. ლიტერატურის მიმოხილვა

## თემის აქტუალობა

181 წელი გავიდა მას შემდეგ, რაც ექიმმა უილიამ ვესტმა (W.J. West 1841) საკუთარ ვაჭზე აღწერა ინფანტილური გულყრების უჩვეულო ფორმა. თითქმის ორი საუკუნის შემდეგაც კი არ არსებობს ამ სინდრომის ირგვლივ არსებულ შეკითხვებზე ერთმნიშვნელოვანი პასუხები.

ეს სინდრომი დღემდე რჩება იდუმალ დაავადებად, რის გამოც სამეცნიერო თვალსაზრისით ერთ-ერთ ყველაზე საინტერესო ეპილეფსიურ სინდრომს მიეკუთვნება. ჯერჯერობით ამ დაავადების პათოფიზიოლოგია ცნობილი არ არის.

სპაზმების გენერაციის მექანიზმი ჯერ კიდევ არ არის საფუძვლიანად დაზუსტებული.

ვარაუდობენ, რომ ეპილეფსიური სპაზმების წარმოშობაში მთავარ როლს სუბკორტიკული სტრუქტურები თამაშობენ, თუმცა წარმოშობის მექანიზმში ქერქული პათოლოგიაც არ არის გამორიცხული. სპაზმების პათოფიზიოლოგიის ზუსტი შესწავლა ხელს შეუწყობს რაციონალური მკურნალობის შერჩევას (1).

მიუხედავად ამ სინდრომის შესახებ არსებული მრავალი კვლევისა თუ განხილვისა, ნაშრომთა უმეტესობა რეტროსპექტულია და ფოკუსირებულია გენეტიკური მიზეზის დადგენასა და სპეციფიკური მკურნალობის შესწავლაზე. დღესდღეობით მაინც დარჩენილია ბევრი გაურკვეველი და შეუსწავლელი საკითხი, კერძოდ:

**მულტიეტიოლოგიური ფაქტორები** - გენეტიკური, სიმპტომური - პრენატალური (ნეიროკუტანეული დაავადებები, ქრომოსომული ანომალიები, ცერებრული მალფორმაციები, ჰიპოქსიურ-იშემიური ენცეფალოპათია, თანდაყოლილი ინფექცია, ტრავმა), პერინატალური (ჰიპოქსიურ-იშემიური ენცეფალოპათია, თანდაყოლილი ინფექცია, ტრავმა, ინტრაკრანიული ჰემორაგია) და პოსტნატალური (მეტაბოლური დარღვევები, ინფექციები, დეგენერაციული დაავადებები, ინტრაკრანიული ჰემორაგია, მედიკამენტები - ეუფილინი, ანტიჰისტამინური საშუალებები).

**პათოფიზიოლოგია და სპონტანური რემისიის ფენომენი**- რა უდევს საფუძვლად ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების გენერაციას და მათ სპონტანურ შეწყვეტას?

**კლინიკური მანიფესტაციისა და ელექტროენცეფალოგრაფიული თავისებურებების კავშირი შორეულ გამოსავალთან** - რომელი ფაქტორები განსაზღვრავს გამოსავალს? არის თუ არა ინფანტილური ეპილევსიური სპაზმები და ჰიპსარიტმია ეპილევსიური სტატუსის ფორმა (S.L. Moshé)? ჰიპსარიტმიის, როგორც ინფანტილური ეპილევსიური სპაზმის ეგ კორელატის, პროგნოზული ღირებულება დადასტურებული არ არის.

**გულყრის უნიკალური ტიპი** - ის ფაქტი, რომ იქტური ეპიზოდი თავისთავად არის ძალიან ხანმოკლე (გრძელდება 1-დან 2 წმ-მდე), ვლინდება კლასტერულად და ჯგუფურად (რომელთა უმეტესობაც დღის განმავლობაში მეორდება), კლასტერში იქტური ეპიზოდები ძალიან ხშირია (მრავალი სპაზმი კლასტერის დროს) მიუთითებს იმაზე, რომ ეს არის ეპილევსიის უჩვეულო ფორმა. (2).

**მკურნალობა** - არ არსებობს ერთმნიშვნელოვანი აზრი ვესტის სინდრომის სტანდარტული მკურნალობის სქემის, დოზირებისა და კონკრეტული პრეპარატის ტიპის (ინტრამუსკულური/პერორალური ჰორმონი; სინთეტიკური/ბუნებრივი ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი) შესახებ.

**განვითარებითი გამოსავლის პრედიქტორები** - მათი დადგენა ხელს უწყობს გამოსავლის პროგნოზირებას.

**აუტიზმი და სპაზმები** - საინტერესოა აუტიზმის შემდგომი განვითარების პრედიქტორების განსაზღვრა ინფანტილური ეპილევსიური სპაზმების სინდრომით დაავადებულ პაციენტებში. აუტიზმისა და ეპილევსიის კავშირის შესწავლა დიდი ხანია აქტუალურია. აუტიზტური სპექტრის აშლილობა ინფანტილური ასაკის გულყრების ერთ-ერთ ყველაზე ხშირ თანმხლებ მდგომარეობად განიხილება (3). უახლეს ლიტერატურაში განსაკუთრებით გამახვილებულია ყურადღება აუტიზმის თანხვედრაზე ინფანტილური ეპილევსიური სპაზმების სინდრომთან. მცირეა იმ კვლევათა რაოდენობა, რომელიც პროსპექტულად იკვლევს ინფანტილური ეპილევსიური სპაზმისა და აუტიზმის კავშირს. რიკონენის რეტროსპექტულ კვლევაში პაციენტთა 12.5% დაუდასტურდა ასდ (4). ხოლო სიდენვალისა და ეგ-ოლოფსონის რეტროსპექტული კვლევით ასდ დაუდასტურდა ინფანტილური ეპილევსიური სპაზმების მქონე პაციენტთა 35%-ს. მათი კავშირი რამდენიმე კვლევით შემთხვევათა 9-35% (5), ერთ-ერთ კვლევაში ასდ პაციენტთა 46%-ში გამოვლინდა (6). აუტიზმი უფრო ხშირად უვითარდებათ სიმპტომური ინფანტილური ეპილევსიური სპაზმების მქონე პაციენტებს (7).

თუმცა აღნიშნულ მონაცემების გაანალიზებისას გათვალისწინებული უნდა იქნას, რომ აუტისტური სპექტრის დარღვევების დასადგენად არ გამოიყენებოდა ADOS-ის ინსტრუმენტი.

იაპონურ კვლევაში (Iwatani *et al.* 2012) ჩართული ექვსი პაციენტიდან, რომელთაც ფარმაკორეზისტენტული ეპილევსიური სპაზმების გამო ჩაუტარდათ ეპილევსიის ქირურგია, ADOS-ით შეფასდა ხუთი. პოსტ-ოპერაციულად შეფასდა ხანგრძლივი ფსიქო-სოციალური გამოსავალი 7 წლამდე (საშ. 4.9 წელი). ხუთიდან ოთხ პაციენტს დაუდასტურდა აუტისტური სპექტრის დარღვევა (8).

ეს საკითხი ჯერჯერობით პრაქტიკულად შეუსწავლელია, ვინაიდან გამოხატული შეფერხების გამო პაციენტის მეურვეები მკურნალობის არაეფექტურობის ფონზე იშვიათად მიმართავენ ნეიროგანვითარების შეფასებას. ამდენად, განსაკუთრებით საინტერესოა აუტიზმის შემდგომი განვითარების პრედიქტორების განსაზღვრა ინფანტილური ეპილევსიური სპაზმების სინდრომით დაავადებულ პაციენტებში.

ამასთან, კლინიცისტისთვის უმნიშვნელოვანესია, მშობელს მიაწოდოს ინფორმაცია პაციენტის პროგნოზის შესახებ.



## ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმების ისტორიული მიმოხილვა, დეფინიცია და კლასიფიკაცია

ტერმინი - „ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმების სინდრომი“ ადრეული ბავშვობის მძიმე ეპილექსიური ენცეფალოპათიაა, მიეკუთვნება განვითარებითი და ეპილექსიური ენცეფალოპათიების ჯგუფს და მოიცავს როგორც ვესტის სინდრომს, ასევე ჩვილს ეპილექსიური სპაზმებით, რომელიც შესაძლოა ვერ აკმაყოფილებდეს ვესტის სინდრომის სამივე კრიტერიუმს (9; 10).

ვესტის სინდრომი ხასიათდება ტრიადით: გულყრის უნიკალური ტიპი - ეპილექსიური სპაზმი, სპეციფიკური ელექტროენცეფალოგრაფიული პატერნი - ჰიპსარიტმია და ფსიქომოტორული განვითარების შეფერხება.

1841 წელს ინგლისელმა ექიმმა უილიამ ჯეიმს ვესტმა ჟურნალ „ლანცეტში“ გამოაქვეყნა წერილი სათაურით: „ინფანტილური გულყრების სპეციფიკური ფორმა“ (“peculiar form of infantile convulsions”), რომელშიც დეტალურად აღწერა საკუთარი შვილის სიმპტომები და დაინტერესდა, ჰქონდათ თუ არა კოლეგებს ინფორმაცია მსგავს შეტევებზე (11). მან პირველად შენიშნა „თავის ჩაქინდვრის უმნიშვნელო ეპიზოდები“, რომლებიც დროთა განმავლობაში გახშირდა და გაძლიერდა. თითოეული ეპიზოდი მოიცავდა 10-20 და მეტ შეტევას, რაც გრძელდებოდა არა უმეტეს 2-3 წუთისა და თანხლებული იყო როგორც ინტელექტუალური, ისე მოტორული სფეროს შეფერხებით.

სხვადასხვა მეცნიერი ინფანტილურ სპაზმებს სხვადასხვა ტერმინით მოიხსენიებდა: 1849 წელს ნიუჰემმა გამოიყენა ტერმინი “eclampsia nutans”, ხოლო ფერემ აღწერა “*tic de Salaam*” და “*salutation*”. გერმანიაში გამოიყენებოდა ტერმინი “*Blitz-Nick-und Salaam-krampe*” და მისი ვარიანტები, ასევე “*Propulsiv petit mal*”. ვაკეზმა და ტერნერმა აღწერეს 10 შემთხვევა სახელწოდებით: “*epilepsia generalizada en flexion*” (Millichap 2002).

1952 წელს გიბსმა და გიბსმა აღწერეს სპეციფიკური ელექტროენცეფალოგრაფიული პატერნი „შემთხვევითი მაღალი ვოლტაჟის პიკ-ტალღებით“ და უწოდეს ჰიპსარიტმია.

1960 წელს გასტოს ორგანიზებით ჩატარდა მარსელის რიგით მეცხრე კოლოქვიუმი (Colloque de Marseille), რომელიც მიემდვნა ინფანტილურ სპაზმებს. აღნიშნულ კონფერენციაზე გასტომ წამოაყენა მოსაზრება, ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმების დროს გამოეყენებინათ ეპონიმი „ვესტი“.

ეპილევსიასთან ბრძოლის საერთაშორისო ლიგის ეპილევსიებისა და ეპილევსიური სინდრომების 1989 წლის კლასიფიკაციის მიხედვით ვესტის სინდრომი განხილული იყო, როგორც ასაკ-დამოკიდებული კრიპტოგენული ან სიმპტომური ეპილევსია.

2001 წელს ებსლ-მ ინფანტილური ეპილევსიური სპაზმები მიაკუთვნა თვით-შეწყვეტად გულყრის ტიპს, ხოლო ვესტის სინდრომი ეპილევსიური ენცეფალოპათიების ჯგუფს - „მდგომარეობა, როდესაც ეპილექტიფორმული ცვლილებები აპირობადებს თავის ტვინის ფუნქციონირების პროგრესულ დარღვევას“ (Engel 2001).

2010 წელს ეპილევსიური სინდრომების საერთაშორისო კლასიფიკაციით ვესტის სინდრომი მიაკუთვნეს ჩვილობის ასაკ-დამოკიდებულ ეპილევსიურ ენცეფალოპათიას (*ILAE Task Force 2010*). 2010 წლის ებსლ რეკომენდაციით ინფანტილური ეპილევსიური სპაზმები კლასიფიცირდება გენეტიკურ, სტრუქტურულ/მეტაბოლურ და უცნობ ჯგუფებად.

2017 წელს ეპილევსიასთან ბრძოლის საერთაშორისო ლიგამ შეიმუშავა ეპილევსიური გულყრების ახალი კლასიფიკაცია. ინფანტილურ სპაზმებს ეწოდა „ეპილევსიური სპაზმები“. კლინიკურად ეპილევსიური სპაზმი წარმოდგენილია უცარი ფლექსიით, ექსტენზიით ან შერეული ექსტენზია-ფლექსიით, უპირატესად პროქსიმალურ და ტორსის კუნთებში. ჩვეულებრივ გვხვდება კლასტერებად და ყველაზე ხშირად ინფანტილურ ასაკში.

იმის გათვალისწინებით, რომ გულყრის ამ ტიპს შესაძლოა ჰქონდეს როგორც ფოკალური, ასევე გენერალიზებული საწყისი, ან გულყრის საწყისის შესახებ მონაცემი იყოს არასაკმარისი, ეპილევსიური სპაზმები მოათავსეს სამივე საწყისის მქონე გულყრების ჯგუფში (იხ. ცხრილი 1). ახალი კლასიფიკაციის თანდართულ სტატიაში, რომელიც წარმოადგენს გზამკვლევს აღნიშნული კლასიფიკაციის სახელმძღვანელოდ, აღნიშნულია, რომ ტერმინი „ინფანტილური“ შესაძლოა ისევ გამოვიყენოთ, როდესაც სპაზმები ვითარდება ინფანტილურ ასაკში (12).

2021 წელს ეპილევსიის საერთაშორისო ლიგის მიერ შემუშავდა ნეონატალური და ინფანტილური ეპილევსიური სინდრომების ნოზოლოგიებისა და დეფინიციების ახალი კლასიფიკაცია. ტერმინი - ინფანტილური ეპილევსიური სპაზმების სინდრომი მიეკუთვნება განვითარებითი და ეპილევსიური ენცეფალოპათიების ჯგუფს და მოიცავს როგორც

ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების სინდრომს, ასევე ჩვილს ეპილეფსიური სპაზმებით, რომელიც შესაძლოა ვერ აკმაყოფილებდეს ვესტის სინდრომის სამივე კრიტერიუმს (9).

**ცხრილი 1. ებსლ 2017 გულყრების კლასიფიკაცია (გავრცობილი ვერსია)**

ფოკალური	გენერალიზებული	უცნობი		
<table border="1"> <tr> <td data-bbox="228 644 399 774">შენახული ცნობიერებით</td> <td data-bbox="399 644 566 774">შეცვლილი ცნობიერებით</td> </tr> </table>	შენახული ცნობიერებით	შეცვლილი ცნობიერებით	<p><b>მოტორული</b>  ტონურ-კლონური  კლონური  ტონური  მიოკლონური  მიოკლონურ-ტონურ-კლონური  მიოკლონურ-ატონური  ატონური  <u>ეპილეფსიური სპაზმები</u></p> <p><b>არამოტორული (აბსანსი)</b>  ტიპური  ატიპური  მიკოლონური  ქუთუთოების  მომიკლონია</p>	<p><b>მოტორული</b>  ტონურ-კლონური  <u>ეპილეფსიური სპაზმები</u></p> <p><b>არამოტორული</b>  ქცევის შეჩერებით</p>
შენახული ცნობიერებით	შეცვლილი ცნობიერებით			
<p><b>მოტორული საწყისით</b>  ავტომატიზმები  ატონური  კლონური  <u>ეპილეფსიური სპაზმები</u>  ჰიპერკინეტული  მიოკლონური  ტონური</p> <p><b>არამოტორული საწყისით</b>  ავტონომიური  ქცევის შეჩერებით  კოგნიტური  ემოციური  სენსორული</p>	<p>არაკლასიფიცირებული</p>			
<p>ფოკალური  ბილატერალურ  გულყრაში გადასვლით</p>				

რამდენიმე ეპონიმის არსებობის გამო ეპილეფსიასთან ბრძოლის საერთაშორისო ლიგისა (ებსლ) და დელფის კონსენსუსის თანახმად მიღებულია ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმის, ვესტის სინდრომის, ეპილეფსიური სპაზმისა და ჰიპსარიტმიის გავრცობილი დეფინიცია.

ტერმინი	დეფინიცია	დამატებითი ინფორმაცია
ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმი	ეპილეფსიური სინდრომი - ორ წლამდე ასაკის ბავშვები ეპილეფსიური სპაზმებით, ჰიპსარიტმიით ან მის გარეშე	ებსლ 2017 წლის კლასიფიკაციით ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმი არის ეპილეფსიური ენცეფალოპათია მრავალი ეტიოლოგიური ფაქტორით
ვესტის სინდრომი	ეპილეფსიური სპაზმებისა და ჰიპსარიტმიის თანაარსებობა, განვითარებითი პრობლემებით ან მის გარეშე	ისტორიულად ვესტის სინდრომს განსაზღვრავდა განვითარების თანხლებული პრობლემები. აღნიშნული ეპონიმი დაკავშირებულია პიროვნებასთან, რომელმაც პირველად აღწერა სიმპტომები საკუთარ შვილზე
ეპილეფსიური სპაზმი	გულყრის ტიპი	გულყრის აღწერისას ტერმინი ეპილეფსიური სპაზმი უმჯობესია, ვიდრე ინფანტილური სპაზმი. მას შესაძლოა ჰქონდეს ფოკალური მოტორული, გენერალიზებული მოტორული ან უცნობი მოტორული საწყისი. გულყრის დროს ცნობიერება ვერ ფასდება
ჰიპსარიტმია	აბნორმული ინტერიქტული ევგ პატერნი	უწესრიგო, მაღალი ვოლტაჟის პატერნი, რომელიც პირველად აღწერეს გიბსმა და გიბსმა 1952 წელს.

ცხრილი 2. West Delphi Consensus და ებსლ მიერ შემუშავებული მოდიფიცირებული ტერმინების დეფინიციები (10).

ფუსკო და კოლეგები (Fusco *et al.* 2020) გამოყოფენ ეპილექსიური სპაზმების განვითარების სამ სხვადასხვა სცენარს (“three different scenarios”).

პირველია ვესტის სინდრომი, რომლის შემთხვევაში ეპილექსიური სპაზმები იწყება არაენცეფალოპათიურ ჩვილში და ასოცირებულია ეეგ-ზე ჰიპსარიტმიის განვითარებასთან. მეორე შემთხვევაში ეპილექსიური სპაზმები ვითარდება განვითარებითი და ეპილექსიური ენცეფალოპათიების მქონე ბავშვში, რომელსაც ხშირ შემთხვევაში დაბადებიდან განვითარების შეფერხება და სხვა ტიპის შეტევები აქვს. ამ დროს ძილისა და ღვიძილის ეეგ პათოლოგურია, თუმცა ჰიპსარიტმიის ტიპური მახასიათებლები არ ვლინდება და რთულად ემორჩილება მკურნალობას.

მესამე სცენარის დროს ეპილექსიური სპაზმები წარმოდგენილია ფოკალური ნიშნებით და ასოცირებულია თავის ტვინის ფოკალურ დაზიანებასთან. ფარმაკორეზისტენტული შემთხვევების დროს მოწოდებულია ქირურგია.

ავტორების აზრით, ეპილექსიური სპაზმების ზემოთ აღწერილ დაყოფას დიდი მნიშვნელობა აქვს მკურნალობის ტაქტიკის განსაზღვრაში.

სცენარების მკაცრი დაყოფა არ არის საჭირო, ვინაიდან ერთმა ფორმამ შეიძლება გადაფაროს მეორე (13).

## განვითარებითი და ეპილეფსიური ენცეფალოპათიები

2001 წელს ეპილეფსიასთან ბრძოლის საერთაშორისო ლიგის (ILAE) მიერ განახლებულ ნაშრომში სპაზმები კლასიფიცირდა, როგორც თვით-შეწყვეტადი გულყრის ტიპი, ხოლო ვესტის სინდრომი - როგორც ეპილეფსიური ენცეფალოპათია - „მდგომარეობა, როცა ეპილეფტიფორმული ცვლილებები თავისთავად იწვევს თავის ტვინის ფუნქციის პროგრესულ ცვლილებებს“.

ტერმინი „ეპილეფსიური ენცეფალოპათია“ ხელახლა განისაზღვრა ბერგისა და თანაავტორების (Berg *et al.* 2009) ნაშრომში, რომელთა მიხედვითაც ეპილეფსიური აქტივობა თავისთავად იწვევს მძიმე კოგნიტურ და ქცევით დარღვევას (14). ეს შესაძლოა კავშირში იყოს თავის ტვინის სტრუქტურულ პათოლოგიასთან (მაგ: ქერქული მალფორმაცია). გლობალური და სელექციური შეფერხება შესაძლოა დროის განმავლობაში გაუარესდეს.

2017 წლის ეპილეფსიური გულყრის ტიპების ახალი კლასიფიკაციის შექმნასთან ერთად შეიცვალა ენცეფალოპათიების დეფინიციაც.

მოწოდებულია, რომ ტერმინები „განვითარებითი და ეპილეფსიური ენცეფალოპათიები“ გამოვიყენოთ შესაბამის დროს ნებისმიერი ასაკის ინდივიდებში. შესაძლებელია ორივე ან მხოლოდ ერთ-ერთი ტერმინის გამოყენება. *განვითარებითი ენცეფალოპათია* - მხოლოდ განვითარებითი შეფერხება ხშირი ეპილეფსიური აქტივობის გარეშე და ასოცირებული განვითარების შენელებასთან ან რეგრესთან. *ეპილეფსიური ენცეფალოპათია* - მდგომარეობა, რომელსაც წინ არ უსწრებს განვითარების შეფერხება და გენეტიკური მუტაცია თავის მხრივ არ არის განვითარების შეფერხების მიზეზი. *განვითარებითი და ეპილეფსიური ენცეფალოპათია* - მდგომარეობა, როდესაც მონაწილეობს ორივე ფაქტორი. ხშირ შემთხვევაში შესაძლოა რთული იყოს განსაზღვრა, თუ რომელი კომპონენტი უფრო მნიშვნელოვანია კონკრეტულ პაციენტში - ეპილეფსიური თუ განვითარებითი (15).

ცნება - ეპილეფსიური ენცეფალოპათია შეგვიძლია გამოვიყენოთ ნებისმიერი ასაკის ეპილეფსიით დაავადებულებში და უფრო ფართოდ, ვიდრე მხოლოდ მძიმე ეპილეფსიური სინდრომების დროს, რომლებიც იწყება ჩვილობასა და ადრეულ ბავშვობაში. მრავალ ეპილეფსიურ სინდრომს, რომლებიც ასოცირებულია ენცეფალოპათიასთან, აქვთ გენეტიკური ეტიოლოგია. მაგ. ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების სინდრომი, რომელიც გამოირჩევა

გენეტიკური ჰეტეროგენულობით. ასეთი სინდრომების მიზეზი შესაძლოა იყოს ჰიპოქსიურ-იმემიური ენცეფალოპათია, ინსულტი ან ქერქული განვითარების მალფორმაცია, რომლებსაც თავის მხრივ გენეტიკური ან შეძენილი მიზეზი შესაძლოა ჰქონდეს (15).

### სემიოლოგია

ეპილეფსიური სპაზმები არის ხანმოკლე და უეცარი შეკრთომები, რომელსაც მოსდევს ნაკლებ ინტენსიური ტონური ფაზა, მისი ხანგრძლივობაა 1-2 წმ და მოიცავს ტანის, კისრის, ზემო და ქვემო კიდურების კუნთებს. სპაზმი არის უფრო ხანგრძლივი, ვიდრე მიოკლონური შეკრთომა, თუმცა ხანმოკლე, ვიდრე ტონური გულყრა. სპაზმი შესაძლოა იყოს ფლექსორული, ექსტენზორული და შერეული. ყველაზე ხშირად გვხვდება ფლექსორული სპაზმი (იხ. სურათი 1). ინდივიდური ცვალებადობა მნიშვნელოვნად მერყეობს გულყრის ტიპსა და ინტენსივობას შორის. სპაზმი შესაძლოა იყოს სიმეტრიული ან ასიმეტრიული, ფოკალური, მულტიფოკალური ან გენერალიზებული. ბავშვებს ქერქული დაზიანებით სპაზმების განვითარებამდე შესაძლოა ჰქონდეთ ფოკალური ნევროლოგიური ნიშნები, მაგ: ჰემიპარეზი, რაც აუცილებლად გამოვლინდება ასიმეტრიული სპაზმით. ძნელად შესამჩნევი სპაზმის დამახასიათებელი ნიშნების (მთქნარება, თვალების იზოლირებული მოძრაობა ან გარდამავალი ფოკალური მოტორული აქტივობები) კლინიკური მნიშვნელობის დადასტურება შეუძლებელია ეეგ პატერნის - ჰიპსარიტმიის არარსებობის შემთხვევაში.



სურათი 1.

კლინიკური ფენომენი, ასოცირებული მოტორულ სპაზმთან, შეტევამდე, შეტევის პერიოდში ან შეტევის შემდეგ, მოიცავს - ციანოზს, გაფითრებას, თვალების დევიაციას ან/და სუნთქვის პატერნის ცვლილებას. ტირილი ან შეკვივლება შესაძლოა წინ უძღოდეს ან მოსდევდეს იქტურ ფაზას. ბავშვი ხშირად შეწუხებული ან გაღიზიანებულია სპაზმის გამო (იხ. სურათი 2).



**სურათი 2** - პაციენტი N1 კლასტერული ექსტენზორული ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმებით, რასაც მოსდევს ტირილი.

სპაზმების დაახლოებით 80% გვხვდება კლასტერულად. სპაზმები არ ვლინდება ძილში, თუმცა ხშირია გამოღვიძებისას ან ჩამინებისას (16).

გულყრის უნიკალურობასა და ამოუცნობ ბუნებას ადასტურებს ეპილეფსიასთან ბრძოლის საერთაშორისო ლიგის (ებსლ) მიერ შემუშავებულ 2017 წლის განახლებული კლასიფიკაცია, სადაც ეპილეფსიური სპაზმები გვხვდება როგორც ფოკალური, ასევე გენერალიზებული და უცნობი საწყისის გულყრების ჯგუფებში.

კლინიკურ პრაქტიკაში აღწერილია ეპილეფსიური სპაზმები გულყრის სხვა ტიპებთან ერთად: მიოკლონური-სპაზმი, მიოკლონურ-ტონური გულყრა, ტონურ-მიოკლონური გულყრა, ტონური-სპაზმი-მიოკლონია და ტონური გულყრა ან მოტორული/არა-მოტორული ფოკალური გულყრა, რომელსაც მოჰყვება სპაზმი (13).



## ინსიდენსი

მიუხედავად იმისა, რომ ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმები ადრეული ბავშვობის ეპილეფსიებს შორის ერთ-ერთ ყველაზე ხშირ სინდრომს მიეკუთვნება, მისი ინსიდენსი მერყეობს მხოლოდ 0.01-დან 0.58/1000 ახალშობილზე (17; 18; 19; 20). სხვა კვლევით - 2400-დან 5500 ახალშობილიდან - ერთში.

უხეში შედარებით ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმის ინსიდენსი მსგავსია ცისტური ფიბროზის, ფალოს ტეტრადის და დიაბეტი ტიპი I -ის ინსიდენსისა (21).

ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების სინდრომი 36 თვემდე დაწყებული ეპილეფსიების 10%-ს შეადგენს (9).

## პათოფიზიოლოგია

ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების ერთ-ერთ ყველაზე უჩვეულო ასპექტს მისი მრავალი გამომწვევი ფაქტორი წარმოადგენს. მიუხედავად მრავალი ნეიროფიზიოლოგიური და ნეიროპათოლოგიური კვლევებისა, სპაზმების პათოფიზიოლოგიური სუბსტრატი და გენერაციის პირველადი წყარო უცნობი და სადავოა (22).

ზოგიერთი ავტორი (Bourel-Ponchel *et al.* 2017) ვარაუდობს, რომ თავის ტვინის ქერქი ჩართულია მხოლოდ ქერქული მალფორმაციების დროს (მაგ. ქერქული დისპლაზია), რაც იწვევს ტვინის ღეროს ნეირონული კავშირების გააქტიურებას, რასაც მოყვება სპაზმების მოტორული პროგრამის აქტივაცია (23).

ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების ძველი გენეტიკური და ბიოლოგიური კლასიფიკაცია (Paciorkowski A. 2010) ეყრდნობოდა სიმპტომური და კრიპტოგენული ეტიოლოგიების განმასხვავებელ ნიშნებს და არ იყო დაფუძნებული ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების მქონე პაციენტებში ცენტრალური ნერვული სისტემის განვითარებაში მონაწილე გენების მუტაციის ძირითადი მექანიზმების უახლეს აღმოჩენებზე. მოწოდებულ იქნა გენების ახალი ბიოლოგიური კლასიფიკაცია, რომელიც უშუალო კავშირშია ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების პათოგენეზის მოდელთან. განიხილება პათოგენეზის ორი ძირითადი მექანიზმი: 1. ცვლილებები გენში, რომელიც არეგულირებს წინა ტვინში გამა-ამინოჰერბოს მჟავის ტრანსმისიას; 2. სინაფსში გამოყოფილი მოლეკულების ანომალია. ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების მქონე პაციენტთა გარკვეულ ნაწილში ნაჩვენებია შემდეგი გენების მუტაცია ARX, CDKL5, FOXG1, GRIN1, GRIN2A, MAGI2, MEF2C, SLC25A22, SPTAN1 და STXBP (Kato M. 2004, Marshal C. 2008 etc.).

არანაკლებ საინტერესო საკითხს წარმოადგენს ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების სპონტანურად შეწყვეტის ფენომენი, რომელიც *სპონტანური რემისიის ფენომენი*-ს სახელწოდებით არის ცნობილი (Jeavons *et al.* 1973). ჰრაშოვი და კოლეგები იკვლევდნენ სპონტანური რემისიის ფენომენის არსებობას ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების მქონე ორმოცდაოთხ პაციენტში. პაციენტთა ერთ მეოთხედში სპაზმების სპონტანური შეწყვეტა და ჰიპსარიტიმის გაქრობა დაფიქსირდა სპაზმების დაწყებიდან ერთი წლის განმავლობაში (Hrachovy *et al.* 1991).

სპონტანური რემისიის მექანიზმი უცნობია. თუმცა სამომავლოდ ამ საინტერესო ფენომენის კვლევას შესაძლოა მნიშვნელოვანი გავლენა ჰქონდეს ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების მკურნალობის წარმართვაში (24).

### **ეტიოლოგია**

მიუხედავად იმისა, რომ ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების სინდრომის პირველი აღწერიდან 181 წელი გავიდა, მცირეა ინფორმაცია ეტიოლოგიისა და თავის ტვინის იმ პათოფიზიოლოგიური მექანიზმების შესახებ, რომელიც ჩართულია გულყრის პროცესში (25).

### **გენეტიკური და მეტაბოლური დარღვევები**

ეპილეფსიასთან ბრძოლის საერთაშორისო ლიგის მიერ მოწოდებული ახალი კლასიფიკაციით (Scheffer et al., 2017) ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმები ეტიოლოგიის მიხედვით იყოფა: სტრუქტურულ, გენეტიკურ, ინფექციურ, მეტაბოლურ, იმუნურ, უცნობი მიზეზის სპაზმებად. შემთხვევათა უმრავლესობაში (60-75%) გამომწვევი მიზეზის აღმოჩენა ხდება მეტაბოლური, ინფექციური და რადიოლოგიური კვლევებით. სტრუქტურული ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების მიზეზი შესაძლოა იყოს ნეონატალური ინფექციები, ინსულტი, ჰიპოქსიურ-იშემიური ან მეტაბოლური ენცეფალოპათიები, ქრომოსომული ანომალიები, ნეიროკუტანული დაავადებები, ცერებრული მალფორმაციები (26).

შემთხვევათა 40%-ში ეტიოლოგიური ფაქტორის დადგენა ვერ ხერხდება. 50-ზე მეტი გენეტიკური თუ მეტაბოლური დარღვევა ასოცირებულია ინფანტილურ სპაზმებთან (Nordli 2002).

ინფანტილურ სპაზმებსა და თანდაყოლილ მეტაბოლურ დარღვევებს შორის კავშირი დიდი ხნის წინ აღმოაჩინეს. ყველაზე ცნობილი მაგალითებია - ამინოციდოპათიები: ფენილკეტონურია და არაკეტოტური ჰიპერგლიცინემია, მეთილმალონური აციდემია, პროპრიონული აციდემია, ნეკერჩხლის სიროფის დაავადება, სპილენძის ცვლის დარღვევა, მენკესის დაავადება.

უცნობი ეტიოლოგიის ეპილეფსიური სპაზმების გენეტიკურმა კვლევებმა აჩვენა 30-ზე მეტი გენის პათოგენური ვარიანტი. თუმცა, ერთეული გენის მუტაციები ეპილეფსიური სპაზმების მხოლოდ 11-29% შეადგენს და ითვლება, რომ მრავალი გენური ცვლილება ჯერ კიდევ არ არის გამოვლენილი (13).

გენეტიკური მიზეზის დადგენა შესაძლებელია შემთხვევათა 25%-ში (Michaud et al., 2014).

რამდენიმე ქრომოსომული დარღვევა ასოცირებულია გენეტიკური ეტიოლოგიის ინფანტილურ სპაზმებთან. მათგან ყველაზე ხშირად გვხვდება: ტრისომია 21, XXY, 17p13.3 მიკროდელეცია, 1p36 del (Greco et al., 2018), del 1p36 1ptel, inv/dup 15 (Matricardi et al., 2018).

ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების გენეტიკური და ბიოლოგიური კლასიფიკაციის მიხედვით (27) ქვემოთ ჩამოთვლილი გენები ყველაზე ხშირად არის ასოცირებული ინფანტილურ სპაზმებთან:

ARX; CDKL5, MEF2C, SLC25A22, SPTAN1, STXBP1, DCX , PFAFH1B1/LIS1, თანდაყოლილი მეტაბოლიზმის დარღვევებიდან: GLDC, GCST, GCSH (NKH); PAH (PKU), ATP7A, Deletion in 17p13 (deletion of LIS1).

ვირელისა და თანავტორების (Wirrell et al. 2015) პროსპექტული მულტიცენტრული კვლევის მიხედვით, რომელშიც ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმებით დიაგნოსტირებული 251 ჩვილთა 56.2% ჩაუტარდა გენეტიკური კვლევა ეპილეფსიის გენურ პანელზე, ეტიოლოგიური დიაგნოზი პაციენტთა 31%-ში მიიღეს. მკვლევარებმა დაასკვნეს, რომ იმ პაციენტთა შემდგომი კვლევები, რომელთა ანამნეზის, გასინჯვისა და თავის ტვინის ბმრ-ს ჩატარების შემდეგ გამომწვევი მიზეზი ნანახი არ იქნა, უნდა მოიცავდეს შრატის ლაქტატის, შრატის ამინომჟავების, შარდის ორგანული მჟავების, aCGH (Array comparative genomic hybridization), ამის შემდგომ კი ეპილეფსიური გენის პანელის ჩატარებას (28).

## დიფერენციული დიაგნოზი

### *ეპილექსიური:*

- ადრეული ინფანტილური განვითარებითი და ეპილექსიური ენცეფალოპათიები, რომელიც იწყება 3 თვემდე ასაკში. ეპილექსიური სპაზმების გამოვლენამდე გულყრის სხვა ტიპებით (ტონური, მიოკლონური და სხვა) ვლინდება.
- ჩვილობის მიოკლონური ეპილექსია, არაეპილექსიური სპაზმები. ეეგ და ემგ მიოკლონიას განასხვავებს ეპილექსიური სპაზმისგან. ფონური აქტივობა ნორმალურია და გენერალიზებული პიკ-ტალღოვანი კომპლექსებით არის წარმოდგენილი.

### *არაეპილექსიური:*

- ძილის კეთილთვისებიანი მიოკლონია - ჰიპნოტური კრთომა ძილში ნორმალური ფენომენია
- ჩვილობის კეთილთვისებიანი მიოკლონია - წარმოდგენილია მიოკლონიითა და ნორმალური ინტერიქტული ეეგ.
- ჩვილობის კოლიკა - ტირილისა და დაჭიმვის გახანგრძლივებული შეტევები. ნორმალური ეეგ
- ჩვილობის კეთილთვისებიანი შეჟრჟოლების შეტევები
- ჩვილობის კეთილთვისებიანი თავის ჩაქინდვრის ეპიზოდები - თავის ხშირი ჩაქინდვრები 3-დან 6 თვემდე ასაკში. პაროქსიზმები თვითშეწყვეტადია , ეეგ - ნორმალური.

## დიაგნოსტიკა

მიუხედავად იმისა, რომ ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმების ეპილექტოგენური მექანიზმი ბოლომდე შესწავლილი არ არის, 70%-ზე მეტ შემთხვევაში ეტიოლოგიური დიაგნოსტიკა შესაძლებელია (29). იხ. ცხრილი 3.

ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმები ელექტროკლინიკური სინდრომია.

**ცხრილი 3. ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმების სინდრომის სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმები (ILAE Classification & Definition of Epilepsy Syndromes in the Neonate and Infant: Position Statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions 2021)**

	სავალდებულო	საგანგაშო	გამორიცხვის
გულყრის ტიპები	ფლექსორული, ექსტენზორული ან კომბინირებული ეპილექსიური სპაზმების კლასტერები		
ეეგ	ჰიპსართიმია, მულტიფოკალური ან ფოკალური ეპილექტიფორმული განტვირთვები	ნორმალური ინტერიქტული ეეგ „ჩაქრობა-აღმოცენების პატერნი“	საეჭვო ეპილექსიური სპაზმის დროს ნორმალური ეეგ ჩანაწერი
დაწყების ასაკი	1-24 თვე (თუ ეპილექსიური სპაზმები იწყება უფრო გვიან ასაკში, არ არის ის)	დაწყების ასაკი 1-2 თვე	
კომორბიდობა	სპაზმების დაწყების შემდეგ განვითარების შეფერხება		

აუცილებელია თუ არა ზმრ და იქტური ეეგ კვლევა?

ზმრ კვლევა არ არის აუცილებელი, თუმცა რეკომენდებულია ეტიოლოგიის დასადგენად.

იქტური ეეგ აუცილებელია მხოლოდ იმ შემთხვევაში, როდესაც ინტერიქტულად არ ვლინდება ჰიპსართიმია.

სხვა სინდრომში ევოლუცია: ჩვილები თავის ტვინის დაზიანებით, მალფორმაციებით ან სპეციფიური გენეტიკური მდგომარეობებით, ადრეული განვითარებითი და ეპილექსიური ენცეფალოპათიების ჩათვლით, ინტერიქტული ეეგ პათოლოგიით (მაღალი ამპლიტუდის, ფონური შენელების და/ან მულტიფოკალური განტვირთვებით) უნდა ფასდებოდნენ კლინიკური ეპილექსიური სპაზმების განვითარების მიხედვით. აღნიშნული სინდრომის დიაგნოსტიკა შეუძლებელია გულყრის სავალდებულო ტიპის გამოვლენამდე.

სინდრომი ლაბორატორიული დადასტურების გარეშე: დიაგნოსტიკა შესაძლებელია იმ რეგიონებში, სადაც ეეგ-ს ჩატარება შეუძლებელია, თუმცა ტიპური ეპილექსიური სპაზმების კლასტერი გამოცდილი კლინიციის მხრივ არის დადასტურებული (პირადად ან ვიდეო ჩანაწერით) და ყველა სავალდებულო კრიტერიუმს აკმაყოფილებს.

ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების დიაგნოსტიკაში მნიშვნელოვანია შემდეგი ფაქტორები:

**1. ასაკი** - დაავადების მანიფესტაცია მჭიდრო კავშირშია ასაკთან. სპაზმები იწყება 2 წლამდე ასაკში. პიკი - 4-8 თვე. უმეტეს შემთხვევებში სპაზმები ქრება 3 წლის ასაკისთვის, თუმცა საბოლოოდ შესაძლოა არ გაქრეს და გაგრძელდეს მოზარდობის ასაკამდეც (30). იმ შემთხვევაში, როდესაც სპაზმები იწყება 3 თვემდე ასაკში, უნდა განვიხილოთ ადრეული დასაწყისის სხვა განვითარებითი და ეპილეფსიური ენცეფალოპათიები (DEE).

**2. სემიოლოგია** - ჩვეულებრივ სპაზმები მოიცავს კისრის, ტორსისა და კიდურების მუსკულატურის ხანმოკლე სიმეტრიულ შეკრთომებს, რომელიც გრძელდება 5 წმ-მდე, ხშირად მიმდინარეობს კლასტერის სახით (Jeavons & Bower, 1964; Trevathan *et al.* 1999; Wong & Trevathan, 2001). ეპილეფსიური სპაზმები ხასიათდება აქსიალური კუნთების სწრაფი ტონური შეკუმშვით, ხანგრძლივობით <3წმ. სპაზმი არის უფრო ხანგრძლივი, ვიდრე მიოკლონიური შეკრთომა, თუმცა უფრო ხანმოკლე, ვიდრე ტონური გულყრა. ეპილეფსიური სპაზმები შესაძლოა იყოს ფლექსორული, ექსტენზორული ან შერეული ტიპის. უხშირესად ვითარდება კლასტერებად, მოტორული ნიშნების გაძლიერებით. კლასტერის ხანგრძლივობა შესაძლოა იყოს რამდენიმე წუთი (30 წუთი და მეტი). სპაზმები ძირითადად ვითარდება გამოღვიძებისას. შესაძლოა იყოს სიმეტრიული ან ასიმეტრიული, შეუმჩნეველი - თავის უმნიშვნელო ჩაქინდვრით, თვალების ან ნიკაპის მოძრაობებით.

ყველაზე ხშირად გვხვდება ფლექსორული სპაზმი. ფართოა ინდივიდური ცვალებადობა გულყრის ტიპსა და ინტენსივობას შორის. სპაზმი შესაძლოა იყოს სიმეტრიული ან ასიმეტრიული, ფოკალური, მულტიფოკალური ან გენერალიზებული. უმნიშვნელო სპაზმის სხვადასხვა ნიშნების (მოქნარება, მძიმედ სუნთქვა, თვალების იზოლირებული მოძრაობა ან გარდამავალი ფოკალური მოტორული აქტივობები) კლინიკური მნიშვნელობა უცნობია, თუმცა ვლინდება კლასიკური ეეგ პატერნის - ჰიპსარიტმიის - კონტექსტში.

მოტორულ სპაზმთან ასოცირებული კლინიკური ფენომენი შეტევამდე, შეტევის პერიოდში ან შეტევის შემდეგ მოიცავს - ციანოზს, გაფითრებას, თვალების დევიაციას ან/და სუნთქვის პატერნის ცვლილებას. ტირილი ან შეკვივლება შესაძლოა წინ უძღოდეს ან მოსდევდეს იქტურ ფაზას. ხშირად ბავშვი შეწუხებული ან გაღიზიანებულია სპაზმის გამო.

სპაზმების დაახლოებით 80% წარმოდგენილია კლასტერებით. სპაზმები არ ვლინდება ძილში, თუმცა ხშირია გამოღვიძებისას ან ჩაძინებისას (16).

სტრუქტურული ეტიოლოგიის შემთხვევაში ეპილეფსიურ სპაზმს შესაძლოა ახლდეს ფოკალური გულყრა. მაგ: ტუბეროზული სკლეროზი, ფოკალური ქერქული დისპლაზია. ფოკალური გულყრა შესაძლოა წინ უსწრებდეს, თანხვედრაში იყოს ან მოსდევდეს ეპილეფსიურ სპაზმების კლასტერს. დასაწყისში ტონური გულყრები ატიპურია და ამ შემთხვევაში უნდა განვიხილოთ ადრეული დაწყების განვითარებითი და ეპილეფსიური ენცეფალოპათია (DEE).

### 3. ელექტროენცეფალოგრაფიული პატერნი

სინდრომის დროს გვხვდება სპეციფიკური ელექტროენცეფალოგრაფიული პატერნი, რომელიც ჰიპსარიტმიის (*hypsar(r)hythmia*) სახელით არის ცნობილი. ეს პატერნი პირველად გიბსებმა (Frederick & Erna Gibbs) აღწერეს 1952 წელს (Glauser et al., 2006; Wong et al., 2001), როგორც ასინქრონული, არითმული, მაღალი ვოლტაჟის ნელი აქტივობა, რომელიც ვლინდება დიფუზურად ან უნილატერალური უპირატესობით, რაც ასოცირებულია დიფუზურ ან მულტიფოკალურ პიკებთან (31). ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმის მქონე ბევრ ბავშვს არ აქვს კლასიკური ჰიპსარიტმიის დამახასიათებელი ყველა ნიშანი (32).

ჰიპსარიტმული პატერნის შედარებითი ნორმალიზაცია შესაძლოა გამოვლინდეს გამოღვიძებისთანავე ან ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების კლასტერული მიმდინარეობისას (33).



გამოჰყოფენ ჰიპსარიტმიის ხუთ ვარიანტს:

1. ჰიპსარიტმია მომატებული ინტერჰემისფერული სინქრონიზაციით (35%)
2. ასიმეტრიული ჰიპსარიტმია (12%)
3. ჰიპსარიტმია აბნორმული განტვირთვების მყარი ფოკუსით (26%)
4. ჰიპსარიტმია ატენუაციის ეპიზოდებით (11%)
5. ჰიპსარიტმია პიკებისა და მახვილი ტალღების მცირე აქტივობით (7%)

სხვა ინტერიქტული პატერნებია:

- ფოკალური ან მულტიფოკალური პიკები და მახვილი ტალღები
- აბნორმული ნელი ან სწრაფი რითმები, დიფუზური შენელება
- ფოკალური შენელება
- ფოკალური დეპრესია
- პაროქსიზმული ნელი ან სწრაფი აღმოცენებები
- ნელი პიკებისა და ტალღების პატერნი
- გახანგრძლივებული ნორმალური თითისტარები (იშვიათია) (34.)

ასიმეტრიული (მოდიფიცირებული) ჰიპსარიტმიის დროს ჭეშმარიტი ჰიპსარიტმული პატერნი ვლინდება ერთ ჰემისფეროში. შესაძლოა ფოკალური ნელი აქტივობის ან უწყვეტი ფოკალური პიკების მოჭარბება ვლინდებოდეს განსაკუთრებით REM ძილის ფაზაში (33).

რაც შეეხება იქტურ ეეგ ჩანაწერს, მათი უმეტესობა წარმოდგენილია უპირატესად მაღალი ვოლტაჟის ნელტალღოვანი აქტივობით (HVSs), რასაც მოსდევს ვოლტაჟის ატენუაცია. მაღალი ვოლტაჟის ნელტალღოვან ატენუაციას მოჰყვება სწრაფი რითმი, თითისტარის მსგავსი (ხანმოკლე ბეტა ტალღები) აქტივობა ან ძალიან სწრაფი რითმი (Kobayashi et al., 2005). როგორც წესი, ნელტალღოვანი აქტივობა დიფუზური ხასიათისაა. დიფუზური ნელი ტალღები შესაძლოა პრედომინანტურად ვლინდებოდეს მხოლოდ ერთ ჰემისფეროში.

ფოკალური სწრაფი აქტივობის მიზეზი ხშირ შემთხვევაში არის ეპილეფტოგენური კერა და ფოკალური ქერქული დისპლაზია (31).

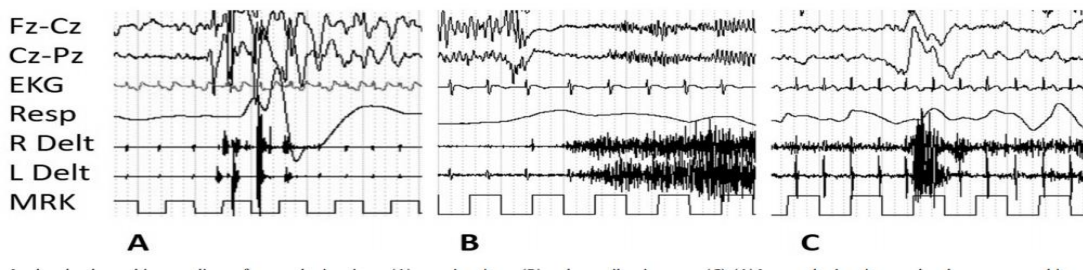
შესაძლებელია შეგვხვდეს ეპილეფსიური სპაზმის 11 სახის იქტური პატერნი:

1. მაღალი ვოლტაჟის, ფრონტალურად დომინანტური, გენერალიზებული გარდამავალი ნელ-ტალღოვანი აქტივობა, რომელსაც მოსდევს ატენუაციის პერიოდი
2. გენერალიზებული მახვილ ნელტალღოვანი კომპლექსები
3. გენერალიზებული მახვილი-და-ნელი-ტალღების კომპლექსები, რომელსაც მოსდევს ატენუაციის პერიოდი
4. მხოლოდ ატენუაციის პერიოდი
5. მხოლოდ გარდამავალი ნელი გენერალიზაცია
6. ატენუაციის პერიოდი სწრაფ აქტივობასთან შერევით
7. გარდამავალი ნელტალღოვანი გენერალიზაცია, რომელსაც მოსდევს ატენუაციის პერიოდი სწრაფ აქტივობასთან შერევით
8. ატენუაციის პერიოდი რითმულ ნელ აქტივობასთან ერთად
9. მხოლოდ სწრაფი აქტივობა
10. მახვილ-ნელ-ტალღოვანი კომპლექსები, რომელსაც მოსდევს ატენუაციის პერიოდი სწრაფ აქტივობასთან შერევით
11. ატენუაციის პერიოდი შერეული სწრაფ აქტივობასთან, რომელსაც მოსდევს რითმული ნელი აქტივობა.

რთულია ელექტროენცეფალოგრაფიული მონაცემისა და კლინიკური ფენომენის ერთმანეთთან დაკავშირება, თუ ეპილეფსიური სპაზმი იქტურ მიოგრაფიულ პატერნთან თანხვედრაში არ არის (31). ელექტროენცეფალოგრაფია ელექტრომიოგრაფიულ ჩანაწერთან ერთად გვეხმარება ეპილეფსიური სპაზმის, ტონური და მიოკლონური გულყრების დიფერენცირებაში.

ეპილეფსიური სპაზმის მთავარი ნიშანია კუნთების ფაზური შეკუმშვა, რომელიც გრძელდება ერთიდან ორ წამამდე და ელექტრომიოგრაფიულად ვლინდება „რომბის“ ფორმის ჩანაწერით (122).

(იხ. სურათი 6.)



**სურათი 6.** იქტური და პოლიგრაფიული ჩანაწერი, (A) მიოკლონური გულყრა; (B) ტონური გულყრა; (C) ეპილეფსიური სპაზმი.

*Epilepsia, 1993, Fusco L. and Vigevano F.*

#### 4. ნეიროფიზიოლოგია:

მკურნალობის სწორი მიმართულებით წარმართვისთვის მკაცრად რეკომენდებულია თავის ტვინის ბირთვულ-მაგნიტურ-რეზონანსული კვლევის ადრეულ ეტაპზე ჩატარება. აბნორმული ბმრ მონაცემი გვხვდება ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების 1/2-2/3 შემთხვევაში და ავლენს ფოკალურ, მულტიფოკალურ და დიფუზურ შეძენილ ან თანდაყოლილ კერებს. თუ პაციენტს აქვს უცნობი ეტიოლოგიის რეზისტენტული ეპილეფსიური სპაზმები ან ეჭვია ფოკალური სტრუქტურული კერის არსებობაზე, კვლევა უნდა განმეორდეს 2 წლის ასაკში, როდესაც მიელინოზაცია დასრულებულია. ბმრ-ს შემდეგ შესაძლოა პოზიტრონულ ემისიური ტომოგრაფია ფლუოროდეოქსიგლუკოზით (FDG) უფრო ინფორმატიული იყოს.

სტრუქტურული ანომალიის გამოვლენის შემთხვევაში უნდა განვიხილოთ ეპილეფსიის ქირურგიის საკითხი.

ზოგიერთი აბნორმული ბმრ მონაცემი ეჭვს ბადებს სპეციფიკური მეტაბოლური სინდრომის არსებობაზე.

ეტიოლოგიური დიაგნოსტიკა მნიშვნელოვანია სპეციფიკური თერაპიის დასაწყებად, რომელიც თავის მხრივ განაპირობებს განვითარების შორეულ გამოსავალს. სპეციფიკური თერაპიის მაგალითია პირიდოქსინი - პირიდოქსინ-დამოკიდებული გულყრების დროს, ვიგაბატრინი -

ტუბეროზული სკლეროზის მქონე პაციენტებში, ქირურგია - ქერქული დისპლაზიის მქონე პაციენტებში.

თავის ტვინის ბირთვულ-მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფიით სტრუქტურული პათოლოგიის გამორიცხვის შემთხვევაში საჭიროა ჩატარდეს მეტაბოლური და გენეტიკური კვლევები.

ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების მიზეზის დადგენა ვერ ხერხდება დაახლოებით 40 %-ში. აუხსნელი ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების შემთხვევათა უმეტესობას საფუძვლად უდევს გენეტიკური ანომალია (26).

### **მკურნალობა**

უახლესი ლიტერატურული მონაცემებით ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმები მიეკუთვნება ეპილეფსიური ენცეფალოპათიების ერთ-ერთ ყველაზე რთულად სამართავ კატეგორიას. ამ სინდრომით დაავადებულ პაციენტთა უმრავლესობას აღენიშნება რეზისტენტული ეპილეფსიური გულყრები, რომლებიც პრაქტიკულად არ ემორჩილება ანტიეპილეფსიურ მკურნალობას. 1841 წლიდან დღემდე ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების სამკურნალოდ ნაცადი იქნა არაერთი მეთოდი, თუმცა მკურნალობა დღემდე რჩება პრობლემურ საკითხად. მკურნალობის ორ მთავარ მიზანს წარმოადგენს გულყრების სრული შეწყვეტა და ჰიპსარიტმიის გაქრობა. ამჟამად არსებული სიმპტომური თერაპია მოიცავს ჰორმონოთერაპიას, ანტიკონვულსიურ მედიკამენტებს, ვიტამინოთერაპიას, იმუნოთერაპიას, კეტოგენურ დიეტასა და ქირურგიას. ჰორმონოთერაპია (აკტ3 ან კორტიკოსტეროიდები) და ვიგაბატრინი ითვლება პირველი რიგის სტანდარტულ თერაპიად.

კვლევების უმეტესობა ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების მკურნალობასთან დაკავშირებით რეტროსპექტულია, ხოლო პროსპექტული კვლევები მცირე კოჰორტებზეა ჩატარებული.

არ არის საკმარისი მონაცემები ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის დოზირებისა და თერაპიის ხანგრძლივობის შესახებ.

1841 წლიდან დღემდე ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების სამკურნალო 30 და მეტი მედიკამენტი იქნა ნაცადი და ლიტერატურაში აღწერილი, თუმცა მკურნალობა დღემდე რჩება პრობლემურ საკითხად. არ არსებობს ერთმნიშვნელოვანი აზრი ინფანტილური ეპილეფსიური

სპაზმების სინდრომის სტანდარტული მკურნალობის სქემის შესახებ. ამის მიზეზად შეიძლება ჩაითვალოს კლინიკური კვლევების განსხვავებული მიზნები. მედიკამენტების გვერდითი ეფექტები და არაეფექტური მკურნალობა არაკეთილსაიმედო პროგნოზის მიმანიშნებელია.

პირველი რიგის არჩევის პრეპარატებია:

- აკტჰ (ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი)
- მაღალი-დოზის პრედნიზოლონი (4-8 მგ/კგ)
- ვიგაბატრინი (VGB)

ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების დროს აღნიშნულ მედიკამენტებს პირველი რიგის პრეპარატებად გამოყენების ყველაზე ძლიერი მტკიცებულება აქვთ. ეს რეკომენდაციები ეფუძნება კონსესუს განცხადებებს, სტრუქტურულ ლიტერატურულ მიმოხილვებს, ნაციონალური ორგანიზაციების გაიდლაინებსა და მაღალი ხარისხის რანდომიზებულ-კონტროლირებადი კვლევების მტკიცებულებებს.

ეპილეფსიური სპაზმები	მედიკამენტი	რეკომენდაცია	ეფექტურობის სიძლიერე	AAN***-ის რეკომენდაცია A,B,C,U
	აკტჰ დაბალი დოზა	სავარაუდოდ ეფექტური	ძლიერი	B
	აკტჰ მაღალი დოზა	სავარაუდოდ ეფექტური	ძლიერი	B
	პრედნიზონი*	შესაძლო ეფექტური	სუსტი	C
	ვიგაბატრინი	შესაძლო ეფექტური	სუსტი, გარდა ტს**შემთხვევები	C

**ცხრილი 4.** ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების ჰორმონული და ვიგაბატრინით თერაპიის სარწმუნოების კრიტერიუმები

Jo M. Wilmschurst *et al.*, 2015; *Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics*

\*პრედნიზონის ნაცვლად ზოგიერთი მკვლევარი პრედნიზოლონს ანიჭებს უპირატესობას (Treatment of infantile spasms (Review) Hancock 2014)

\*\* ტს- ტუბეროზული სკლეროზი

\*\*\* AAN – American Academy of Neurology - ამერიკის ნევროლოგთა აკადემია

**ჰორმონული თერაპია** - გამოიყენება 1958 წლიდან და მიჩნეულია ყველაზე ეფექტურ საშუალებად ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების სამკურნალოდ, თუმცა არ არის დადასტურებული მისი კავშირი შორეულ კეთილსაიმედო პროგნოზთან.

2012 წელს ამერიკის ნევროლოგთა აკადემიამ და ბავშვთა ნევროლოგიის ასოციაციის პრაქტიკულმა კომიტეტმა გამოსცეს ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების მკურნალობის მტკიცებულებებზე დაფუძნებული გაიდლაინის განახლებული ვერსია, რომლის მიხედვითაც ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი ითვლება ყველაზე ეფექტურ ხანმოკლე სამკურნალო საშუალებად. აკტპ-ის დაბალი დოზა ისევე ეფექტურია, როგორც მაღალი დოზა (35).

უნდა აღინიშნოს, რომ პლაცებო-კონტროლირებადი კვლევის ჩატარება აკტპ-სთან ერთად რთულია სამი მიზეზის გამო: 1. პლაცებოს ინექცია ითვლება არაეთიკურად. 2. აკტპ-ს ბევრი გვერდითი ეფექტი მნიშვნელოვნად ართულებს და იოლად ამოსაცნობს ხდის ბრმა მეთოდით კვლევას. 3. პლაცებო მკურნალობის დაწყება და რეალური მკურნალობის გადავადება ზრდის სპაზმების არსებობით გამოწვეულ განვითარების შეფერხების განვითარების რისკს, რაც ასევე არაეთიკურია (2).

2016 წელს გერმანულად მოსაუბრე ნეიროპედიატრთა ასოციაციამ (German-Speaking Society for Neuropediatrics) კოპრეინისა და მედლაინის მონაცემთა ბაზებში რანდომიზებულ, არაკონტროლირებად პროსპექტულ და რეტროსპექტულ კვლევებზე დაყრდნობით შექმნა ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების მკურნალობის ინტერდისციპლინური გაიდლაინი, რომლის მიხედვითაც პირველი რიგის რეკომენდებულ პრეპარატად ჩათვალეს ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის, სტეროიდების ან ვიგაბატრინის გამოყენება. იმ შემთხვევებში, როდესაც პირველი რიგის პრეპარატების გამოყენება არაეფექტურია შესაძლებელია კეტოგენური დიეტის, სულთიამის, ტოპირამატის, ვალპროატის, ზონისამიდისა და ბენზოდიაზეპინის გამოყენება.

დღემდე არ არის დაზუსტებული, არის თუ არა უპირატესი ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი სხვა ჰორმონულ თერაპიასთან შედარებით (36).

2016 წელს ინფანტილური სპაზმების ნაციონალურმა კონსორციუმმა დააარსა ინფანტილური სპაზმების მქონე ახლად დიაგნოსტირებული პაციენტების მულტიცენტრული პროსპექტული მონაცემების ბაზა. ყველაზე ეფექტურ პრეპარატად მიჩნეულ იქნა ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი: ორას სამი პაციენტიდან კლინიკური და ელექტროგრაფიული პასუხი მიიღეს აკტპ-ით ნამკურნალევ პაციენტთა 55%-ში, ორალური კორტიკოსტეროიდებით ნამკურნალევ 39%-ში, ვიგაბატრინით ნამკურნალევ 39%-ში და სხვა მკურნალობის მხოლოდ 9%-ში (37).

2017 წლის კორეულმა კვლევამ შეისწავლა (Yeh *et al.* 2017) სპაზმების მეთილპრედნიზოლონის პულს-თერაპიით მკურნალობის მოკლევადიანი გამოსავალი. ახლად დიაგნოსტირებული ჰიპსარიტმიის მქონე პაციენტებში ზემოთ აღნიშნული მკურნალობის შედეგი შეისწავლეს მკურნალობიდან სამ კვირაში. 64,3%-ში სპაზმები და ჰიპსარიტმია შეწყდა (38).

მაშინ როდესაც, სხვადასხვა ავტორი სტეროიდით მონოთერაპიას უწევს რეკომენდაციას, ინფანტილური სპაზმების კვლევის საერთაშორისო კოლაბორაცია (ICISS) ინფანტილურ სპაზმებზე ჩატარებული ყველაზე დიდი რანდომიზებული 2017 წლის კვლევით ამტკიცებს, რომ კომბინირებული თერაპია სტეროიდითა (აკტპ/პრედნიზოლონი) და ვიგაბატრინით უფრო ეფექტურია, ვიდრე მხოლოდ ჰორმონით მკურნალობა (72% VS 57%) (39).

მსგავსი შედეგი მიიღო 2019 წლის კორეულმა კვლევამ (Hahn *et al.* 2019), რომლის მიხედვითაც ასევე კომბინაციური თერაპია ვიგაბატრინითა და პრედნიზოლონით აღმოჩნდა უფრო ეფექტური, ვიდრე მხოლოდ ვიგაბატრინი (55.3% vs. 39.1%,  $p = 0.037$ ) (40).

ინფანტილური სპაზმების საერთაშორისო კოლაბორაციის (ICISS) კვლევის საფუძველზე შეიქმნა UCLA Mattel Children's Hospital ინფანტილური სპაზმების მკურნალობის ალგორითმი (იხ. ცხრილი 5.).

**UCLA Mattel Children's Hospital ინფანტილური სპაზმების მკურნალობის ალგორითმი**

<b>დღე 0</b>	<b>ღამის ვიდუო ეგ (~18სთ) ადასტურებს ეს და ჰიპსარიტიმას</b>				
<b>დღე 1</b>	<b>დაიწყე ორმაგი თერაპია:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li><u>პრედნიზოლონი 8 მგ/კგ/დღე</u> (<math>\pm</math>დღეში 3x, მაქს. 60 მგ/დღე)<sup>ა</sup></li> <li><u>VGB 100 მგ/კგ/დღე</u> (<math>\pm</math> დღეში 2x)</li> <li><u>განიხილე პირიდოქსინი</u></li> </ol>		<b>14 დღე</b>		
<b>დღე 14</b>	<b>ღამის ვიდუო-ეგ:</b>				
	მკურნალობა ეფექტურია (ეს - არა, ჰიპსარიტიმია - არა)	მკურნალობა არაეფექტურია (ეს და/ან ჰიპსარიტიმია - გრძელდება)			
	შეამცირე პრედნიზოლონი 14 დღის მანძილზე	<ol style="list-style-type: none"> <li>შეწყვიტე პრედნიზოლონი (არ შეამცირეო)</li> <li>დაიწყე აკტპ 150 IU/m<sup>2</sup>/დღე (<math>\pm</math>დღეში 2x)<sup>ბ</sup></li> <li>გააგრძელე VGB 100 მგ/კგ/დღე</li> </ol>			
<b>დღე 28</b>	<b>ღამის ვიდუო-ეგ:</b>				
	<ol style="list-style-type: none"> <li>შეწყვიტე პრედნიზოლონი</li> <li>განაგრძე VGB</li> </ol>	მკურნალობა ეფექტურია (ეს - არა, ჰიპსარიტიმია - არა)	მკურნალობა არაეფექტურია (ეს და/ან ჰიპსარიტიმია - გრძელდება)		
		შეამცირე აკტპ 14 დღის მანძილზე	<ol style="list-style-type: none"> <li>შეამცირე აკტპ 14 დღის მანძილზე</li> <li>გაზარდე VGB 150 მგ/კგ/დღე</li> </ol>		
<b>დღე 42</b>	<b>ღამის ვიდუო ეგ: შეწყვიტე აკტპ</b>				
	2-4 სთ ვიდუო-ეგ: შეაფასე რელაფსის რისკი	1. შეწყვიტე აკტპ	2. განაგრძე VGB 1 წლის მანძილზე		
		<table border="1"> <tr> <td>მკურნალობა ეფექტურია (ეს - არა, ჰიპსარიტიმია - არა)</td> <td>მკურნალობა არაეფექტურია (ეს/ჰიპსარიტიმია - გრძელდება)</td> </tr> </table>	მკურნალობა ეფექტურია (ეს - არა, ჰიპსარიტიმია - არა)	მკურნალობა არაეფექტურია (ეს/ჰიპსარიტიმია - გრძელდება)	<table border="1"> <tr> <td>1. შეამცირე ვიგაბატრინი 14 დღის</td> </tr> </table>
მკურნალობა ეფექტურია (ეს - არა, ჰიპსარიტიმია - არა)	მკურნალობა არაეფექტურია (ეს/ჰიპსარიტიმია - გრძელდება)				
1. შეამცირე ვიგაბატრინი 14 დღის					



				მანძილზე 2. დაიწყე მეორე რიგის თერაპია (TPM, ZNS, KD, FBM, VPA, CZP, CBD)	
დღე 56		2-4 სთ ვიდუ- ეგ: შეაფასე რელაფსის რისკი°		შეწყვიტე VGB	14 დღე
დღე 70			2-4 სთ ვიდუ-ეგ: შეაფასე რელაფსის რისკი°		14 დღე
დღე 365	შეწყვიტე VGB				

### ცხრილი 5.

**a** - UKISS/ICISS პროტოკოლი წონა-დამოუკიდებელ პრედნიზოლონის დოზირებას მოიცავს

**b** -აკტ3 მკურნალობის შემთხვევაში UKISS/ICISS დოზირებაა მოწოდებული (0.5 მგ ყოველ მომდევნო დღეს 1 კვირის განმავლობაში, უეფექტო პაციენტებში - შემდგომი ტიტრაციით 0.75 მგ ყოველ მომდევნო დღეს)

**c** - რელაფსის რისკი ასოცირებულია წარმატებული მკურნალობიდან 1 თვეში განმეორებით ეგ-ზე არსებულ მულტიფოკალურ ეპილეფტიფორმულ განტვირთვებთან (Hayashi et al.124). ეპილეფტიფორმული განტვირთვების სიჭარბის დროს მედიკამენტის დოზა (განსაკუთრებით VGB) დაუყოვნებლივ უნდა გაიზარდოს, რათა შევაჩეროთ რელაფსის რისკი.

აკტ3, ადრენოკორტიკოტროპულიჰორმონი; CBD, კანაბიდიოლი; CZP, კლონაზეპამი; ეს, ეპილეფსიური სპაზმები; FBM, ფელბამატი; KD, კეტოგენური დიეტა; TPM, ტოპირამატი; ეგ, ელექტროენცეფალოგრაფია; VGB, ვიგაბატრინი; VPA, ვალპროის მჟავა; ZNS, ზონისამიდი

სხვადასხვა ქვეყანაში ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის განსხვავებული ფორმა გამოიყენება. ამერიკაში იყენებენ ე.წ. „ბუნებრივ“ აკტპ-ს (corticotropin gel), მაშინ როდესაც ევროპასა და კანადაში გამოიყენება ტეტრაკოსაქტიდის სინთეტური დერივატი (Synacthen depot). სინთეტური აკტპ-ს მოქმედების ხანგრძლივობა ორჯერ აღემატება ბუნებრივი აკტპ-ს მოქმედების ხანგრძლივობას (24-48 და 12-18საათი) (41). სინთეტური აკტპ-ს კუმულაციური ეფექტის გამო ზოგიერთი ავტორი გვთავაზობს სინთეტური აკტპ-ს გამოყენებას ყოველ მომდევნო დღეს (42).

ბუნებრივი კორტიკოტროპინის საინექციო გელის 40 ერთეული შეესაბამება ინტრამუსკულური ფორმის სინთეტური აკტპ-ს 0.5 მილიგრამს (43).

**დოზირება** - აკტპ ოპტიმალური დოზა ჯერ კიდევ უცნობია და სხვადასხვა პაციენტში ინდივიდურია.

იანაგაკის რანდომული კვლევით (Yanagaki *et al.* 1999) გამოვლინდა უფრო ნაკლები გვერდითი ეფექტი დაბალი დოზის (დღეში 20 ერთეული) გამოყენების შემთხვევაში, მაღალი დოზის აკტპ-სთან შედარებით (44; 45). ჰრაშოვისა და თანაავტორების უფრო დიდ კვლევაში (Hrachovy *et al.* 1994) , სადაც ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების მქონე პაციენტთა ნაწილს უმკურნალეს მაღალი, ხოლო ნაწილს დაბალი დოზის ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონით. ორივე ჯგუფში მსგავსი ეფექტი (სპაზმების შეწყვეტა და ჰიპსარიტმიის გაქრობა) (50% vs 58%) და რელაფსის ხარისხი მიიღეს. მაღალი დოზის ჯგუფში ჰიპერტენზია უფრო ხშირი გართულება იყო (31% vs 4%); სხვა გვერდითი ეფექტები მსგავსი იყო ორივე ჯგუფში (44). ჰამანოს, ოგუნისა და იტოს რეტროსპექტული კვლევები (Hamano *et al.* 2006; Oguni *et al.* 2006; Ito *et al.* 2002) ადასტურებს დაბალი დოზის სინთეტური აკტპ-ს მსგავს ეფექტურობასა და ნაკლები გვერდითი ეფექტების განვითარებას (46; 47; 48).

**მკურნალობის ხანგრძლივობა** - ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის ეფექტი წყდება წამლის შეწყვეტასთან ერთად. თუმცა მკურნალობის ოპტიმალური ხანგრძლივობა უცნობია. 80-იანი წლების კვლევების (Lermanet al. 1982; Singer *et al.* 1980) მიხედვით, ჰორმონული თერაპია უნდა გაგრძელდეს რამდენიმე თვე (49; 50). ამ მოსაზრების საპირისპიროდ, ჰრაშოვისა და კოლეგების 24 პაციენტზე ჩატარებულ ორმაგ-ბრმა კვლევაში (Hrachovy *et al.* 1983), რომლებიც მკურნალობდნენ დაბალი დოზის ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონითა და პრედნიზონით, ეფექტი მიიღეს პაციენტთა 75%-ში მკურნალობის დაწყებიდან ორ კვირაში (51). ხუთ პაციენტში დაფიქსირდა გულყრათა რელაფსი ჰიპსარიტმიის გარეშე 12-დან 33 თვემდე პერიოდში; აქედან ოთხმა პაციენტმა მიიღო შედეგი მკურნალობის მეორე კურსის შემდეგ. ჰორმონოთერაპიასთან ასოცირებულია მრავალი გვერდითი ეფექტი.

იმ პაციენტებს, რომელთაც საწყის მკურნალობაზე კარგი შედეგი ჰქონდათ, ხშირი რელაფსი არ აღენიშნებათ. არ არსებობს ამ შემთხვევების შემდგომი თერაპიის მონაცემები. როგორც წესი, იგივე აგენტი მკურნალობის მეორე კურსს (ოთხიდან ექვს კვირამდე) კარგი შედეგი აქვს (52).

**გლუკოკორტიკოიდები** - ნაკლებად ძვირი და მარტივად ადმინისტრირებადი ჰორმონული თერაპია მოწოდებულია ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის პოტენციურ ეფექტურ ალტერნატივად. თუმცა, მრავალი კონსენსუს და გაიდლაინის ჯგუფები თანხმდებიან, რომ გლუკოკორტიკოიდების პირველი რიგის სამკურნალო საშუალებად გამოცხადებისთვის მონაცემები არასაკმარისია (35; 52). ებსლ 2015 წლის კონსენსუს დოკუმენტმა დაასკვნა, რომ სტეროიდები სავარაუდოდ ეფექტურია სპაზმების ხანმოკლე კონტროლისთვის, თუმცა მათი ოპტიმალური გამოყენება, დოზირება და მკურნალობის ხანგრძლივობა ჯერ დადგენილი არ არის (3).

არაკონტროლირებადი კვლევების მიხედვით სხვა ჰორმონულმა მედიკამენტებმა (მაგ: პრედნიზონი, პრედნიზოლონი, მეთილპრედნიზოლონი ან დექსამეტაზონი) აჩვენა სპაზმების შეჩერების შედეგები ზოგიერთ პაციენტში (53; 54; 55; 56; 58).

რამდენიმე რანდომულმა კონტროლირებადმა და არარანდომულმა კვლევებმა, პაციენტთა მცირე რიცხვით, ერთმანეთს შეადარეს ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი და პრედნიზონი. მიიღეს სხვადასხვა შედეგი. სხვადასხვა დოზირება, მედიკამენტების ფორმულა და გამოსავალი ართულებს მყარი შედეგების მიღებას (58; 51; 59; 60; 61; 62; 63; 64).

ქვემოთ მოცემულ ცხრილში ნაჩვენებია მაღალი დოზის პრედნიზოლონის ორი სქემა, რომლებიც გამოიყენება როგორც ევროპულ, ასევე შეერთებული შტატების კლინიკურ კვლევებსა და პროგრამებში (იხ. ცხრილი 6.)

**ცხრილი 6. მაღალი დოზის პრედნიზოლონის სქემები ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმებისთვის**

დღეების რაოდენობა	პრედნიზოლონის დოზა, წონის მიხედვით
1-14	8 მგ/კგ/დღე გაყოფილი 3 ან 4 მიღებაზე დღეში (მაქსიმალური 60მგ/დღე)
15-17	6 მგ/კგ/დღე გაყოფილი 3 მიღებაზე დღეში
18-20	4 მგ/კგ/დღე გაყოფილი 2 მიღებაზე დღეში
21-23	2 მგ/კგ/დღე დღეში ერთხელ(დილით)
24-26	1 მგ/კგ/დღე დღეში ერთხელ (დილით)
27-29	0.5 მგ/კგ/დღე დღეში ერთხელ (დილით)
30	შეჩერდი

დღეების რაოდენობა	პრედნიზოლონის დოზა, ფიქსირებული		
1-7	10 მგ დღეში 4-ჯერ		
	სპაზმი შეწყდა 24 საათი		სპაზმები გრძელდება
8-14	10 მგ 4-ჯერ დღეში		20 მგ 3-ჯერ დღეში
15-19	10 მგ 3-ჯერ დღეში		10 მგ 4-ჯერ დღეში
20-24	10 მგ 2-ჯერ დღეში		
25-29	10 მგ ერთხელ დღეში		
30	შეჩერდი		

პაციენტებმა, რომლებიც იტარებენ ჰორმონოთერაპიას (აკტჰ/პრედნიზოლონი), კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის პროფილაქტიკის მიზნით უნდა მიიღონ პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორები ან H2 ბლოკერები.

**ვიგაბატრინი** – ვიგაბატრინის, როგორც დამატებითი მედიკამენტის ეფექტურობა, 30 წლის წინ გახდა ცნობილი შირონის კვლევით, სადაც რეზისტენტული სპაზმების მქონე 70 პაციენტიდან 43%-ში მოხერხდა სპაზმების სრული კუპირება (Chiron et al., 1991). ვიგაბატრინი მალევე იქნა მოწოდებული პირველი რიგის პრეპარატად მონოთერაპიულ რეჟიმში (Appleton & Montiel-Viesca, 1993) და ფართოდ გამოიყენებოდა რუტინულ კლინიკურ პრაქტიკაში. თუმცა შემდგომი კვლევებით მისი ეფექტურობა ჰორმონოთერაპიასთან შედარებით ნაკლებ ეფექტური აღმოჩნდა. გამონაკლისს წარმოადგენს ტუბეროზული სკლეროზის შემთხვევები, რომლის დროსაც ვიგაბატრინი პირველი რიგის პრეპარატად რჩება.

2005 წელს The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) ჰორმონოთერაპია შეადარა ვიგაბატრინს. საწყის ეტაპზე უპირატესობა მიენიჭა ჰორმონოთერაპიას, თუმცა მკურნალობიდან მე-12-14 თვეს სხვაობა თითქმის არ გამოვლინდა: ჰორმონოთერაპია 75%, ვიგაბატრინი 76% (65). ვიგაბატრინის მნიშვნელოვან გვერდით ეფექტად ითვლება მხედველობის ველის შეუქცევადი შევიწროება, თუმცა აღნიშნული გვერდითი ეფექტი მცირეწლოვან ბავშვებში მინიმალურია (66). ვიგაბატრინით მკურნალობა 6 თვემდე ამცირებს რეტინული ტოქსიურობის განვითარების რისკს (67).

### **ალტერნატიული მკურნალობა**

მცირე რაოდენობის პროსპექტული კვლევა ჩატარებული კეტოგენურ დიეტაზე. 2010 წლის ჰონგის კვლევის მიხედვით (Hong et al. 2010) პაციენტთა 56%-ში მიღებულ იქნა ეფექტი მკურნალობის დაწყებიდან 2 კვირაზე, ხოლო 6 თვეში ეგ ნორმალიზდა (68). პერიდოქსინის, როგორც პირველი რიგის პრეპარატის ეფექტი სრულყოფილად შესწავლილი არ არის, მიუხედავად იმისა, რომ ზოგიერთ ცენტრში ის ხშირად გამოიყენება. ტოპირამატზე ჩატარებულმა ადრეულმა კვლევებმა აჩვენა 28-45% ეფექტი მკურნალობიდან 3 თვეში, მაშინ როდესაც ახალი კვლევით მისი ეფექტი მხოლოდ 9,7%-ს შეადგენდა. ამასთან, ყველა შემთხვევაში აღენიშნა რელაფსი (69; 70; 71).

ანგაპანის ზონისამიდზე ჩატარებულმა რანდომიზებულმა კონტროლირებადმა კვლევამ (Angappan et al. 2019) 20%-ში მკურნალობიდან 2 კვირაში მიიღო კლინიკური და ელექტროგრაფიული შედეგი (72).

2007-2008 წლების ორმა მცირე პროსპექტულმა კვლევამ ლევეტირაცეტამზე (Gümüř et al. 2007; Mikati et al. 2008) აჩვენა ეფექტი 14-დან 40%-ში (73; 74).

2007 წლის ტაილანდურმა რეტროსპექტულმა კვლევამ (Auvichayapat et al. 2007) ვალპროის მჟავაზე ბენზოდიაზეპინთან ერთად ან მის გარეშე აჩვენა სპაზმების შეწყვეტა 45.8%-ში (75) აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ვალპროის მჟავა არ უნდა იქნეს გამოყენებული POLG პათოგენური ვარიანტების დროს.

რაც შეეხება არასტანდარტული მკურნალობის მეთოდებს, NISC კვლევამ ყველა მათგანი - კეტოგენური დიეტა, ტოპირამატი, ზონისამიდი, კლობაზამი, ვალპროის მჟავა, ფენობარბიტალი, ოქსკარბაზეპინი და ლევეტირაცეტამი დააჯგუფა კატეგორიაში „სხვა“ და დადებითი შედეგი 2 კვირაზე მიიღო 22%-ში და 3 თვეზე - 9%-ში (37).

#### **„მკურნალობის ფანჯარა“ - Lead time to treatment**

დაზუსტებით არ არის ცნობილი, წარმოადგენს თუ არა მკურნალობის ფანჯარა ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების გამოსავლის რისკ ფაქტორს (76). თუმცა, რამდენიმე კვლევა ამტკიცებს, რომ სპაზმების დაგვიანებული მკურნალობა ცუდ პრედიქტორს წარმოადგენს და პირიქით, ხანმოკლე მკურნალობის ფანჯარა ასოცირებულია კეთილსაიმედო კოგნიტურ გამოსავალთან, როგორც სტრუქტურული დაზიანების მქონე, ისე სტრუქტურული დაზიანების არმქონე ჯგუფებში (39; 40; 53; 77; 78; 100; 108; 109; 110; 111).

2010 წლის კვლევების მიხედვით (Partikian et al. 2010; Oh et al. 2010), მკურნალობის ფანჯარა არ არის კავშირში ნეიროგანვითარებით გამოსავალთან (79; 80).

## დაავადების მიმდინარეობა და პროგნოზი

ინფანტილური ეპილევსიური სპაზმების მქონე პაციენტთა ზოგადი პროგნოზი არაკეთილსაიმედოა (იხ. ცხრილი 7) (82; 83). სიკვდილობის მაჩვენებელი ვარირებს 3-33%-მდე (82; 84; 85; 86).

სხვა გამოსავალში იგულისხმება ეპილევსია, მათ შორის რეზისტენტული ფორმებიც და საშუალო ან მძიმე ნეიროგანვითარებითი შეზღუდვა.

**გულყრები** - პაციენტთა ნახევარში სპაზმები წყდება სამი წლის ასაკისთვის და იშვიათად გრძელდება ხუთი წლის ასაკის ზემოთ (87; 88; 89; 90). ასევე, ჰიპსარიტმია წყდება თავის ტვინის მომწიფებასთან ერთად (87; 91).

ინფანტილური ეპილევსიური სპაზმების სინდრომი ხშირად განიცდის ევოლუციას სხვა ტიპის ეპილევსიებასა თუ სინდრომებში, განსაკუთრებით ლენოქს-გასტოს სინდრომში (პაციენტთა 1/3-1/2) ან ფარმაკო-რეზისტენტულ ფოკალურ ეპილევსიებში. ზოგიერთ პაციენტს აღენიშნება ფოკალური გულყრები, რასაც მოყვება ინფანტილურ სპაზმში ევოლუცია და ასაკის მატებასთან ერთად - კვლავ ფოკალური გულყრები. ასეთ შემთხვევებში ეეგ-ზე ვლინდება ფოკალური აქტივობა კლასიკური ჰიპსარიტმიის გარეშე. სტრუქტურული კერის მანიშნებელია თანხვედრილი ფოკალური გულყრები, ასიმეტრიული ეპილევსიური სპაზმები და მყარი ფოკალური აქტივობა ეეგ-ზე. სპაზმები შესაძლოა გრძელდებოდეს გენეტიკური და სტრუქტურული ენცეფალოპათიების შემთხვევებში.

პაციენტის განვითარებითი გამოსავალი უკავშირდება ეტიოლოგიასა და ადეკვატურ მკურნალობას (9).

**ცხრილი 7.** ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების სინდრომის გამოსავლის ძირითადი პარამეტრები (გამომწვევი მიზეზისგან დამოუკიდებლად)

სპაზმების შეწყვეტა (მკურნალობის პასუხად)	50-90%
სხვა ტიპის გულყრების განვითარება	50-70% (რეზისტენტული 40-50%-ში)
ლენოქს-გასტოს სინდრომში ევოლუცია	20-50%
დასწავლის სირთულეები (საშუალო ან მძიმე)	70-90%
ფსიქიატრიული დისფუნქცია (მოიცავს აუტიზმსაც)	20-40%
სიკვდილობა	5-30% (აქედან 50% - დაავადებასთან, ხოლო 50% - მკურნალობასთან ასოცირებული)

*Appleton RE. West syndrome: long-term prognosis and social aspects. Brain and Development 2001; 23:688. Copyright © 2001 Elsevier Science.*

**განვითარებითი გამოსავლის პრედიქტორები**

ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების მქონე პაციენტთა 80-90% აღნიშნებათ მძიმე განვითარებითი შეფერხება (92). ამის გამო არანაკლებ აქტუალურ საკითხს წარმოადგენს განვითარებითი გამოსავლის პრედიქტორების შესწავლა. სხვადასხვა კვლევის მიხედვით, გამოსავალთან ასოცირებულია სხვადასხვა ცვლადი (79).

პროსპექტული კოჰორტული კვლევების მხოლოდ მცირე ნაწილი იკვლევს განვითარებით გამოსავალს. ჯერ კიდევ 1989 წელს აღნიშნეს ჯამბაქმა და კოლეგებმა, თუ რამდენად რთულია ამ სინდრომის პროგნოზული ფაქტორების შესწავლა. თანამედროვე კვლევები ფოკუსირებულია გენეტიკური მიზეზის დადგენასა და სპეციფიკური მკურნალობის აღმოჩენაზე (Jambaque et al. 1989). ამ საკითხის ირგვლივ რამდენიმე პროსპექტული კოჰორტული კვლევაა ჩატარებული. მრავალი წლის განმავლობაში ითვლებოდა, რომ ერთადერთი ფაქტორი, რომელიც გავლენას ახდენდა შორეულ კოგნიტურ გამოსავალზე, იყო ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების გამომწვევი მიზეზი. სტრუქტურული ეტიოლოგიის ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების მქონე პაციენტებს უფრო ცუდი გამოსავალი აღნიშნებოდათ (Kossoff et al. 2010).



ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების სინდრომის გამოსავლის პრედიქტორების დადგენა განსაზღვრავს პროგნოზის კეთილსაიმედობას. კლინიცისტისთვის მეტად მნიშვნელოვანია საწყის ეტაპზევე მშობლების ინფორმირება პაციენტის სამომავლო პროგნოზთან დაკავშირებით (Riikonen 2010), რამდენადაც ნეიროგანვითარებითი დარღვევების რისკის ადრეული ამოცნობა ზრდის ნორმასთან მიახლოების შესაძლებლობას (Shields 2006).

## II. შრომის მიზანი

შრომის მიზანს წარმოადგენდა ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმების მქონე პაციენტების ნეიროგანვითარებითი და გამოსავლის ადრეული პრედიქტორების შესწავლა. ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმების სინდრომით დიაგნოსტირებულ პაციენტებში ეტიოლოგიური ფაქტორების, მკურნალობის სტრატეგიისა და ნეიროგანვითარების შეფასება.

### III. კვლევის ამოცანები შეიძლება შემდეგი სახით ჩამოყალიბდეს:

1. ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების სინდრომის ეტიოლოგიური ფაქტორების შესწავლა თავის ტვინის ბირთვულ-მაგნიტურ-რეზონანსული (ბმრ) კვლევის საფუძველზე.
2. ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების დაწყების ასაკის და სპაზმებამდე არსებული ნეიროგანვითარებითი შეფერხების არსებობის კავშირი შორეულ გამოსავალთან.
3. კლინიკური გამოვლინების საწყის და მოგვიანებით ეტაპზე დაწყებული მკურნალობის (ე.წ. „lead time to treatment“) გავლენა შორეულ გამოსავალზე.
4. ჰორმონოთერაპიისა და ანტიეპილეფსიური მკურნალობის ეფექტურობის შეფასება ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების სინდრომით დაავადებულ პაციენტებში.
5. პაციენტების ნეიროგანვითარებითი გამოსავალისა (1, 2 და 3 წლის) და მისი ადრეული პრედიქტორების შესწავლა;
6. აუტიზმის პრედიქტორების აღმოჩენა.

## IV. კვლევის მასალა და მეთოდები

კვლევის დიზაინი - ეს არის პროსპექტული ობსერვაციული კლინიკური კოჰორტული კვლევა. პაციენტების შეგროვება განხორციელდა სამ ბაზაზე: მ. იაშვილის სახელობის ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფოს ნეირომეცნიერებათა დეპარტამენტში, ნევროლოგიისა და ნეიროფსიქოლოგიის ინსტიტუტის ეპილეფტოლოგიის დეპარტამენტსა და ი. ციციშვილის ბავშვთა ახალ კლინიკაში 2014 წლიდან 2018 წლის ჩათვლით.

საბოლოოდ კვლევაში ჩაერთო ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმის მქონე 31 ახლად დიაგნოსტირებული პაციენტი.

კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმებს წარმოადგენდა:

- პაციენტის/მეურვის ინფორმირებული თანხმობის ფორმა
- ახლად დიაგნოსტირებული პაციენტები
- ასაკი 2-დან 18 თვე
- ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმები და აბნორმული ელექტროენცეფალოგრამა

გამორიცხვის კრიტერიუმები:

- პაციენტები ტუბეროზული სკლეროზის დიაგნოზით
- მანამდე ნამკურნალევი პაციენტები

**დიაგრამა 1.** ეპილეფსიური სპაზმების მქონე პაციენტების შეფასება სამი წლის განმავლობაში

ეპ. სპაზმები - ეპილეფსიური სპაზმები; პაც. - პაციენტები; ვიდეო-ეეგ -ვიდეო

ელექტროენცეფალოგრაფია; ბმრ - ბირთვულ მაგნიტო-რეზონანსული ტომოგრაფია;

Bayley®-III, ჩვილისა და ადრეული ბავშვობის ბეილის განვითარების ტესტი, მესამე გამოცემა;

ASQ-3™ - ასაკისა და ეტაპების კითხვარი, მესამე გამოცემა, M-CHAT™ - აუტიზმის

მიდიფიცირებული კითხვარი ადრეული ასაკის ბავშვებისთვის.

### საკვლევი პოპულაცია

- ახლად დიაგნოსტირებული პაციენტები
- ასაკი 2-დან 18 თვემდე →
- ეპ. სპაზმები, აბნორმული ეეგ
- ინფორმირებული თანხმობის ფორმა

### გამორიცხვის კრიტერიუმები:

- პაციენტები ტუბეროზული სკლეროზის დიაგნოზით
- მანამდე ნამკურნალევი პაციენტები

### პირველი შეფასება (31 პაც.)

- პერინატალური და ოჯახური ანამნეზი
- ნევროლოგიური სტატუსი
- ეპ. სპაზმების ტიპი/სიხშირე
- ვიდეო-ეეგ
- თავის ტვინის ბმრ
- Bayley®-III
- ASQ-3™
- სპაზმების ვიდეო ჩანაწერი
- სპაზმების დღიური
- მკურნალობა →

### შემდეგ შეფასებას გამოეთიშა 3 პაც.

- გარდაიცვალა - 1
- კვლევა დატოვა - 1
- შეფასებაზე არ გამოცხადდა - 1

### მეორე შეფასება (28 პაც.)

- ეპ. სპაზმი ან გულყრის სხვა ტიპი
- ვიდეო-ეეგ
- ASQ-3™
- მკურნალობა →

### შეფასებას გამოეთიშა 3 პაც.

- შეფასებაზე არ გამოცხადდა - 1
- საზღვარგარეთ გააგრძელა მკურნალობა - 2

### მესამე შეფასება (25 პაც.)

- ეპ. სპაზმი ან გულყრის სხვა ტიპი
- ვიდეო-ეეგ
- ASQ-3™
- მკურნალობა
- M-CHAT™
- გენეტიკური კვლევა

## **მეთოდები:**

### *კვლევის პირველი წელი*

შეფასების პირველ წელს კვლევაში ჩაერთვნენ პაციენტები, რომლებიც აკმაყოფილებდნენ ზემოთ ჩამოთვლილ ჩართვის კრიტერიუმებს. შეგროვდა პაციენტების დეტალური სამედიცინო მონაცემები (დაბადების თარიღი, სქესი, ორსულობა/მშობიარობა, პერინატალური და ოჯახური ანამნეზი), ნევროლოგიური სტატუსი, ეპილეფსიური სპაზმების დაწყებამდე არსებული განვითარების შეფერხება.

ფენომენოლოგიურად იქნა შესწავლილი სპაზმების ვიდეოჩანაწერები, გულყრის ტიპისა და სიხშირის მიხედვით. ვინაიდან სპაზმების დაწყების ასაკი 90% შემთხვევაში შეადგენს 12 თვემდე ასაკს, ხოლო დაწყების პიკია 6 თვე (95) ეპილეფსიური სპაზმების დაწყების ასაკის მიხედვით გამოვყავით პაციენტების ორი ჯგუფი:

1. ეპილეფსიური სპაზმების მანიფესტაცია 7 თვემდე ასაკში;
2. ეპილეფსიური სპაზმების მანიფესტაცია 7 თვის შემდეგ.

პაციენტები შეფასდნენ განვითარების სპეციალური ინსტრუმენტებით (დეტალურად იხ. ქვემოთ).

თითოეული მშობელი ავსებდა სპაზმების დღიურს (იხ. დანართი 1), სადაც ყოველდღიურად აღრიცხავდნენ სპაზმებისა და კლასტერების რაოდენობას მკურნალობამდე და მკურნალობის დაწყების შემდეგ.

## **განვითარების შეფასების კვლევები:**

კვლევაში ჩართვის საწყის ეტაპზე ყველა პაციენტი შეფასდა ჩვილისა და ადრეული ბავშვობის ბეილის განვითარების ტესტითა და ასაკისა და ეტაპების სკრინინგ-კითხვარით (Bayley® III; ASQ-3™).

მას შემდეგ, რაც ნენსი ბეილიმ (Nancy Bayley) 1969 წელს პირველად გამოაქვეყნა ბეილის განვითარების ტესტი, ის დღემდე რჩება ადრეული ბავშვობის განვითარების შემაფასებელ ინსტრუმენტად, რომელიც ყველაზე ხშირად გამოიყენება მთელი მსოფლიოს მასშტაბით.

ჩვილისა და ადრეული ბავშვობის ბეილის განვითარების ტესტი, III გამოცემა (*Bayley Scales of*

*Infant and Toddler development, Third Edition*) გამოიყენება 1-დან 42 თვემდე ასაკის ბავშვებში განვითარების შეფერხების სადიაგნოსტიკოდ. ის წარმოადგენს ინდივიდუალად ადმინისტრირებად ტესტს. პაციენტის ასაკისა და ფუნქციონირების მიხედვით შეფასების ხანგრძლივობა მერყეობს 30-დან 90 წუთამდე. ფასდება სამი ძირითადი (კოგნიტური, მეტყველების და მოტორული) და ორი დამატებითი (სოციალური-ემოციური და ქცევით-ადაპტაციური სფეროს კითხვარები) სფერო (96).

თითოეული სფერო მოიცავს ცალკეულ პუნქტებს: კოგნიტური სფერო - 91 პუნქტი; მეტყველების სფერო - 49 რეცეფციული, 48 ექსპრესიული; მოტორული სფერო - 66 ნატიფი, 72 მსხვილი მოტორული.

ე.წ. კომპოზიტური (composite) ქულა 70-დან 84-მდე (სტანდარტული დევიაცია -2-დან -1) ფასდება ჩამორჩენად, ხოლო 69 ქულაზე ნაკლები (სტ.დ.<-2) მიუთითებს განვითარების მძიმე შეფერხებაზე (97).

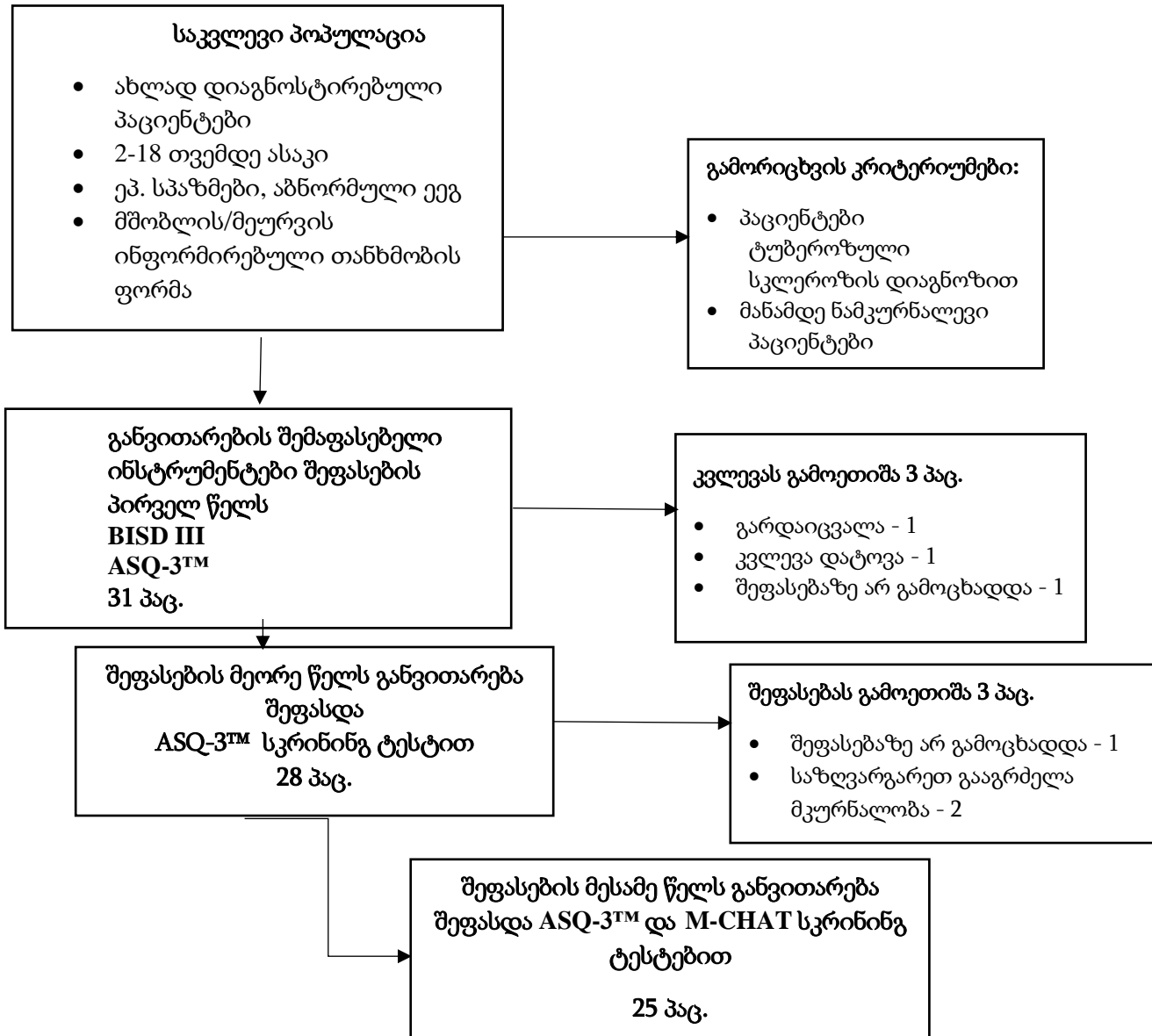
პაციენტები ასევე ფასდებოდნენ ასაკისა და ეტაპების სკრინინგ-კითხვარით (Ages & Stages Questionnaires®, Third Edition (ASQ-3™) როგორც პირველ, ისე განმეორებით ვიზიტებზე. ასაკისა და ეტაპების კითხვარი საერთაშორისოდ აღიარებული სკრინინგული ინსტრუმენტია, რომელიც გამოიყენება 1 თვიდან 5 ½ წლის ასაკამდე ბავშვებში. მას გააჩნია ძლიერი ფსიქომეტრიული თვისებები განვითარების შეფერხების გამოსავლენად, 85% სპეციფიურობითა და 86% სენსიტიურობით (76). აღნიშნული სკრინინგ-კითხვარით 5 ან 6 კითხვით და სამი შესაძლო პასუხით („დიახ“, „ზოგჯერ“, „ჯერ არა“) ფასდება განვითარების ხუთი სფერო (კომუნიკაცია, მსხვილი მოტორიკა, ნატიფი მოტორიკა, პრობლემის გადაჭრა და პიროვნულ-სოციალური). მიღებული ქულების შედეგად გამოვყავით პაციენტის ნეიროგანვითარების სამი ჯგუფი: ნორმა (40-დან 60 ქულამდე), შეფერხება (25-დან 40 ქულამდე) და მძიმე შეფერხება (25-ზე ნაკლები).

კითხვარის სპეციფიკურობის მაღალი დონე მრავალი კვლევით იქნა დადასტურებული (117).

შეფასების ბოლო წელს, ასაკისა და ეტაპების კითხვართან ერთად, მშობელი/მეურვე ავსებდა აუტიზმის მოდიფიცირებულ კითხვარს ადრეული ასაკის ბავშვებისთვის (M-CHAT™) (იხ. დიაგრამა 2). აუტიზმის მოდიფიცირებული კითხვარი ადრეული ასაკის ბავშვებისთვის (118) წარმოადგენს მშობლის გამოსაკითხ სკრინინგულ ინსტრუმენტს აუტისტური სპექტრის დარღვევების რისკის გამოსავლენად. კითხვარი ვალიდურია 16-30 თვის ასაკის ბავშვებისთვის (118). კითხვარს ავსებს მშობელი/მეურვე, ხოლო შედეგების ინტერპრეტაცია ხდება



პედიატრიული პროვაიდერების მიერ (76). კითხვარში მოცემულია დახურული ტიპის 23 კითხვა სავარაუდო პასუხებით: „დიახ“/“არა“. აქედან ექვსი ე.წ. „კრიტიკული კითხვა“. სამზე მეტ „კრიტიკულ კითხვაზე“ პასუხის მიხედვით სკრინინგმა გამოავლინა პაციენტები, რომლებიც მოთავსდნენ აუტიზმის რისკის მქონე პაციენტთა ქვეჯგუფში.



**დიაგრამა 2.** ASQ და M-CHAT-ის სკრინინგის მქონე პაციენტების განმეორებითი შეფასება სამი წლის განმავლობაში

BISD - ჩვილისა და ადრეული ბავშვობის ბეილის განვითარების ტესტი; ASQ-3™, ასაკისა და ეტაპების კითხვარი® - მესამე გამოცემა; M-CHAT™ - აუტიზმის მოდიფიცირებული კითხვარი ადრეული ასაკის ბავშვებისთვის

## ელექტრონცეფალოგრაფია

ყველა პაციენტს ჩაუტარდა ძილისა და ღვიძილის ვიდეო ელექტრონცეფალოგრაფია

მიკრომედ სისტემ პლუსის პროგრამით - Micromed, system plus program.

ინტერიქტული ეეგ-სთვის გამოყენებულ იქნა 21 არხიანი სისტემა (ელექტროდების განლაგების სტანდარტული 10-20 სისტემა (Jasper, 1958). ჩანაწერის საშუალო ხანგრძლივობა პირველი კვლევის დროს შეადგენდა 90 წუთს, ხოლო განმეორებითი კვლევისას - 20-დან 90 წუთს. ჩანაწერი მოიცავდა ძილსა და ღვიძილს.

ფონური აქტივობა იწერებოდა პროვოკაციულ ტესტებამდე 5 წუთით ადრე და მის შემდეგ.

ფოტოსტიმულაციისთვის გამოყენებულ იქნა ქვემოთ აღნიშნული სიხშირეები შემდეგი თანმიმდევრობით 1,2,4,6,8,10,12,14,16,18,20,50,40,35,30,20 ჰც.

ეეგ-სთან ერთად სინქრონულად იწერებოდა ელექტრომიოგრაფია ბილატერალურად დელტისებურ კუნთებზე (Kobayashi 2005). კვლევაში ჩართვიდან პირველი ჩანაწერის შემდეგ ეეგ მონიტორინგი ჩატარდა რამდენჯერმე. ეეგ კვლევის ჩატარების გადაწყვეტილების მიღება ხდებოდა ინდივიდურად. კვლევაში აღწერილია მხოლოდ სამი ეეგ ჩანაწერი, ჩართვის და მომდევნო წლებში, თითო წლის შუალედით.

ელექტრონცეფალოგრაფიული პატერნის მიხედვით გამოიყო 3 ჯგუფი:

1. ჰიპსარიტმია
2. მოდიფიცირებული ჰიპსარიტმია
3. სხვა ცვლილებები.

ჰიპსარიტმიის ჯგუფს მივაკუთვნეთ პაციენტები, რომელთაც ეეგ-ზე დაუფიქსირდათ უწყვეტი, არითმული, მაღალი ამპლიტუდის, ქაოტური, ასინქრონული და დეზორგანიზებული დელტა აქტივობის განტვირთვები, შერეული პიკი/მახვილი ტალღების აქტივობასთან.

იმ შემთხვევებში, როდესაც ეეგ-ზე ვლინდებოდა მაღალი ამპლიტუდის პიკი/მახვილი ტალღების პერიოდული რეგულარული სინქრონული ან ასინქრონული ბილატერალური აღმოცენებები, ასიმეტრიული ჰიპსარიტმია, ჰიპსარიტმია აბნორმული განტვირთვების მყარი ფოკუსით ან ატენუაციის ეპიზოდებით, ასევე მაღალი ვოლტაჟის მახვილი ან პიკ-ტალღების ნელი აქტივობით - პაციენტები ერთვებოდნენ მოდიფიცირებული ჰიპსარიტმიის ჯგუფში.

ფონური აქტივობის მიხედვით ეგ მონაცემი დაიყო ოთხ ჯგუფად: ეპილეფტიფორმული, ნორმალური, ნელი და სწრაფი აქტივობები. კვლევაში ჩართვისას პაციენტთა უმრავლესობას ჰქონდა ეპილეფტიფორმული აქტივობა. მომდევნო წლებში ფონური აქტივობა რჩებოდა ეპილეფტიფორმულ და/ან იცვლებოდა სწრაფ ან ნორმალურ აქტივობებად.

ელექტროენცეფალოგრაფიული ჯგუფები ასევე გამოვყავით EPISTOP-ის (Long-term, Prospective Study Evaluating Clinical and Molecular Biomarkers of Epileptogenesis in a Genetic Model of Epilepsy–Tuberous Sclerosis Complex; 2014) კვლევის ჯგუფების მსგავსად (98). აღნიშნული კვლევა შეისწავლის ეპილეფსიის გენეტიკური მოდელის ეპილეფტოგენეზს ტუბეროზული სკლეროზის მქონე პაციენტებში.

ეგ მონაცემი დაყავით ზემოთ ხსენებული კვლევის ჯგუფების ანალოგიურად, გავრცელებისა და სიმძიმის მიხედვით.

ეპილეფსიური აქტივობის გავრცელების მიხედვით გამოიყო ხუთი ჯგუფი: 1. გენერალიზებული ეპილეფსიური აქტივობა ჰიპსარიტმიის სახით; 2. მულტიფოკალური - თავის ტვინის ორი ან მეტი არე სხვადასხვა ჰემისფეროში; 3. ეპილეფსიური აქტივობა მხოლოდ ერთი ჰემისფერის ერთ წილში; 4. ეპილეფსიური აქტივობა ერთი ჰემისფეროს ერთზე მეტ წილში; 5. ეპილეფსიური აქტივობა ჩანაწერში არ ფიქსირდება.

ეპილეფსიური აქტივობის სიმძიმის მიხედვით გამოიყო ოთხი ჯგუფი: 1. ჩანაწერში ფიქსირდება ჰიპსარიტმია; 2. ინტერიქტული ეპილეფსიური განტვირთვები ვლინდება ჩანაწერის > 50%-ში; 3. ინტერიქტული ეპილეფსიური განტვირთვები ვლინდება ჩანაწერის < 50%-ში; 4. ეპილეფსიური აქტივობის გარეშე. დეტალები იხ. დანართი 2.

ყველა პაციენტს ჩაუტარდა თავის ტვინის ბირთვულ მაგნიტურ-რეზონანსული კვლევა Philips-MR-INTERA-ACHIEV A 1,5T; CT-BRILLIANCE-64 და 1.5 T Siemens Magnetom Avanto scanner-ით. გამოიყო პაციენტთა ორი ჯგუფი: თავის ტვინის სტრუქტურული დაზიანებით და მის გარეშე.

გენეტიკური ტესტირება ჩაუტარდა სტრუქტურული დაზიანების არმქონე ექვს პაციენტს და ერთ პაციენტს სტრუქტურული დაზიანებით.

**მკურნალობა** - პაციენტების სამკურნალოდ გამოიყენებოდა ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი (აკტჰ), ანტიეპილეფსიური მედიკამენტები ან მათი კომბინაცია (აკტჰ + აემ).

პირველი რიგის მკურნალობა ტარდებოდა სინთეტური ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონით, 0,2 მგ ინტრამუსკულურად, შესაბამისი სქემის მიხედვით: პირველი 7-10 დღე ყოველდღიური ინექცია, შემდგომი 2 კვირა დღეგამოშვებით, შემდგომი 2 კვირა - კვირაში 2-ჯერ, შემდგომი 2 კვირა - კვირაში ერთხელ (99).

ანტიეპილეფსიური მედიკამენტი არჩეულ იქნა ჰორმონის უკუჩვენების ან გვერდითი ეფექტის არსებობის შემთხვევაში. ჰორმონის უეფექტობისას ნაცადი იქნა კომბინაციური თერაპია ჰორმონითა და ანტიეპილეფსიური მედიკამენტით.

საწყის ეტაპზე გამოყოფილ იქნა მკურნალობის სამი ჯგუფი: 1. პაციენტები, რომლებიც მკურნალობდნენ ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონით; 2. პაციენტები, რომლებიც მკურნალობდნენ ანტიეპილეფსიური მედიკამენტით; 3. პაციენტები, რომლებსაც უტარდებოდათ კომბინირებული თერაპია (აკტჰ და ანტიეპილეფსიური მედიკამენტი).

მკურნალობის ფანჯარა ე.წ. „treatment lag” წარმოადგენს დროს სპაზმების დაწყებიდან მკურნალობის დაწყებამდე. ამის მიხედვით გამოიყო პაციენტთა ორი ჯგუფი:

1. ერთ თვეზე ნაკლები
2. ერთ თვეზე მეტი

***პაციენტების მონაცემების განმეორებითი შეფასება კვლევის დაწყებიდან ერთი წლის შემდეგ:***

კლვივაში ჩართვიდან ერთი წლის შემდეგ ხელახლა შეფასდა აღენიშნებოდათ თუ არა პაციენტებს ეპილეფსიური სპაზმები ან გულყრის სხვა ტიპები. კვლევის ყველა პაციენტს განმეორებით ჩაუტარდა 20-დან 90 წუთის ხანგრძლივობის ვიდეო ელექტროენცეფალოგრაფია, რომელიც მოიცავდა ძილსა და ღვიძილს. ფასდებოდა ჰიპსარიტმიის არსებობა/არარსებობა, ელექტროენცეფალოგრაფიული სხვა მონაცემი. პაციენტები კვლავ შეფასდნენ ასაკისა და ეტაპების კითხვარით (Ages & Stages Questionnaires®, Third Edition (ASQ-3™)).

ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის გამოყენების შემთხვევაში დეტალურად შეფასდა მკურნალობის ხანგრძლივობა და გვერდითი ეფექტები (ასეთის არსებობის შემთხვევაში). მკურნალობის სხვა ტიპები, მათი დოზირება, ხანგრძლივობა და ეფექტურობა.

***პაციენტების მონაცემების შეფასება კვლევის დაწყებიდან ორი წლის შემდეგ:***

კვლევაში ჩართვიდან ორი წლის შემდეგ კვლავ შეფასდა პაციენტების ეპილეფსიური გულყრის ტიპები (ასეთის არსებობის შემთხვევაში). ჩაუტარდათ ვიდეო ელექტროენცეფალოგრაფია, რომლის ხანგრძლივობაც კვლავ შეადგენდა 20-დან 90 წუთს, ძილსა და ღვიძილს. შეფასდა ჰიპსარიტმიის არსებობა/არარსებობა, ელექტროენცეფალოგრაფიული სხვა მონაცემი. პაციენტები კვლავ შეფასდნენ ასაკისა და ეტაპების კითხვარით (Ages & Stages Questionnaires®, Third Edition (ASQ-3™) და დამატებით აუტიზმის მოდიფიცირებული სკრინინგ-კითხვარით (M-CHAT™).

კითხვარის პასუხების მიხედვით გამოვყავით პაციენტთა ორი ჯგუფი: 1. M-CHAT-R - აუტისტური სპექტრის დარღვევების რისკის მქონე ჯგუფი; 2. M-CHAT-N- აუტისტური სპექტრის დარღვევების რისკის არმქონე ჯგუფი.

ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის ან სხვა ანტიეპილეფსიური მედიკამენტის გამოყენების შემთხვევაში დეტალურად შეფასდა მკურნალობის ხანგრძლივობა, მათი დოზირება, ხანგრძლივობა და ეფექტურობა.

## V. კვლევის შეზღუდვები

კვლევის შეზღუდვას წარმოადგენს ის, რომ კვლევაში ჩართული პაციენტების შეფასება აუტიზმის სპეციფიკური სადიაგნოსტიკო ტესტებით ADOS-ითა (ბავშვის ქცევაზე დაკვირვება) და ADI-R (სტრუქტურირებული ინტერვიუ მშობელთან) ვერ მოხერხდა. ასევე, ყველა პაციენტის შეფასება ბეილის ჩვილისა და ადრეული ბავშობის განვითარების ტესტით ვერ მოხერხდა განმეორებით შეფასებაზე, ვინაიდან გამოხატული შეფერხებისა და ფარმაკორეზისტენტული ეპილექსიური გულყრების გამო პაციენტის მშობლები თითქმის არ მიმართავენ ზემოთ აღნიშნული ტესტებით შეფასებას.

შეფასების ბოლო წელს კვლევაში ჩართულ ოცდახუთ პაციენტს ჩაუტარდა M-CHAT აუტიზმის მოდიფიცირებული კითხვარი ადრეული ასაკის ბავშვებისთვის, რომლის საფუძველზეც შეგვიძლია ეჭვი მივიტანოთ აუტიზმის არსებობაზე, თუმცა ტესტი არ არის საკმარისი აუტიზმის დიაგნოსტიკისთვის.

## VI. სტატისტიკური ანალიზი

დემოგრაფიული ცვლადებისთვის გამოვიყენეთ აღწერიითი სტატისტიკა. კატეგორიულ ცვლადებს შორის კავშირის დასადგენად გამოვიყენეთ პირსონის  $\chi^2$ -კვადრატის ტესტი (ან ფიშერის ზუსტი კრიტერიუმი, საჭიროების მიხედვით). უწყვეტი ცვლადების ნორმალური განაწილება შეფასებულია კოლმოგოროვ-სმირნოვისა და შაპირო-ვილკეს ტესტებით. მომიჯნავე რიცხვობრივ ცვლადებს შორის კორელაციისთვის გამოვიყენეთ სპირმენისა და პირსონის კორელაციის კოეფიციენტი. საშუალოებს შორის განსხვავებების დასადგენად გამოვიყენეთ პარამეტრული ან საჭიროებისამებრ, არაპარამეტრული ალტერნატიული ტესტები.  $p$ -მაჩვენებელი 0,05-ზე ნაკლები პირობითად ჩაითვალა სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად. სტატისტიკური ანალიზი განხორციელდა SPSS -ის გამოყენებით (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp).

## VII. ეთიკური თანხმობა

კვლევა ჩატარდა დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტის ბიოსამედიცინო ეთიკური კომისიისა და მ. იაშვილის სახელობის ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფოს ეთიკური კომისიის თანხმობის საფუძველზე. კვლევაში მონაწილეობა იყო ნებაყოფლობითი. ყველა პაციენტის მშობელი/მეურვე ავსებდა ინფორმირებული თანხმობის ფორმას (იხ. დანართი 4).



## VIII.შედეგები

კვლევაში ჩაერთო 31 პაციენტი. 14 (45%) ქალი, 17 (55%) ვაჟი. პაციენტთა საშუალო ასაკი შეადგენდა 7.6 თვეს. 11 დღენაკლი, 20 დროული ახალშობილი. მხოლოდ ერთ პაციენტს ჰქონდა ეპილექსიის ოჯახური ანამნეზი (ცხრილი 13).

სპაზმების დაწყების საშუალო ასაკი შეადგენდა 6.3 თვეს. პაციენტთა უმრავლესობაში (19; 61%) სპაზმები დაიწყო 7 თვემდე, ხოლო 12 პაციენტში (39%) 7 თვის ასაკის შემდგომ.

ნორმალური ნევროლოგიური სტატუსი აღენიშნა 19 პაციენტს, 7 პაციენტში გამოვლინდა სპასტიური ტეტრაპლეგია, 3 პაციენტში სპასტიური ჰემიპარეზი, ჰიპოტონია კი მხოლოდ 2 პაციენტში.

პაციენტთა უმრავლესობაში (29; 94%) სპაზმები მიმდინარეობდა კლასტერულად, ხოლო 2 (6%) პაციენტში - არაკლასტერულად.

სიმეტრიული სპაზმი აღინიშნა 25 (81%) პაციენტში, ასიმეტრიული - 6-ში (19%).

**ცხრილი 13.** ინფანტილური სპაზმების მქონე პაციენტთა ზოგადი მახასიათებლები (n = 31)

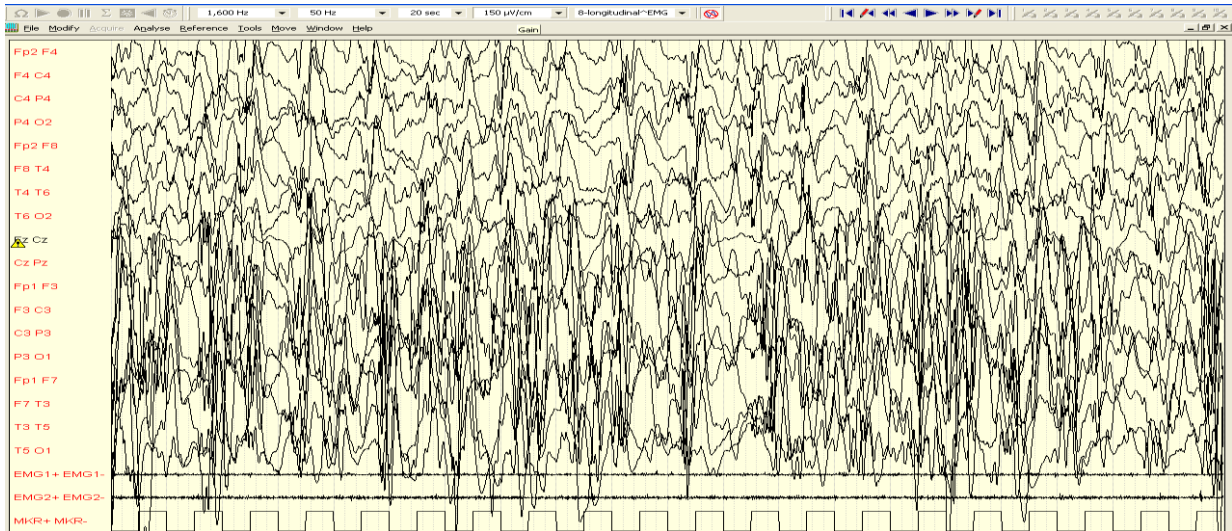
სქესი	n (%)
<i>მდედრ.</i>	14 (45)
<i>მამრ.</i>	17 (55)
ასაკი (თვეები), საშუალო, $\pm$ SD (მინ, მაქს.)	7.6, $\pm$ 2.9 (3; 17)
სპაზმების დაწყების ასაკი (თვეები); საშუალო, $\pm$ SD (მინ, მაქს.)	6.3, $\pm$ 2.6 (2; 14)
სპაზმების დაწყების ასაკი (< 7 თვე), n (%)	19 (61)
მკურნალობის ფანჯარა* (დღეები), საშუალო, [IQR], (მინ, მაქს.)	14.0, [7, 30] (1; 120)
მკურნალობის ფანჯარა*	
<i>ნაკლები ორ კვირაზე, n (%)</i>	<i>18 (58)</i>
<i>ერთ თვეზე მეტი, n (%)</i>	<i>13 (42)</i>
დროული/დღენაკლი	
<i>დროული, n (%)</i>	<i>20 (65)</i>
<i>დღენაკლი, n (%)</i>	<i>11 (35)</i>
ეპილეფსიის ოჯახური ანამნეზი (დიახ)	1
სპაზმის ტიპი	
<i>ასიმეტრიული, n (%)</i>	<i>7 (23)</i>
<i>სიმეტრიული, n (%)</i>	<i>24(77)</i>
<i>ერთეული სპაზმი ან კლასტერი</i>	
<i>ერთეული სპაზმი, n (%)</i>	<i>2 (6)</i>
<i>კლასტერი, n (%)</i>	<i>29 (94)</i>
ეპზ	

ჰიპსარიტმია, n (%)	20 (65)
მოდულიცირებული ჰიპსარიტმია, n (%)	6 (20)
სხვა ცვლილებები, n (%)	5 (17)
ბმრ მონაცემი	
პათოლოგიის გარეშე	8 (26)
სტრუქტურული ცვლილებები	23 (74)
ნევროლოგიური სტატუსი	
ნორმა	19 (62)
სპასტიური კვადრიპლეგია	7 (23)
სპასტიური ჰემიპარეზი	3 (10)
ჰიპოტონია	2 (7)
განვითარება კვლევის საწყის ეტაპზე	
ნორმა	7 (23)
ჩამორჩენა	12 (39)
მძიმე შეფერხება	12 (39)

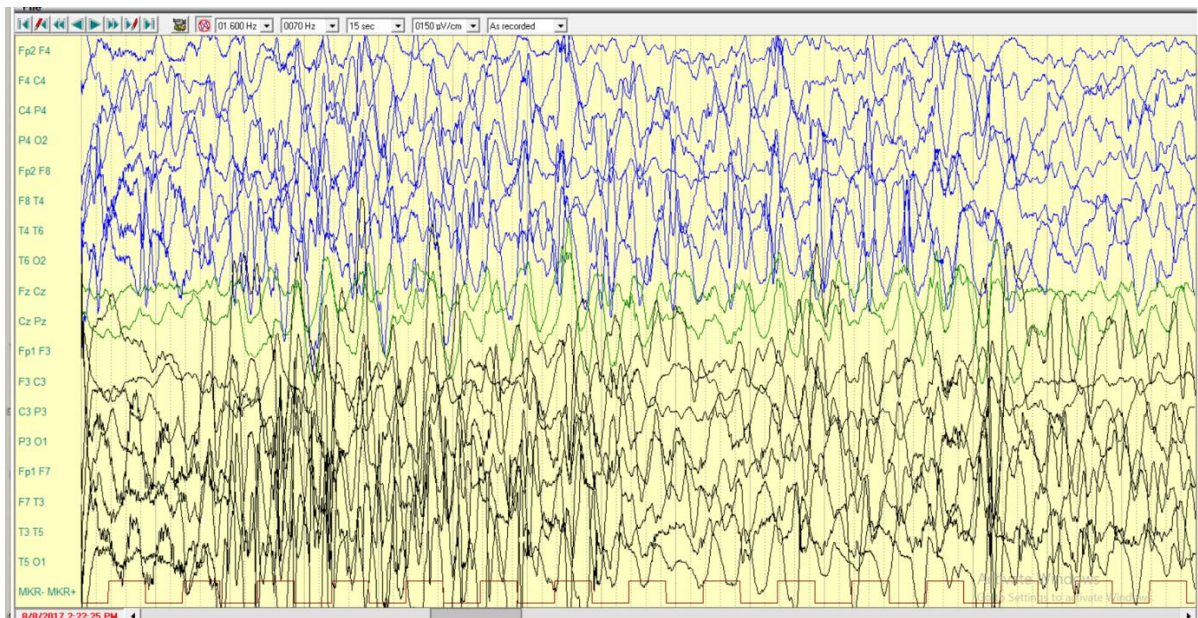
\* მკურნალობის ფანჯარა - იგულისხმება პერიოდი სპაზმების დაწყებიდან მკურნალობის დაწყებამდე

## ელექტროენცეფალოგრაფიული კვლევის შედეგები

შეფასების პირველ წელს კლასიკური ჰიპსარიტმია დაფიქსირდა 20 (65%) პაციენტში, მაშინ როდესაც პაციენტთა თითქმის ერთნაირ რაოდენობას აღენიშნა მოდიფიცირებული ჰიპსარიტმია (6; 19%) ან სხვა ტიპის ცვლილებები (5; 16%).



სურათი 3. - ჰიპსარიტმია (პაციენტი N11).

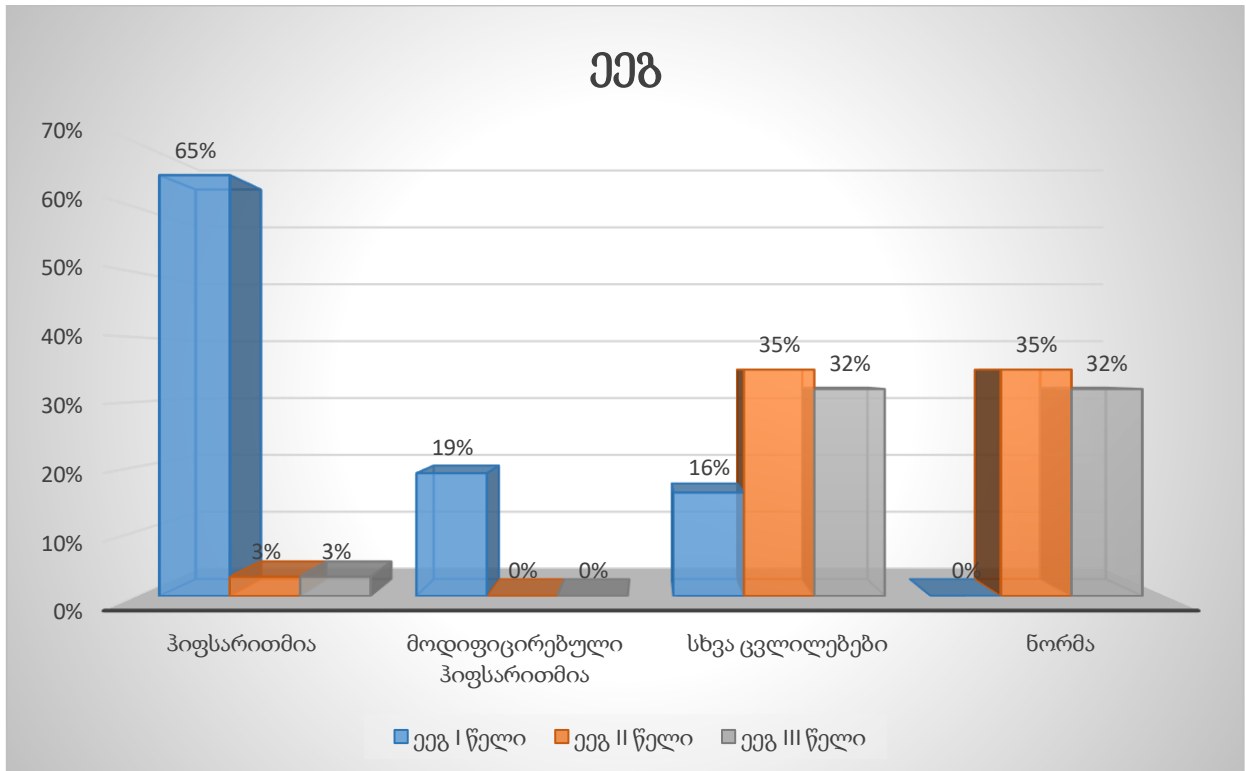


სურათი 4. - ჰიპსარიტმია (პაციენტი N30).

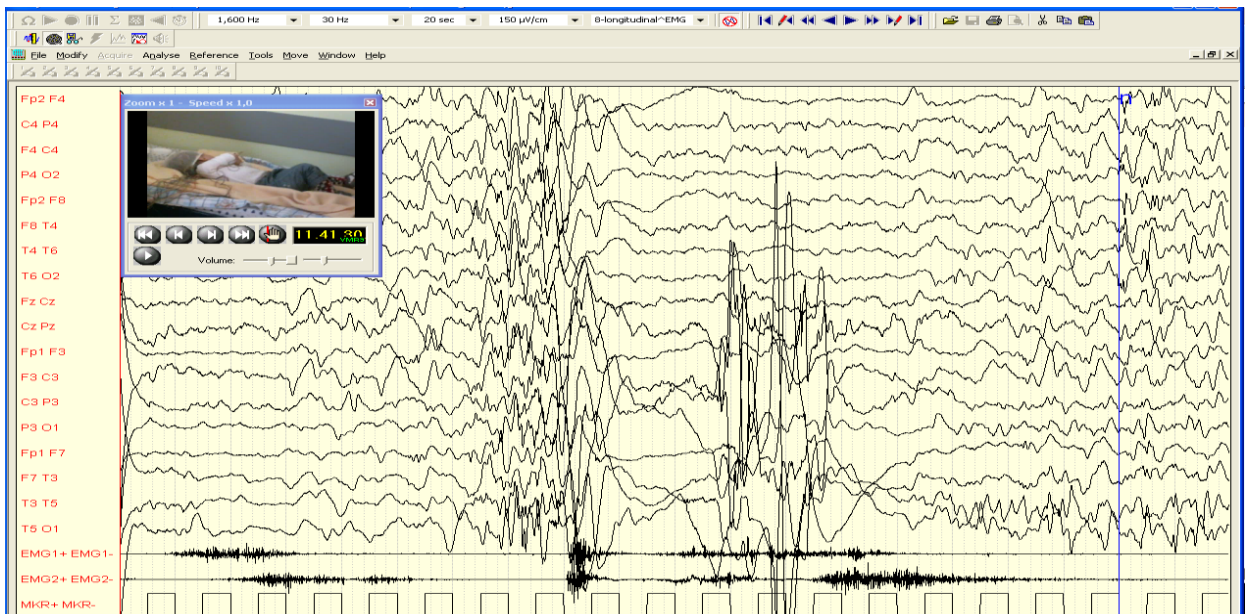
შეფასების მეორე და მესამე წლებში ჰიპსარიტმია დაფიქსირდა თითო-თითო (3%) პაციენტში, მოდიფიცირებული ჰიპსარიტმია - არც ერთ პაციენტში, სხვა ცვლილებები თერთმეტ (35%)

(მეორე წელს) და ათ (მესამე წელს) პაციენტში (32%), ხოლო ნორმალური ჩანაწერი თერთმეტ პაციენტში (35%) შეფასების მეორე წელს და ათ პაციენტში (32%) შეფასების მესამე წელს.

დეტალურად იხ. დიაგრამა 3.



ეპილევსიური სპაზმების მქონე პაციენტთა ელექტროენცეფალოგრაფიული მონაცემები შეფასების 3 წლის მანძილზე.



სურათი 5. - ეპილეფსიური სპაზმის იქტური პატერნი (პაციენტი N25).

შეფასების პირველ წელს ეპილეფსიური აქტივობის გავრცელების მიხედვით (EPISTOP 2014) ოც პაციენტს (65%) აღენიშნა გენერალიზებული/ჰიპსარიტმული პატერნი, რვა პაციენტს (26%) - მულტიფოკალური ცვლილებები და სამ პაციენტს (9%) ერთ-ერთი ჰემისფეროს ერთ ნაწილში ეპილეფსიური აქტივობა შეფასების საწყის ეტაპზე.

შეფასების მეორე წელს გენერალიზებული/ჰიპსარიტმული პატერნი ერთ პაციენტს (3%), მულტიფოკალური ეპილეფსიური აქტივობა ნანახი იქნა ორ პაციენტში (6%), ერთი ჰემისფეროს ერთზე მეტ წილში ეპილეფსიური აქტივობა დაფიქსირდა ერთ პაციენტში (3%), ერთი ჰემისფეროს ერთი წილი - შვიდ პაციენტში (22%), ეპილეფსიური აქტივობის გარეშე - თორმეტი პაციენტი (38%). დარჩენილი რვა პაციენტიდან (25%) ერთი გარდაიცვალა, შვიდი პაციენტის ეეგ მონაცემი ვერ მოვიპოვეთ.

შეფასების მესამე წელს გენერალიზებული/ჰიპსარიტმული პატერნი დაფიქსირდა მხოლოდ ერთ პაციენტში (3%), მულტიფოკალური ეპილეფსიური აქტივობა - სამ პაციენტში (10%), ეპილეფსიური აქტივობა ერთი ჰემისფეროს ერთ წილში ნანახი იქნა შვიდ პაციენტში (23%), ეპილეფსიური აქტივობის გარეშე - ათი პაციენტი (32%). დარჩენილი ცხრა პაციენტის (29%) ეეგ მონაცემი ვერ მოვიპოვეთ.

ეპილევსიური აქტივობის *სიმძიმის* მიხედვით პაციენტთა უმრავლესობას (65%) აღენიშნებოდა ჰიპსარიტმია, შვიდ პაციენტში (22%) დაფიქსირდა ინტერიქტული ეპილევსიური განტვირთვები > 50%-ში და ოთხ პაციენტში (13%) ინტერიქტული ეპილევსიური განტვირთვები < 50%-ში შეფასების საწყის ეტაპზე.

შეფასების მეორე წელს ჰიპსარიტმია დაფიქსირდა ერთ პაციენტში (3%), ინტერიქტული ეპილევსიური განტვირთვები > 50%-ში - ერთ პაციენტში (3%), ინტერიქტული ეპილევსიური განტვირთვები < 50%-ში - ცხრა პაციენტში (29%), ეპილევსიური აქტივობის გარეშე - თორმეტი პაციენტი (39%). ერთი პაციენტი გარდაიცვალა (3%), ხოლო დარჩენილი შვიდი პაციენტის (23%) ეგ მონაცემი ვერ მოვიპოვეთ.

შეფასების მესამე წელს ჰიპსარიტმია დაფიქსირდა ერთ პაციენტში (3%), ინტერიქტული ეპილევსიური განტვირთვები > 50%-ში - ორ პაციენტში (7%), ინტერიქტული ეპილევსიური განტვირთვები < 50%-ში - რვა პაციენტში (26%), ეპილევსიური აქტივობის გარეშე - ათი პაციენტი (32%). დარჩენილი ცხრა პაციენტის მონაცემი (29%) ვერ მოვიპოვეთ.

შეფასების პირველ წელს ფონური აქტივობის მიხედვით ეპილევტიფორმული აქტივობა დაფიქსირდა კვლევაში ჩართულ ყველა პაციენტში.

შეფასების მეორე წელს ეპილევტიფორმული აქტივობა ნანახი იქნა თორმეტ პაციენტში (39%), სწრაფი აქტივობა - ორ პაციენტში (7%), ნორმალური ფონური აქტივობა - ცხრა პაციენტში (29%), დარჩენილი შვიდი პაციენტის (22%) მონაცემი ვერ მოვიპოვეთ, ერთი პაციენტი (3%) გარდაიცვალა.

შეფასების მესამე წელს ეპილევტიფორმული აქტივობა ვლინდებოდა კვლავ თორმეტ პაციენტში (39%), სწრაფი აქტივობა დარჩა ორ პაციენტთან (6%), ნორმალური ფონური აქტივობა რვა პაციენტში (26%). დარჩენილი 8 პაციენტის მონაცემი ვერ მოვიპოვეთ (26%).

დეტალურად იხ. ცხრილი 8. დანართში.



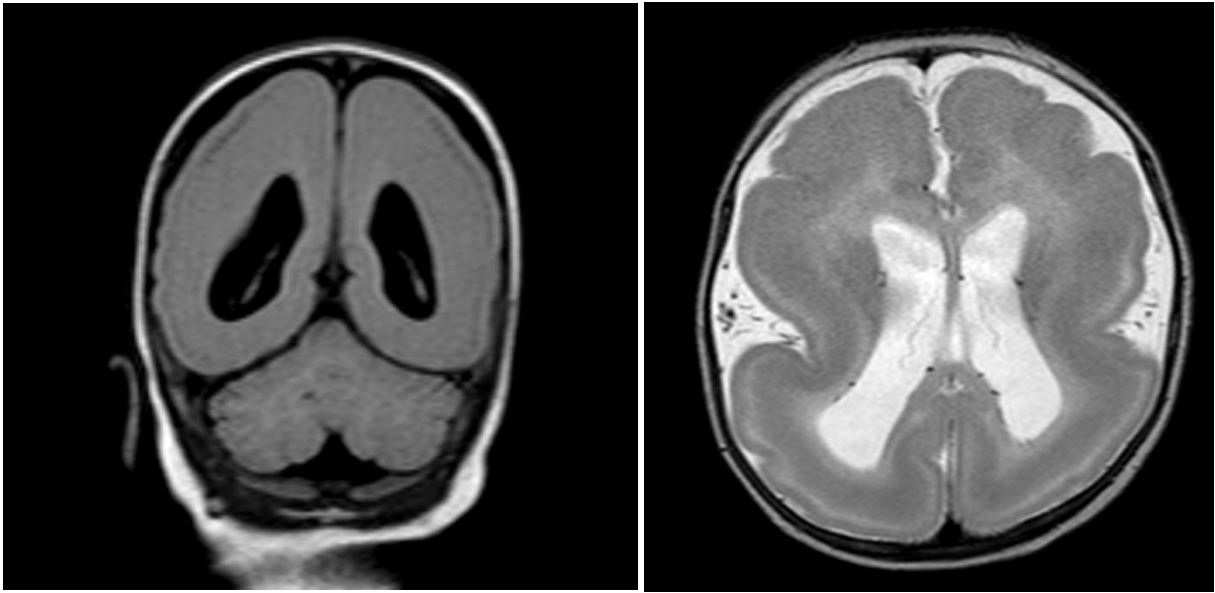
### ბირთვულ-მაგნიტურ-რეზონანსული კვლევის შედეგები

პაციენტთა უმრავლესობაში (23) ბირთვულ მაგნიტურ-რეზონანსული კვლევით დაფიქსირდა სხვადასხვა სტრუქტურული პათოლოგია. ჰიდროცეფალის (23 %), კალოზური დისგენეზისა (23 %) და ქერქული ატროფიის თითქმის თანაბარი რაოდენობა. ქერქული განვითარების მალფორმაციისა (MCD) და ნეიროფიბრომატოზის თითო შემთხვევა იქნა ნანახი. დეტალებისთვის იხ. ცხრილი 9.

ბმრ მონაცემი	ციფრი (%)
პათოლოგიის გარეშე	8 (26)
ქერქული ატროფია	6 (20)
ჰიდროცეფალია	7 (23)
ლუიკოენცეფალოპათია	3 (10)
კალოზური დისგენეზია	7 (23)
ენცეფალომალაცია	1 (4)
ქერქული განვითარების მალფორმაცია (MCD*)	1 (4)
გლიოზი	1 (4)
ლოზური ჰიპოპლაზია	5 (17)
პორენცეფალია	1 (4)
ვენტრიკულომეგალია	1 (4)
მულტიციტური კერები	1 (4)
ნეიროფიბრომატოზი	1 (4)

\*MCD –malformation of cortical development

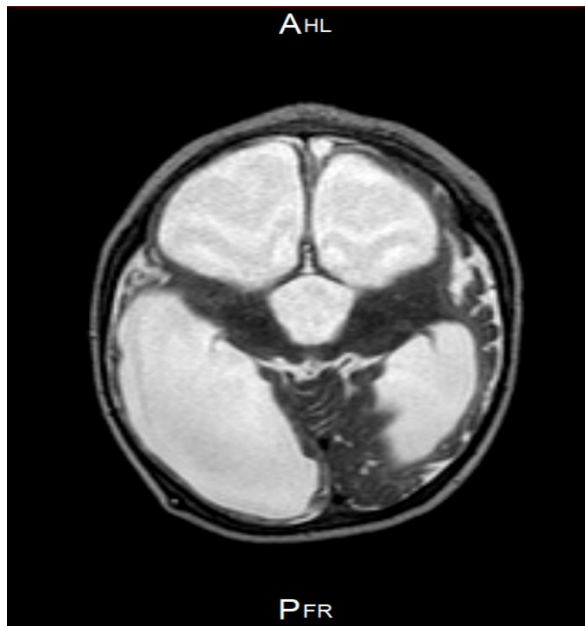
ცხრილი 9. ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების მქონე 31 პაციენტის ბმრ მონაცემი



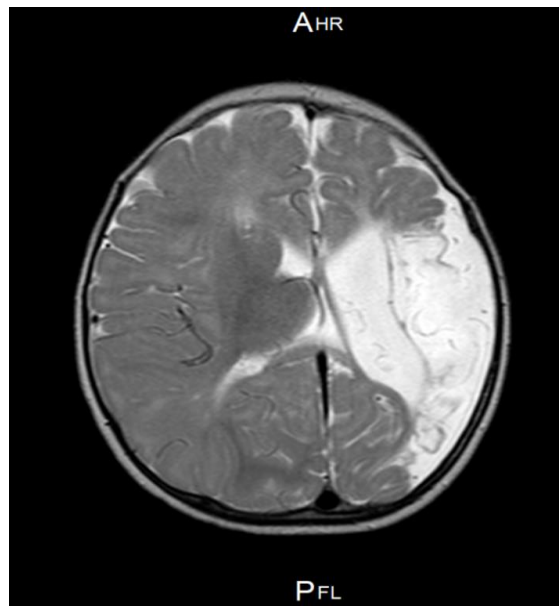
A

B

სურათი 7 - პაციენტი N6 – ქერქული განვითარების მალფორმაცია (ლიზენცეფალია) A - T2W\_FLAIR; B - T2W\_TSE რეჟიმები



სურათი 8 - პაციენტი N16 - პოსტტრავმული ჰიდროცეფალია (T2W\_TSE რეჟიმი)



**სურათი 9** - პაციენტი N21 - ვრცელი რეზიდუალური ენცეფალომალაცია შუბლ-თხემ-საფეთქლის წილებში მარცხნივ (T2W\_TSE რეჟიმი)

სტრუქტურული ცვლილებები არ აღმოჩნდა 8 პაციენტში, აქედან ერთი პაციენტი გარდაიცვალა გაურკვეველი მიზეზით.

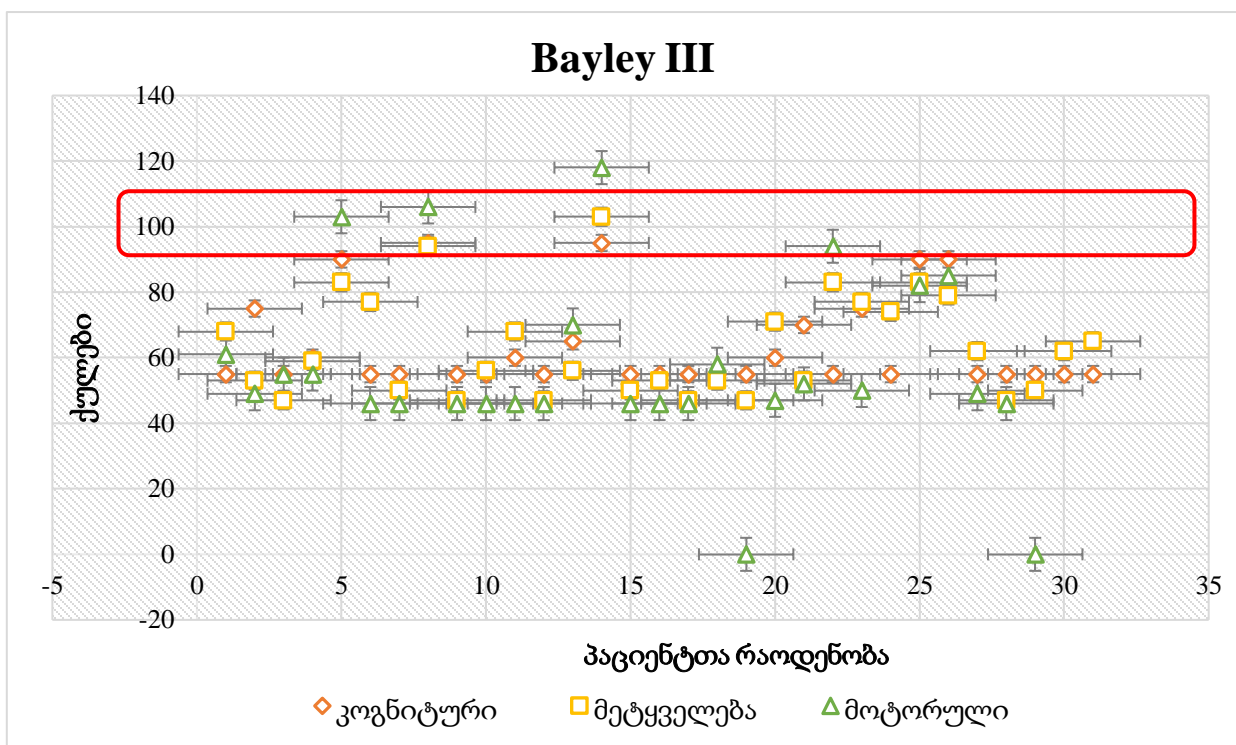
## გენეტიკური კვლევის შედეგები

დარჩენილი 7 პაციენტიდან გენეტიკური ტესტირება ჩატარდა 5 პაციენტში (16%).

სამ პაციენტს ჩატარდა სრული ეგზომის სექვენირება. მიიღეს დე-ნოვო ვარიანტები. იმ პაციენტებში, სადაც ეგზომის ნეგატიური პასუხი მიიღეს, ჩატარდა ექზომის ტრიო სექვენირება (trio WES). აღნიშნული კვლევა განხორციელდა ინგლისელი კოლეგების (Prof. Henry Houlden) “SYNaPS” პროექტის ფარგლებში (<https://the-synapse-project.org>). პაციენტთან N5 გამოვლინდა KCNQ2 გენი. პაციენტთან N8 ვერ მივიღეთ გენეტიკური დიაგნოზი. პაციენტთან N26 მივიღეთ არასარწმუნო შედეგის ვარიანტები: SLK:p.Gln1017Arg; SLK:p.Lys19Gln(COMP HET); დე ნოვო ვარიანტი -RPS6KA5:p.I130L(dn).

დანარჩენი ორი პაციენტის გენეტიკური შესწავლა განხორციელდა იტალიელი კოლეგების (Pasquale Striano *et al.*) დახმარებით. პასუხები ჯერ არ მიგვიღია, შესწავლა გრძელდება.

კვლევის დასაწყისში კლინიკაში მომართვიდან პირველი შვიდი დღის მანძილზე ყველა პაციენტი შეფასდა ჩვილისა და ადრეული ბავშვობის ბეილის განვითარების ტესტით, მესამე გამოცემა (Bayley®-III). ოცდათერთმეტივე პაციენტი შეფასდა სამ ძირითად სფეროში - კოგნიტური, მეტყველების და მოტორული. ორი დამატებითი სფეროს კითხვარი (სოციალური-ემოციური და ქცევით-ადაპტაციური) შვიდმა მშობელმა ვერ შეავსო ენობრივი ბარიერის ან ინტელექტის დეფიციტის გამო. 85-ზე მაღალი ქულა (ნორამლური განვითარების მაჩვენებელი) კოგნიტურ სფეროში გამოვლინდა მხოლოდ ხუთ პაციენტთან, მეტყველების სფეროში - ორ პაციენტთან, მოტორულ სფეროში - ოთხ პაციენტთან. უმრავლესობას აღენიშნებოდა შეფერხება 12 (39%) ან მძიმე შეფერხება 12 (39%). მხოლოდ 7 (23%) შემთხვევაში იყო განვითარება ასაკის შესაბამისი (იხ. დიაგრამა 7).



**დიაგრამა 7.** მიღებულ ქულათა დიაპაზონია 40-160. 85-დან 115-მდე (წითელ ჩარჩოში) შეესაბამება ნორმას და აღნიშნავს ბავშვის ნორმალურ განვითარებას. 70-დან 85-მდე მიუთითებს მსუბუქი ხარისხის დარღვევებზე. 55-დან 70-მდე საშუალო ხარისხის ჩამორჩენის ინდიკატორია, ხოლო 55-ზე დაბალი ქულა - მძიმე შეფერხების მიმანიშნებელი.

დაავადების დებიუტში პაციენტთა უმრავლესობას აღენიშნებოდა განვითარების შეფერხება, 70-ზე დაბალი მაჩვენებლით.

ბეილის ტესტის კოგნიტური ქულა მნიშვნელოვნად მაღალი აღმოჩნდა ბავშვებში კარგი ნეიროგანვითარებითი გამოსავლით ორი წლის შემდეგ (74.2), ვიდრე განვითარების შეფერხებით (58.0) (Mann-Whitney U – 36.5  $p=0.007$ ). მსგავსი ასოციაცია ვლინდება მეტყველების სფეროსა და ნორმალურ ნეიროგანვითარებას შორის. კერძოდ, მნიშვნელოვნად მაღალი ქულა ვლინდება ნორმალური განვითარების მქონე ბავშვებში (71.5), ვიდრე პაციენტებში განვითარების პრობლემებით (56.7) (Mann-Whitney U – 42.5;  $p=0.019$ ).

კვლევაში ჩართული 31 პაციენტიდან ყველა მკურნალობდა. 28 პაციენტი მკურნალობდა ჰორმონოთერაპიით, ანტიეპილეფსიურ მედიკამენტთან ერთად ან მის გარეშე. უმეტესობას (16; 52%) ჩაუტარდა მონოთერაპია ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონით, 12 (39%) პაციენტი იყო კომბინირებულ თერაპიაზე, ხოლო 3 (9%) პაციენტი მკურნალობდა მხოლოდ ანტიეპილეფსიური მედიკამენტით (კლონაზეპამით, ვიგაბატრინით ან ვალპროის მჟავით) აკტპ გვერდითი ეფექტის ან ჰორმონოთერაპიის უკუჩვენების გამო. ოცდარვიდან ცხრა პაციენტთან დაფიქსირდა აკტპ გვერდითი ეფექტი. ცხელება დაფიქსირდა ოთხ პაციენტში, ხოლო წონის მატება, ღებინება და კუჭინგოიდი აღენიშნა თითო პაციენტს (ცხრილი 10).

პაციენტის რიცხვი	პირველი წელი		მეორე წელი	მესამე წელი
	მკურნალობა 1	მკურნალობა 2	მკურნალობა	მკურნალობა
1	აკტ3	ვპმ	მკურნალობის გარეშე	ლევ
2	აკტ3		მკურნალობის გარეშე	მკურნალობის გარეშე
3	აკტ3*	ვგბ; ლევ	ვგბ; ლევ	აემ
4	აკტ3*		გარდაიცვალა	გარდაიცვალა
5	აკტ3		მკურნალობის გარეშე	მკურნალობის გარეშე
6	აკტ3	ტპმ; ვპმ	ვგბ	აკტ3; ლევ
7	აკტ3		ლევ	ლევ
8	აკტ3	კზბ; ვგბ	მკურნალობის გარეშე	მკურნალობის გარეშე
9	აკტ3*	ვპმ	ვპმ; ლევ	ვპა
10	აკტ3*	ვპმ; კზპ	ვპმ; კზპ	კზპ
11	აკტ3	ვპმ; კზპ	ვპმ; ლევ	?
12	აკტ3		მკურნალობის გარეშე	მკურნალობის გარეშე
13	აკტ3		ვპმ	ვპმ
14	აკტ3		ვპმ	ვპმ; კზპ; ლევ
15	აკტ3		მკურნალობის გარეშე	მკურნალობის გარეშე
16	აკტ3*	ვპმ	ვპმ	ვპმ, ვგბ
17	აკტ3		ვპმ; კზპ	ვპმ; ფბ
18	აკტ3*		ლევ	ლევ; ვგბ
19	აკტ3	ფბ; ვპმ	?	ვპმ; კზპ
20	აკტ3		მკურნალობის გარეშე	ლევ; კზპ
21	აკტ3		ვპმ	ვპმ
22	აკტ3	ვგბ; ვპმ	ტპმ	აემ
23	ვგბ		ვპმ; ფბ	ვპმ; ლევ; ფბ
24	აკტ3*	ვპმ	ვპმ	ვპმ
25	აკტ3*		მკურნალობის გარეშე	მკურნალობის გარეშე
26	აკტ3		კზპ; ვპმ	კზპ; ვპმ
27	აკტ3		აკტ3	მკურნალობის გარეშე
28	ვპმ		მკურნალობის გარეშე	მკურნალობის გარეშე
29	ვპმ		ვპმ	ვპმ
30	აკტ3*	ლევ	ლევ	?
31	აკტ3		მკურნალობის გარეშე	ლევ

**ცხრილი 10.** – ჰორმონული (აკტ3) და ანტიეპილეფსიური მკურნალობა სამი წლის მანძილზე

\* - აკტ3-ს გვერდითი ეფექტები

? – არ გვაქვს მკურნალობასთან დაკავშირებული მონაცემი

აკტ3 – ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი; ვპმ – ვალპროის მჟავა; კზპ – კლონაზეპამი; ლევ – ლევეტირაცეტამი; ვგბ – ვიგაბატრინი; ტპმ – ტოპირამატი; ფბ – ფენობარბიტალი; აემ – ანტიეპილეფსიური მედიკამენტი

პაციენტთა უმრავლესობას (90%) ჩაუტარდა ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონით

მკურნალობა. აქედან უმეტესობას ჰქონდა ეფექტური პასუხი აკტ3 მკურნალობაზე. საშუალოდ

3-დან 8 ინექციამდე სპაზმები წყდებოდა. რამდენიმე მათგანში ეპილეფსიური სპაზმები კვლავ განახლდა 2 კვირიდან 2 თვემდე პერიოდში. დეტალურად იხ. ცხრილი 11.

პაციენტის რიცხვი	სპაზმები შეწყდა/გაიშვიათდა	სპაზმები განახლდა
1	8 ინექციის შემდეგ	
2	5 ინექციის შემდეგ	
3	∞	
4	3 ინექციის შემდეგ	
5	3 ინექციის შემდეგ	
6	∞	
7	5 ინექციის შემდეგ	
8	4 ინექციის შემდეგ	
9	1 ინექციის შემდეგ	
10	4 ინექციის შემდეგ	
11	∞	
12	3 ინექციის შემდეგ	
13	5 ინექციის შემდეგ	
14	3 ინექციის შემდეგ	2 თვეში
15	5 ინექციის შემდეგ	
16	∞	რელაფსის ზუსტი თარიღი უცნობია
17	6 ინექციის შემდეგ	
18	4 ინექციის შემდეგ	
19	7 ინექციის შემდეგ	
20	4 ინექციის შემდეგ	
21	6 ინექციის შემდეგ	
22	∞	
23	აემ	
24	1 ინექციის შემდეგ	
25	∞	2 წლის შემდეგ
26	5 ინექციის შემდეგ სპაზმები გაიშვიათდა	
27	3 ინექციის შემდეგ	
28	1 ინექციის შემდეგ	
29	აემ	
30	აემ	
31	8 ინექციის შემდეგ	

**ცხრილი 11.** ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების მქონე პაციენტების პასუხი ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონით საწყის მკურნალობაზე. **აემ** - ანტიეპილეფსიური მედიკამენტი; **∞** - სპაზმები არ შეწყდა.



შეფასების შემდეგ წელს თვრამეტი პაციენტი იღებდა ანტიეპილეფსიურ მედიკამენტს, ათი პაციენტი იყო მკურნალობის გარეშე, ერთი პაციენტი გარდაიცვალა (მიზეზი ვერ დადგინდა). ორ პაციენტთან მკურნალობის შესახებ მონაცემი ვერ მოვიპოვეთ.

შეფასების ბოლო წელს ოცი პაციენტი იღებდა ანტიეპილეფსიურ მედიკამენტს. რვა პაციენტი იყო მკურნალობის გარეშე. განმეორებითი შეფასების ბოლო წელს ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონით მონოთერაპია არც ერთ პაციენტში არ იქნა ნანახი, მხოლოდ ერთი პაციენტი იყო კომბინირებულ თერაპიაზე (ჰორმონი და ანტიეპილეფსიური მედიკამენტი) ორ პაციენტთან მკურნალობის შესახებ მონაცემი ვერ მოვიპოვეთ (ცხრილი 12).

მკურნალობის სხვადასხვა ტიპი ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების მქონე პაციენტებში -  
**ცხრილი 12.**

მედიკამენტი	პაციენტთა რაოდენობა შეფასების Iწ.	პაციენტთა რაოდენობა განმეორებითი შეფასება IIწ.	პაციენტთა რაოდენობა განმეორებითი შეფასება IIIწ.
აკტკ*	16	-	-
აემ**	3	19	16
აკტკ და აემ	12	-	1
მკურნალობის გარეშე		9	7

\*აკტკ - ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი

\*\*აემ - ანტიეპილეფსიური მედიკამენტი

მკურნალობის ფანჯარა შეადგენდა 1 თვეზე ნაკლებს 18 (58%) პაციენტში და ერთ თვეზე მეტს - 13 (42%) პაციენტში.

ოცდათერთმეტიდან 28 პაციენტს ჩაუტარდა განმეორებითი შეფასება, ხოლო ოცდარვიდან ოცდახუთმა გაიარა საბოლოო (მესამე წლის) შეფასება. მესამე წელს შვიდი პაციენტი გამოეთიშა კვლევას, ერთი პაციენტი გარდაიცვალა გაურკვეველი მიზეზის გამო.

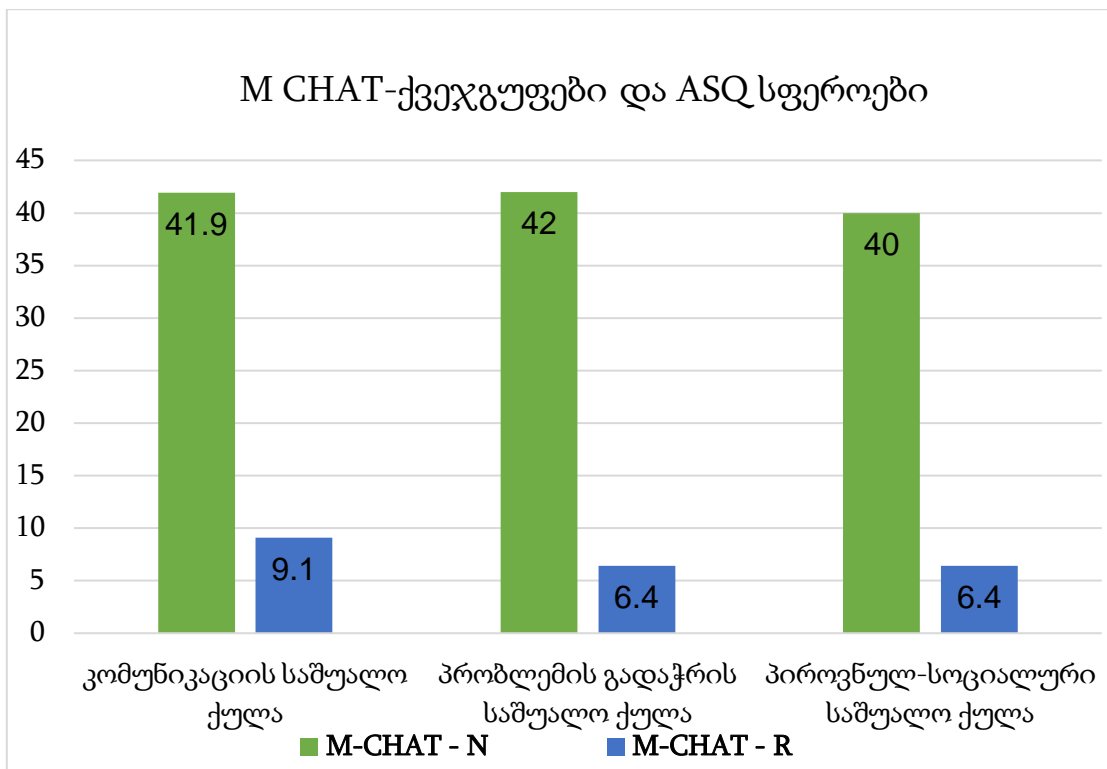
განვითარების შეფერხება ინფანტილურ სპაზმებამდე აღენიშნებოდა 11 პაციენტს. აღნიშნული მონაცემი ეყრდნობა მშობლის/მეურვის პირად რეტროსპექტულ გამოკითხვას.

### ***აუტიზმის რისკები***

M-CHAT ტესტირებული 25 პაციენტიდან გამოვლინდა აუტიზმის რისკის მქონე 12 და რისკის არ მქონე 13 პაციენტი ბოლო შეფასებაზე.

M CHAT ნორმის მქონე ქვეჯგუფში ასაკისა და ეტაპების კითხვარის (ASQ) სამი სფეროს საშუალო ქულა მნიშვნელოვნად მაღალი აღმოჩნდა, ვიდრე რისკის ქვეჯგუფში. კერძოდ, M CHAT-ის ნორმის (41.9) ქვეჯგუფში კომუნიკაციის საშუალო ქულა მნიშვნელოვნად მაღალი იყო, ვიდრე რისკის ქვეჯგუფში (9.1). ეს ასოციაცია სტატისტიკურად სარწმუნოა (Mann-Whitney U – 23.5;  $p=0.004$ ). იგივე ასოციაცია გამოვლინდა პრობლემის გადაჭრის სფეროში, (M CHAT-ის ნორმის ქვეჯგუფში საშუალო ქულა 42.0 იყო, რისკის ქვეჯგუფში საშუალო ქულა 6.4-ს შეადგენდა) (Mann-Whitney U – 23.0;  $p=0.004$ ), და პიროვნულ-სოციალურ სფეროში (საშუალო ქულა M CHAT-ის ნორმის ქვეჯგუფში - 40.0, ხოლო რისკის ჯგუფში - 6.4 (Mann-Whitney U – 23.5;  $p=0.004$ ).

იხ. დიაგრამა 4.



**დიაგრამა 4.** ASQ სამი სფეროს საშუალო ქულებისა და M-CHAT ქვეჯგუფების ურთიერთკავშირი

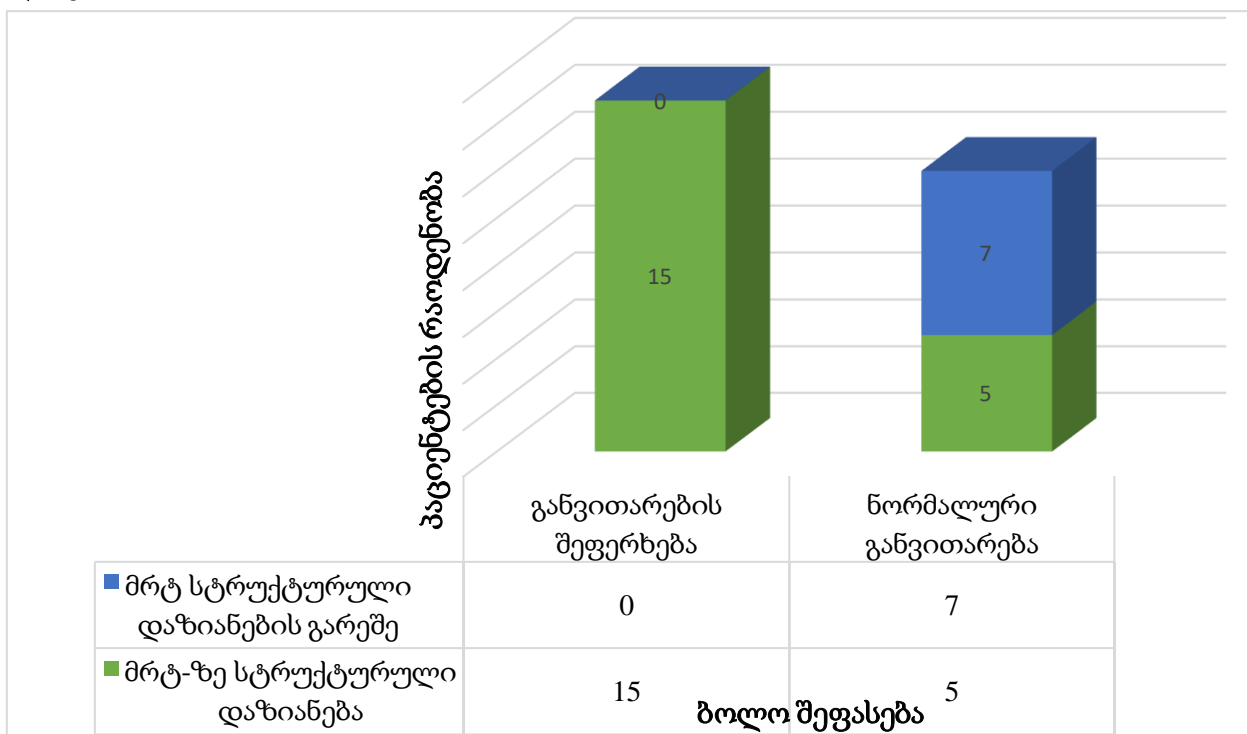
M-CHAT-N – აუტიზმის რისკის არ მქონე ქვეჯგუფი; M-CHAT-R აუტიზმის რისკის მქონე ჯგუფი

ეპილეფსიურ სპაზმებამდე არსებული განვითარების შეფერხების მქონე თერთმეტივე პაციენტს აღენიშნა განვითარების შეფერხება შეფასების მეორე წელს (Fisher’s Exact Test – 7.2; df 1; p=0.01). სპაზმების დაწყებამდე არსებული განვითარების შეფერხება სტატისტიკურად სარწმუნო კავშირშია ერთი წლის თავზე ნეიროგანვითარებით გამოსავალთან, კერძოდ, სპაზმების დაწყებამდე განვითარების დარღვევის არმქონე ჩვიდმეტი ინდივიდიდან რვა (47 %) შემთხვევაში ნეიროგანვითარება ნორმის ფარგლებში რჩებოდა შეფასების მეორე წელს, ხოლო დაავადების დებიუტში ნეიროგანვითარების დარღვევის მქონე თერთმეტივე პაციენტს კვლავ აღენიშნებოდა შეფერხება შეფასების მეორე წელს (Fisher’s Exact Test – 7.2; df 1; p=0.01). დაკვირვების ორი წლის შემდეგ მსგავსი ასოციაცია არ გამოვლენილა (იხ. ცხრილი 14 დანართში).

სტატისტიკურად სარწმუნო ასოციაცია იქნა ნანახი თავის ტვინის სტრუქტურულ დაზიანებასა და ცუდ ნეიროგანვითარებით გამოსავალს შორის.

2 წლიანი დაკვირვების შემდგომი ნეიროგანვითარებითი გამოსავალი სარწმუნოდაა ასოცირებული დაავადების სტრუქტურულ ეტიოლოგიასთან, კერძოდ, ბმრ აბნორმულობის მქონე ოცი პაციენტიდან 15 (75%) შემთხვევაში ნეიროგანვითარებითი დარღვევა გამოვლინდა. განვითარების დარღვევის არც ერთი შემთხვევა არ დაფიქსირებულა ნორმული ბმრ ვარიანტის მქონე შვიდ პაციენტში (Fisher's Exact Test - 7.1; df 1; p=0.01).

**დიაგრამა 5.** განვითარების შეფერხება და სტრუქტურული დაზიანება ბმრ-ზე



ანალოგიური ტენდენცია ვლინდება ეტიოლოგიასა და ნეიროგანვითარებით ცვლადს შორის დაკვირვების ერთი წლის თავზე; კერძოდ, აბნორმული ბმრ მქონე ოცდაორი პაციენტიდან ოც (86.4%) შემთხვევაში გამოვლინდა ნეიროგანვითარებითი დარღვევა. განვითარების დარღვევის ერთი შემთხვევა გამოვლინდა ნორმული ბმრ ვარიანტის მქონე რვა პაციენტში (Fisher's Exact Test – 10.5; df 1; p=0.003).

კვლევამ აჩვენა, რომ სიმპტომურ შემთხვევებში დაბალი ქულა ვლინდებოდა ასაკისა და ეტაპების კითხვარის კომუნიკაციის სფეროში.

“კომუნიკაციის“ საშუალო ქულა დაავადების სტრუქტურული ეტიოლოგიის შემთხვევაში (საშ.: 47.0; სტ. გად 18.9) მნიშვნელოვნად დაბალი იყო თავის ტვინის დაზიანების არმქონე პაციენტებთან შედარებით (საშ.: 21.0 სტ. გად 24.2) (Mann-Whitney U – 17.5; p=0.024). აღნიშნული ასოციაცია „პრობლემის გადაჭრის“ ქულობრივ მაჩვენებლებთან მიმართებაში არ გამოვლენილა.

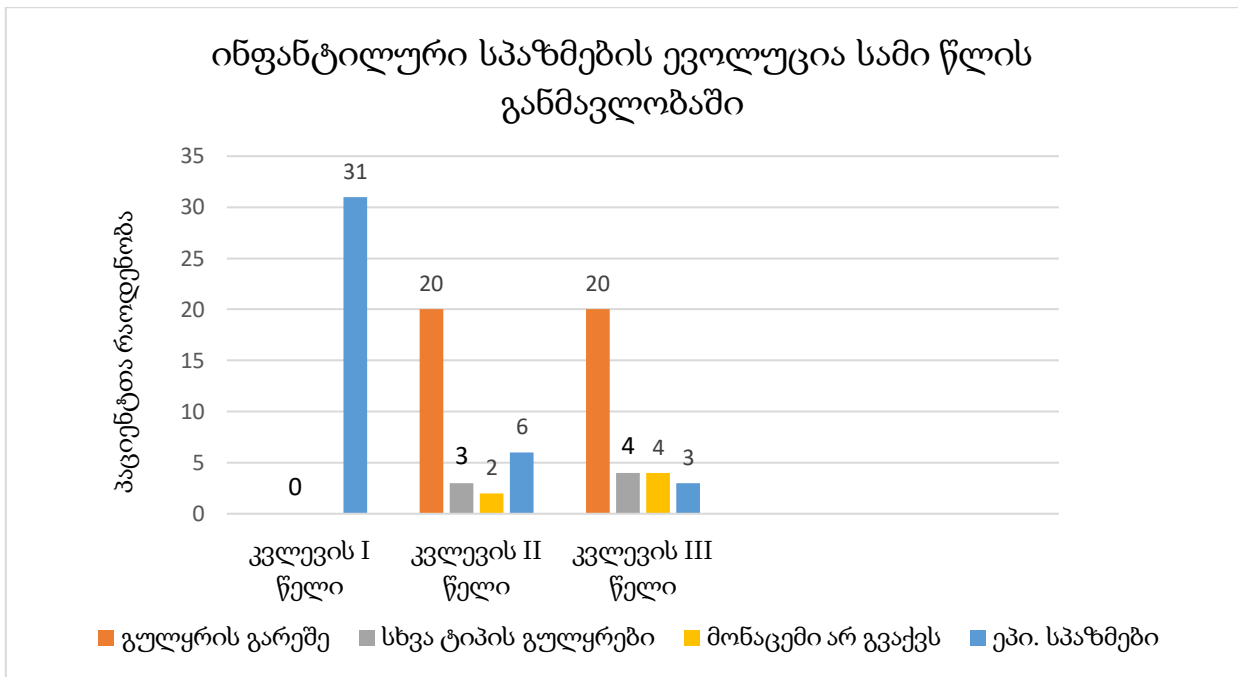
ეტიოლოგიასა და კლინიკურ გამოსავალს შორის, ისევე როგორც ევგ მონაცემებსა და კლინიკურ გამოსავალს შორის კავშირი არ გამოვლინდა.

დაავადების მანიფესტაცია 7 თვეზე ნაკლებ ასაკში სარწმუნოდ იყო ასოცირებული ერთი წლის თავზე ნეიროგანვითარებითი მაჩვენებლების გაუარესებასთან, საბაზისო მონაცემებთან შედარებით. კერძოდ, დაავადების 7 თვემდე მანიფესტაციის მქონე 18 პაციენტიდან დაკვირვების ერთი წლის თავზე 11 მათგანში (61.1%) აღინიშნა ნეიროგანვითარებითი რეგრესი. მაშინ, როდესაც 7 თვის და მეტი ასაკის მანიფესტაციის 12 პაციენტში ნეიროგანვითარება სტაბილური რჩებოდა მთელი დაკვირვების პერიოდში (Fisher's Exact Test – 11.6; df 1; p=0.001).

დაავადების მანიფესტაცია 7 თვეზე ნაკლებ ასაკში სარწმუნოდ იყო ასოცირებული ორი წლის თავზე ნეიროგანვითარებითი მაჩვენებლების გაუარესებასთან საბაზისო მონაცემებთან შედარებით. კერძოდ, დაავადების 7 თვემდე მანიფესტაციის მქონე 16 პაციენტიდან დაკვირვების ერთი წლის თავზე 7 მათგანში (53 %) ნეიროგანვითარებითი რეგრესი აღინიშნა, ხოლო დანარჩენ 9 პაციენტში ნეიროგანვითარების სტაბილური მაჩვენებლები ან გაუმჯობესება დაფიქსირდა. 7 თვის და მეტი ასაკის მანიფესტაციის თორმეტივე პაციენტში ნეიროგანვითარება სტაბილური რჩებოდა ან გაუმჯობესდა (Pearson's chi squared - 9.5; df 2; p=0.009).

შეფასების მეორე წელს ეპილეფსიური სპაზმი უგრძელდებოდა ექვს პაციენტს, გულყრა არ ჰქონდა ოც პაციენტს, სამ პაციენტს აღენიშნებოდა სხვა ტიპის გულყრები, დარჩენილი ორი პაციენტიდან ერთი გარდაიცვალა, მეორე პაციენტის მონაცემი არ გვაქვს.

შეფასების მესამე წელს ეპილეფსიური სპაზმი უგრძელდებოდა სამ პაციენტს, გულყრა არ ჰქონდა კვლავ ოც პაციენტს, ოთხ პაციენტს აღენიშნებოდა სხვა ტიპის გულყრები, დარჩენილი ოთხი პაციენტის მონაცემი არ გვაქვს (იხ. დიაგრამა 6.).



**დიაგრამა 6.**

დაკვირვების პირველი წლის ბოლოსთვის ნევროლოგიური დარღვევების მქონე 12 პაციენტიდან 11 (92%) შემთხვევაში ნეიროგანვითარებითი დარღვევა აღინიშნა, ნორმალური ნევროლოგიური სტატუსის მქონე 18 შემთხვევიდან ნეიროგანვითარებითი დარღვევა აღინიშნა 10 (56%) პაციენტში (Fisher's Exact Test - 4.5; df 1; p=0.049).

ეგ მონაცემებს შორის კავშირი არ გამოვლინდა. ეგ მონაცემი, მათ შორის არც მუდმივი ცვლილებები ელექტროენცეფალოგრაფიაზე, არ იყო კავშირში ნეიროგანვითარებით გამოსავალთან. მკურნალობის დაწყებიდან 7-14 დღის შემდეგ ჰიპსარიტმიის და/ან სხვა ცვლილებების გაქრობა/არ გაქრობა სარწმუნოდ არ იყო ასოცირებული ნეიროგანვითარებით გამოსავალთან.

ასევე შევისწავლეთ კავშირი მკურნალობის ფანჯრის ხანგრძლივობასა და ეგ მონაცემებს შორის. სტატისტიკური კავშირი არ გამოვლინდა მკურნალობის ფანჯარასა და პირველი, მეორე და მესამე წლების ელექტროენცეფალოგრაფიულ მონაცემს შორის. ამასთან, ელექტროენცეფალოგრაფიული მონაცემი და მკურნალობის ფანჯარა („Treatment lag“) არ იყო კავშირში სპაზმის შეწყვეტასთან.

მკურნალობასა და ნეიროგანვითარებით გამოსავალს შორის სტატისტიკური კავშირი არ გამოვლინდა.

## IX. მულტივარიაციული ანალიზის მეთოდი და შედეგები:

წინასწარ შერჩევაში განვითარების შეფერხების მეორე შეფასებაზე არსებული დამოუკიდებელი პრედიქტორების აღმოსაჩენად გამოვიყენეთ მრავალჯერადი ლოგისტიკური რეგრესია (ცვლადებია: ბმრ-ზე სტრუქტურული დაზიანება, ნევროლოგიური სტატუსი და სპაზმებამდე არსებული განვითარების შეფერხება). გამოთვლილ იქნა ნაგელკერკეს R<sup>2</sup> მნიშვნელობა (A Nagelkerke R Square) და არასტანდარტიზებული ბეტა კოეფიციენტი (B). შანსების შეფარდება გამოვთვალეთ ბეტა კოეფიციენტის ხარისხში აყვანით [Exp (B)].

მეორე შეფასებაზე ნეიროგანვითარების შეფერხების დამოუკიდებელ პრედიქტორად შენარჩუნდა მხოლოდ პაციენტები ბმრ - სტრუქტურული დაზიანებით (B - 2.9; p=0.004). B კოეფიციენტის [Exp (B) - 19.0] ხარისხში აყვანამ აჩვენა, რომ პაციენტებს სტრუქტურული დაზიანებით ცხრამეტჯერ მაღალი შანსი აქვთ განუვითარდეთ განვითარების შეფერხება მეორე შეფასებაზე, ვიდრე პაციენტებს სტრუქტურული დაზიანების გარეშე.

## X. გამოკვლევის შედეგების განხილვა



ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების სინდრომი წარმოადგენს ერთ-ერთ ყველაზე მძიმე ნევროლოგიურ ნოზოლოგიას, ვინაიდან მნიშვნელოვნად აფერხებს თავის ტვინის განვითარებას და ხშირ შემთხვევაში ასოცირებულია მნიშვნელოვან რეგრესთან.

ჩვენი კვლევის შედეგების მიხედვით გამოვლინდა რამდენიმე ცვლადი, რომელიც სტატისტიკურად სარწმუნო კავშირშია ნეიროგანვითარების შეფერხებასთან: ბმრ - სტრუქტურული დაზიანება, პათოლოგიური ნევროლოგიური სტატუსი, სპაზმების მანიფესტაციის ასაკი 7 თვემდე, სპაზმების მანიფესტაციამდე არსებული განვითარების შეფერხება.

### ***ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების გამოსავლის პრედიქტორები***

ლიტერატურული მონაცემების უმრავლესობა ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების შესახებ რეტროსპექტულია. არსებობს მხოლოდ რამდენიმე პროსპექტული კვლევა, რომელთა საკვლევ მიზანსაც წარმოადგენდა ამ სინდრომის გამოსავლის ფაქტორების ძიება (77; 81; 83; 93).

ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ნეიროგანვითარებითი გამოსავლის შესწავლა.

ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების სინდრომის გამოსავლის შესახებ კვლევების უმეტესობა ეკუთვნის რიიკონენს.

ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების გამოსავლის კეთილსაიმედო ფაქტორების ძიებაში რიიკონენმა შეისწავლა 214 პაციენტი (Riikonen 2001; Riikonen 2010). აღნიშნული კვლევა ადასტურებს სტრუქტურული პათოლოგიის მქონე პაციენტთა ცუდ განვითარებით გამოსავალს, მაშინ როდესაც კრიპტოგენული შემთხვევების 70%-ში კარგი გამოსავალი დაფიქსირდა. რიიკონენის კვლევების მიხედვით, კეთილსაიმედო პროგნოზს განსაზღვრავს ქვემოთ ჩამოთვლილი ფაქტორები: (1) კრიპტოგენული ეტიოლოგია; (2) სპაზმების დაწყების ასაკი  $\geq 4$  თვე; (3) ატიპური სპაზმებისა და ფოკალური გულყრების არარსებობა; (4) ასიმეტრიული

აბნორმული ეეგ-ის არარსებობა; (5) მკურნალობის ხანმოკლე ფანჯარა; (6) ადრეულ ეტაპზე დაწყებული მკურნალობა და შენარჩუნებული პასუხი (77; 81).

2020 წელს ზემოთხსენებული ავტორი კეთილსაიმედო გამოსავლის პრედიქტორებს ამატებს რამდენიმე ფაქტორს (Riikonen 2020): ჰიპსარითმიის არსებობის მცირე ხანგრძლივობა, სპაზმების რელაფსის მკურნალობა და მულტიფოკალური ეპილეფსიური განტვირთვების მყისიერი გაქრობა, გვერდითი ეფექტების ადრეულ ეტაპზე დაწყებული მკურნალობა. კეთილსაიმედო კოგნიტური გამოსავალი გამოვლინდა პაციენტთა მეოთხედში (83).

ბიტონის კვლევის მიხედვით (Bitton *et al.* 2021) კოგნიტური გამოსავლის კეთილსაიმედო პრედიქტორებია: დაუდგენელი ეტიოლოგია, სპაზმების დაწყებამდე არსებული ნორმალური განვითარება, სპაზმების დაწყებამდე და მათი შეწყვეტის შემდგომ სხვა გულყრების არ არსებობა, ელექტროენცეფალოგრაფიის ნორმალიზება (93). იუსკაიტის რეტროსპექტული კოჰორტული კვლევის მიხედვით (Yuskaitis *et al.* 2018) უცნობი ეტიოლოგიის მქონე 133 პაციენტიდან 85%-ში დაფიქსირდა განვითარების შეფერხება (94).

ინდური ჯვარედინი კვლევის (cross-sectional study) მიხედვით (Sehgal *et al.* 2014), რომელიც ოთხმოცდათხუთმეტ პაციენტზე ჩატარდა, აღმოჩნდა, რომ კეთილსაიმედო მოტორული გამოსავალი გამოვლინდა ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების მქონე იმ პაციენტებში (43.2%), რომლებსაც სპასტიურობა არ აღენიშნებოდათ, ხოლო ეპილეფსიის კეთილსაიმედო გამოსავალი აღმოაჩნდათ მკურნალობის ხანმოკლე ფანჯრისა და პირველივე წამალზე ეფექტურობის მქონე პაციენტებს (61.1%) (119).

იუსკაიტის და თანაავტორების კვლევამ (Yuskaitis *et al.* 2018) აღმოაჩინა ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების კეთილსაიმედო პრედიქტორები, რომლებსაც ჩვენი კვლევის შედეგებიც ეთანხმება. რეტროსპექტული მულტიცენტრული კვლევა ჩატარდა უცნობი ეტიოლოგიის ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების მქონე 133 პაციენტზე. აღმოჩნდა, რომ სპაზმებამდე არსებული ნორმალური განვითარება, სპაზმების მანიფესტაციის ასაკი 6 თვეზე მეტი და ეფექტური საწყისი მკურნალობა განსაზღვრავდა კეთილსაიმედო გამოსავალს (120).

ინფანტილური სპაზმების საერთაშორისო კოლაბორაციის (ICISS - The International Collaborative Infantile Spasms Study 2018) კვლევის მიხედვით ეპილექსიური და განვითარებითი გამოსავლის კეთილსაიმედო პროგნოზულ ფაქტორად მიჩნეულ იქნა მკურნალობაზე ადრეული ეფექტური პასუხი 18 თვეზე (121).

ჩვენი კვლევის შედეგების მიხედვით შეგვიძლია გამოვყოთ კეთილსაიმედო პროგნოზის პრედიქტორები, რომლებიც ეთანხმება ზოგიერთი სხვა კვლევის შედეგებს. ესენია 7 თვის ასაკის შემდეგ დაწყებული ეპილექსიური სპაზმები, მაგნიტო-რეზონანსული კვლევით თავის ტვინის სტრუქტურული დაზიანების არმქონე პაციენტები, სპაზმების მანიფესტაციამდე ბავშვის ნორმალური ნეიროგანვითარება, სპაზმების საწყის ეტაპზე ნეიროგანვითარების ნორმული მაჩვენებლები და კარგი ნევროლოგიური სტატუსი.

### *ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმების დაწყების ასაკი*

ჩვენი კვლევის თანახმად, განვითარების შეფერხება უპირატესად შვიდ თვემდე ასაკში მანიფესტირებული ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმების ქვეჯგუფში დაფიქსირდა. ჩვენი კვლევის შედეგები ეთანხმება ფინური ამერიკული და თურქული კვლევების მონაცემს (Riikonen *et al.* 2010; Hussain *et al.* 2018; Güveli *et al.* 2015) ეპილექსიური სპაზმების მანიფესტაციის ასაკსა და გამოსავალთან მიმართებაში (81; 100; 101).

რიიკონენის 2010 წლის კვლევის მიხედვით, რომლის მიზანსაც წარმოადგენდა კეთილსაიმედო პროგნოზული ფაქტორების შესწავლა, ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმების მანიფესტაციის ასაკი ერთ-ერთ პროგნოზულ ფაქტორად იქნა მიჩნეული. ამ კვლევის მიხედვით, ოთხი თვის შემდეგ დაწყებულ სპაზმებს უკეთესი გამოსავალი ჰქონდათ (81).

### *განვითარების შეფერხება ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების მანიფესტაციამდე*

ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების დაწყებამდე არსებული განვითარების დარღვევა სტატისტიკურად სარწმუნო კავშირშია ერთი წლის თავზე ნეიროგანვითარებით გამოსავალთან, კერძოდ, სპაზმების დაწყებამდე განვითარების დარღვევის არმქონე 17 ინდივიდიდან 8 შემთხვევაში (47%) შეფასების ერთი წლის შემდეგ ნეიროგანვითარება ნორმის ფარგლებში რჩებოდა, ხოლო დაავადების დებიუტში ნეიროგანვითარებითი დარღვევის მქონე 11 პაციენტიდან ერთი წლის შემდეგ ყველა მათგანში ნეიროგანვითარების დარღვევა კვლავ სახეზე იყო (Fisher's Exact Test – 7.2; df 1; p=0.01). თუმცა დაკვირვების ორი წლის შემდეგ მსგავსი ასოციაცია არ გამოვლენილა.

დღემდე არსებული კვლევების უმეტესობის ინტერესს არ წარმოადგენს აღნიშნული ცვლადის კავშირის შესწავლა გამოსავალთან. თუმცა ფინეთში ჩატარებული კვლევა ვესტის სინდრომის მქონე 214 პაციენტზე ეთანხმება ჩვენი კვლევის შედეგებს. აღნიშნული კვლევის თანახმად, კეთილსაიმედო პროგნოზის ერთ-ერთ ფაქტორად ჩაითვალა სპაზმების დაწყებამდე ნორმალური განვითარების არსებობა (Riikonen 2001).

ჩვენი კვლევის შედეგებს ეთანხმება, ასევე უცნობი ეტიოლოგიის ინფანტილურ სპაზმებზე ჩატარებული ამერიკელებისა და ავსტრალიელების 2018 წლის კვლევა (Yuskaitis *et al.* 2018), რომლის მიხედვითაც სპაზმებამდე არსებული ბავშვის ნორმალური განვითარება კარგი პროგნოზული პრედიქტორია (120).

## **თავის ტვინის სტრუქტურული დაზიანებით გამოწვეული ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმები**

ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების სინდრომთან ასოცირებული სულ ცოტა 200 ეტიოლოგიური ფაქტორია აღწერილი. დღემდე ეტიოლოგია რჩება ყველაზე მძლავრ პროგნოზულ ფაქტორად (93).

კვლევათა უმრავლესობა ადასტურებს არაკეთილსაიმედო განვითარებით გამოსავალს სტრუქტურული დაზიანების შემთხვევებში (13; 77; 81; 83; 93; 102).

ქუუ და კოლეგებმა (Koo *et al.* 1993) შეაფასეს კრიპტოგენული და სიმპტომური შემთხვევების გამოსავალი. მათ გამოიკვლიეს ორმოცდათექვსმეტი პაციენტი რეტროსპექტულად ხუთი წლის განმავლობაში. კოგნიტური გამოსავალი კრიპტოგენულ შემთხვევებში მნიშვნელოვნად აღემატებოდა სიმპტომური ეპილეფსიური სპაზმების მქონე პაციენტთა კოგნიტურ მაჩვენებელს (126).

გლეიზმა და თანაავტორებმა (Glaze *et al.* 1988) 64 პაციენტზე ჩატარებული პროსპექტული კვლევით მიიღეს არაკეთილსაიმედო პროგნოზი. ორმოცდაერთ (67%) პაციენტს აღენიშნა განვითარების შეფერხება. უკეთესი გამოსავალი გამოვლინდა კრიპტოგენულ შემთხვევებში (84).

კანადური რეტროსპექტული კვლევა (Karvelas *et al.* 2009), რომლის მიზანსაც წარმოადგენდა ეტიოლოგიასა და გამოსავალს შორის კორელაციის დადგენა, ჩატარდა სტრუქტურული ეტიოლოგიის ორმოცდაათ და კრიპტოგენული ეპილეფსიური სპაზმის ოცდაათ შემთხვევაზე. საბოლოო შეფასებაზე ყველა სტრუქტურული დაზიანების მქონე პაციენტიდან მხოლოდ ერთ პაციენტს (ცერებრული ატროფიით) ჰქონდა ნორმალური განვითარება (102).

კრიპტოგენულ შემთხვევებში კეთილსაიმედო პროგნოზი მეტად მოსალოდნელია, თუმცა ყველა შემთხვევაში ასე არ არის. ფინეთის კვლევაში ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების ეტიოლოგიურ ფაქტორებს სწავლობდნენ 15 წლის განმავლობაში. არასტრუქტურულმა შემთხვევებმა შეადგინა 20%. აღნიშნული კვლევის მიხედვით, ბავშვის ნორმალური ან ნორმასთან მიახლოებული განვითარება სავარაუდოა არასტრუქტურული ინფანტილური

ეპილეფსიური სპაზმების 80%-ში, ხოლო ნორმალური განვითარება - სტრუქტურული სპაზმების შემთხვევათა 20%-ში (Riikonen 2009). იგივეს ამტკიცებს მაცუმოტოს 1981 წლის (Matsumoto *et al.* 1981) და ჰამანოს (Hamano *et al.* 2003) განსხვავებული სტრუქტურული ეტიოლოგიის მქონე 60 პაციენტზე ჩატარებული კვლევები (103).

ამ მოსაზრებებს ემთხვევა ჩვენი კვლევის შედეგები. ბირთვულ მაგნიტური ტომოგრაფიის საფუძველზე აღმოჩენილი სტრუქტურული პათოლოგიის შემთხვევათა უმეტესობაში ნეიროგანვითარებითი დარღვევა გამოვლინდა. კვლევის ანალიზის თანახმად, სტრუქტურული პათოლოგიის მქონე პაციენტებს განვითარების შეფერხების ცხრამეტჯერ მეტი შანსი აღმოაჩნდათ შეფასების მეორე წელს, იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებსაც სტრუქტურული დაზიანება არ ჰქონდათ.

### ***ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების არაერთგვაროვანი გენეტიკური მიზეზები***

2014 წლის კანადური კვლევის თანახმად (Michaud *et al.* 2014), გენეტიკური და სტრუქტურულ/მეტაბოლური ტერმინები უნდა შეიცვალოს, ვინაიდან თავის ტვინის სტრუქტურულ მალფორმაციასთან ან მეტაბოლიზმის თანდაყოლილ დარღვევებთან ასოცირებული ეპილეფსიებიც გენეტიკურია (27). გარდა ამისა, ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების 40%-მდე შემთხვევებში ეტიოლოგიის დადგენა ვერ ხერხდება. აუხსნელი ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების დროს ჩატარებული გენეტიკური კვლევები მიუთითებს გენეტიკურ ჰეტეროგენულობაზე (26). ნანახია ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმის გამომწვევი 30 გენის პათოგენური ვარიანტია (104). ჩვენს კვლევაში ბირთვულ-მაგნიტურ-რეზონანსული კვლევით უმნიშვნელო სტრუქტურული დაზიანება: ქერქული ატროფია ექვს პაციენტში, გლიოზი ერთ პაციენტში, მეტ საფუძველს გვაძლევს ვივარაუდოთ, რომ აღნიშნულ პაციენტებში ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების ეტიოლოგიური ფაქტორი გენეტიკურია.

ერთ-ერთ ჩვენს პაციენტთან გამოვლინდა KCNQ2 გენის დე ნოვო ვარიანტი. KCNQ2 გენი ასოცირებულია თვით-შეწყვეტად (ოჯახურ) ნეონატალურ ეპილეფსიებთან და ჩვილობის ადრეულ განვითარებით და ეპილეფსიურ ენცეფალოპათიებთან, ასევე აღწერილია KCNQ2 გენთან ასოცირებული ჩვილობის მიგრაციული ფოკალური გულყრის რამდენიმე შემთხვევა (114; 115). ჩვენი პაციენტის შემთხვევაში ინფანტილურ სპაზმებს წინ არ უძღოდა ენცეფალოპათია ან სხვა ტიპის ნეონატალური გულყრები. მსგავსი შემთხვევები აღწერილია

მილიჩევის და კოლეგების მიერ (116). მათ აღწერეს ოთხი პაციენტი 4-დან 6 თვემდე მანიფესტირებული ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმებითა და ჰიპსარიტმიით, რომელთაც მანამდე არ აღენიშნებოდათ სხვა ტიპის გულყრები. მათ აღმოაჩნდათ *KCNQ2* c.593G>A, p.R198Q დე ნოვო ჰეტეროზიგოტული ვარიანტები. განმეორებით შეფასებაზე (3-11 წელი) არც ერთ პაციენტს არ აღენიშნებოდა გულყრები, თუმცა ყველა მათგანში ვლინდებოდა განვითარების მძიმე შეფერხება, განსხვავებით ჩვენი პაციენტისგან, რომლის ნეიროგანვითარება ნორმის ფარგლებში რჩებოდა შეფასების ყველა ეტაპზე.

### ***ელექტროენცეფალოგრაფიული პატერნი***

ჰიპსარიტმიის პატერნი ეპილექსიური სპაზმების ყველა შემთხვევაში არ ვლინდება. არსებობს ეპილექსიური სპაზმი ჰიპსარიტმიის გარეშე (ESWH) (122).

სხვადასხვა კვლევის მიხედვით, არსებობს განსხვავებული მოსაზრება ჰიპსარიტმიის ან სხვა ეგ მონაცემის ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმების სინდრომის პროგნოზულ ფაქტორად შეფასების შესახებ.

ჩვენი კვლევის შეფასების პირველ წელს პაციენტთა უმრავლესობას აღენიშნებოდა ჰიპსარიტმიული პატერნი (65%). თუმცა პაციენტთა დაახლოებით ერთნაირ რაოდენობას აღენიშნებოდა მოდიფიცირებული ჰიპსარიტმია ან სხვა ტიპის ცვლილებები. შეფასების ბოლო წელს ჰიპსარიტმია დაფიქსირდა მხოლოდ ერთ პაციენტთან (3%).

კარაბალოსა და თანაავტორების კვლევის მიხედვით (Caraballo *et al.* 2016), რომელიც სწავლობდა ფოკალურ ეგ პაროქსიზმებს კლასტერულად მიმდინარე ეპილექსიური სპაზმების დროს, აღმოჩნდა, რომ ფოკალურ ჰიპსარიტმიას (FH) ისეთივე გავლენა აქვს ნევროლოგიურ გამოსავალზე, როგორც დიფუზურ ან უნილატერალურ ჰიპსარიტმიას (33).

კრამერის კვლევის მიხედვით (Kramer *et al.* 1997), ჰიპსარიტმიის პატერნის ვარიანტები ხშირია და არ არის კავშირში ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმების პროგნოზთან. თუმცა ჰიპსარიტმიის სიმძიმე შეიძლება მივიჩნიოთ პროგნოზის მნიშვნელოვან პრედიქტორად (123).

სერბული კვლევის (Nikolić *et al.* 2018) მიხედვით კი ელექტროენცეფალოგრაფიული მონაცემის გაუმჯობესება 3 თვის შემდეგ გულყრების კონტროლის პრედიქტორი აღმოჩნდა შეფასების

მეექვსე, მეთორმეტე და ოცდამეოთხე თვეებზე. ხოლო ელექტროენცეფალოგრაფიული მონაცემის გაუმჯობესება მკურნალობიდან 6 თვის შემდეგ გულყრათა კონტროლისა და მკურნალობაზე დამორჩილების მაჩვენებელი იყო ერთი წლის შემდეგ, თუმცა 6 თვის შემდგომი ეგ მონაცემი არ იყო დაავადების გამოსავლის პრედიქტორი ორი წლის შემდგომ (112).

ჩვენი კვლევის მიხედვით მკურნალობის ფანჯრის ხანგრძლივობასა და ელექტროენცეფალოგრაფიულ მონაცემებს შორის კავშირი არ გამოვლინდა. ასოციაცია არ იქნა ნანახი მკურნალობის ფანჯარასა და პირველი, მეორე და მესამე წლების ელექტროენცეფალოგრაფიულ მონაცემს შორის.

ამასთან, ელექტროენცეფალოგრაფიული მონაცემი და „მკურნალობის ფანჯარა“ არ იყო კავშირში სპაზმის შეწყვეტასთან.

### ***ჰიპსარიტმიის ხანგრძლივობა და ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების გამოსავალი***

დღემდე არსებული ლიტერატურული მონაცემების მიხედვით ჰიპსარიტმიის ხანგრძლივობას აქვს გავლენა მენტალურ გამოსავალზე. აღნიშნულ მოსაზრებას ამტკიცებს პრიმეკისა და თანაავტორების კვლევა, რომლის მიხედვითაც ჰიპსარიტმიის ხანგრძლივობა ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმის მქონე პაციენტთა მენტალური განვითარების სენსიტიურ პროგნოზულ ფაქტორად ითვლება. მათ დაადგინეს, რომ ჰიპსარიტმიის შენარჩუნება > სამ კვირაზე მენტალური ჩამორჩენის რისკს ზრდიდა (105).

ჩვენს კვლევაში მკურნალობის დაწყებიდან 7-14 დღის შემდეგ ეგ მონაცემი დაუვკავშირეთ ნეიროგანვითარებით გამოსავალს. ჰიპსარიტმიის ან სხვა აბნორმული ეგ ცვლილების გაქრობას ან არ გაქრობას და ნეიროგანვითარებით გამოსავალს შორის სარწმუნო ასოციაცია არ გამოვლინდა.



## მკურნალობა

ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმების მკურნალობა კვლავ პრობლემურ საკითხად რჩება. არ არსებობს კონსენსუსი ამ სინდრომის უნიფიცირებულ მკურნალობაზე, დოზირებასა და ხანგრძლივობაზე (100).

კოჰრეინის მიმოხილვის მიხედვით, ჰორმონული მკურნალობა წარმოადგენს სპაზმების მკურნალობის საუკეთესო მონოთერაპიულ მეთოდს (106). ICISS მულტიცენტრული კვლევის მიხედვით, ჰორმონული თერაპია ვიგაბატრინთან ერთად უფრო ეფექტურია სპაზმების შესაჩერებლად 14-დან 42 დღემდე, ვიდრე მხოლოდ ჰორმონული თერაპია (39).

მწირია იმ კვლევათა ჩამონათვალი, რომელთა მიზანსაც წარმოადგენს სპაზმების მკურნალობის მეორე რიგის პრეპარატების შესწავლა. მეორე რიგის ანტიეპილექსიური მედიკამენტებია ტოპირამატი, ზონისამიდი, ვალპროის მჟავა, ფელბამატი, კლონაზეპამი და ნიტრაზეპამი (29; 100).

კეტოგენური დიეტის ეფექტურობა მიიღო სამმა რეტროსპექტულმა და ორმა პროსპექტულმა კვლევამ (107). ეპილექსიის ქირურგია განიხილება იმ მცირე შემთხვევებში, სადაც ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმები გამოწვეულია ფოკალური ქერქული დისპლაზიით ან თავის ტვინის სხვა სტრუქტურული პათოლოგიით.

ოპტიმალური მკურნალობის დაბეჯითებით სათქმელად მეტი მტკიცებულებებია საჭირო. უფრო მეტი ინფორმაცია და შემდგომი კვლევებია საჭირო მკურნალობის არსებულ მეთოდებთან შესადარებლად.

ჩვენს კვლევაში პაციენტთა უმრავლესობას (28 პაციენტი) მკურნალობის საწყის ეტაპზე ჩაუტარდა ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის ინექციები. კვლევის მომდევნო წლებში უმეტესობა იღებდა ანტიეპილექსიურ მედიკამენტს. პაციენტთა მცირე რიცხვიდან გამომდინარე ვერ ვნახეთ სპეციფიკური პრედიქტორი მკურნალობის კონკრეტულ მეთოდთან მიმართებაში.

## *„მკურნალობის ფანჯარა“ და ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმების გამოსავალი*

დღემდე არ არის დადასტურებული, წარმოადგენს თუ არა მკურნალობის ფანჯარა ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმების გამოსავლის რისკ ფაქტორს (76).

ზოგიერთი ობსერვაციული კვლევა ამტკიცებს, რომ მით უკეთესია ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმის მქონე პაციენტების ნეიროგანვითარებითი გამოსავალი, რაც უფრო ნაკლებია სპაზმების ხანგრძლივობა მკურნალობის დაწყებამდე.

ოკალაჰანისა და თანაავტორების კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმების მქონე პაციენტთა „მკურნალობის ფანჯარისა“ და ოთხ წელზე ნეიროგანვითარებით გამოსავალს შორის ასოციაციის კავშირის დადგენა. კვლევამ დაამტკიცა, რომ სპაზმების დაწყებიდან მკურნალობის დაწყებამდე გახანგრძლივებული დრო მნიშვნელოვნად უკავშირდებოდა ბავშვების განვითარების დაბალ ქულას შეფასების მეოთხე წელს (124).

იგივე ავტორის 2017 წლის მულტიცენტრული, რანდომიზებული კვლევის მიხედვით 2 თვეზე მეტი „მკურნალობის ფანჯარა“ ასოცირებულია გულყრების შეწყვეტის დაბალ მაჩვენებელთან (39).

უფრო მეტიც, კვიტმა და თანაავტორებმა აჩვენეს ნორმალური ინტელექტუალური კოეფიციენტი (IQ) კრიპტოგენული პაციენტების აბსოლუტურ უმრავლესობაში (100%), სადაც მკურნალობის ფანჯარა ნაკლები იყო 4 კვირაზე.

სხვა ავტორებმა განსხვავებული შედეგები მიიღეს. მაგალითად, ერთ-ერთი კორეული კვლევის მიხედვით მკურნალობის ფანჯარა არ იყო ნეიროგანვითარებითი გამოსავალთან კავშირში (79). მსგავსი შედეგი მიიღო ჩრდილოეთ ამერიკის კოჰორტულმა კვლევამ, რომელიც სწავლობდა ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმების მქონე 109 პაციენტის ნეიროგანვითარებით და ეპილექსიის გამოსავლებს.

ასევე, რიკონენის 2010 წლის რეტროსპექტული კვლევის მიხედვით, რომელიც 109 პაციენტზე ჩატარდა, მკურნალობის ფანჯარა არ აღმოჩნდა გამოსავლის პრედიქტორი (81).

ჩვენმა კვლევამაც ვერ აღმოაჩინა კორელაცია მკურნალობის ფანჯარასა და ნეიროგანვითარებით გამოსავალს შორის.

მკურნალობის ფანჯარა, ისევე როგორც, ელექტროენცეფალოგრაფიული მონაცემი, არ იყო კავშირში სპაზმის შეწყვეტასთან.

## **აუტიზმი**

სამწუხაროდ ჩვენი კვლევის ფარგლებში აუტიზმის რისკის პაციენტთა ADOS-ით შეფასება ვერ მოხერხდა. თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ M CHAT-სა და ADOS-ს შორის კორელაცია საკმაოდ მაღალია. ბიტონის კვლევაში პაციენტთა 23%-ში (44-დან 10 პაციენტს) დადასტურდა აუტისტური სპექტრის დარღვევა. კვლევის მიხედვით M CHAT-ით შეფასებული თერთმეტი რისკის პაციენტიდან ათს დაუდასტურდა აუტიზმი ADOS-ით შეფასების შემდეგ. ამ კვლევის მიხედვით აუტისტური სპექტრის დარღვევის რისკის გამოვლენა ადრეულ ეტაპზე შესაძლებელია M CHAT-ის გამოყენებით (5). მიმდინარე კვლევების მიხედვით ეპილეფსია, აუტიზმი და ინტელექტის შეფერხება თანხვედრაშია (3). ჩვენს კვლევაში მნიშვნელოვნად მაღალი კორელაცია იქნა ნანახი ასაკისა და ეტაპების სამ სფეროსა და აუტიზმის სკრინინგ-კითხვარებს შორის ( $p=0.004$ ). მსგავსი ასოციაცია ვლინდება ჰარდისა და კოლეგების კვლევაში (Hardy *et al.* 2015), სადაც ასაკისა და ეტაპების კითხვარის კომუნიკაციის სფერომ 95%-ში გამოავლინა აუტისტური სპექტრის მქონე ბავშვები (76). მიუხედავად იმისა, რომ სკრინინგ-კითხვარი არ არის სრულყოფილი და სენსიტიური მეთოდი აუტიზმის გამოსავლენად, უნდა აღვნიშნოთ, რომ ბიტონისა და კოლეგების კვლევის მიხედვით მაღალია M-CHAT-ისა და ADOS-ის კორელაცია. მკვლევარებმა ეპილეფსიური სპაზმის მქონე 69 პაციენტში ჩაატარეს აუტიზმის სკრინინგ კითხვარი 42, ხოლო ADOS ტესტირება 44 პაციენტში. სკრინინგ კითხვარით გამოვლენილი რისკის თერთმეტი პაციენტიდან ათში დადასტურდა აუტიზმი ADOS ტესტირებით. აღნიშნული კვლევის მიხედვით აუტიზმის სკრინინგ კითხვარის სარწმუნოება იზრდება და საშუალებას გვაძლევს, ადრეულ ეტაპზე ამოვიცნოთ აუტიზმის ნიშნები (5). ჰარდისა და თანაავტორების კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ასაკისა და ეტაპების კითხვარის სფეროების ქულების იდენტიფიცირება M-CHAT რისკის ან აუტიზმის მქონე პაციენტებში. კვლევა სწავლობდა, კითხვარის ხუთი სფეროდან რომელს ჰქონდა აუტიზმის დეტექციის უნარი. ავტორების მიხედვით პერსონალურ/სოციალური და კომუნიკაციის სფეროები იყო ყველაზე სენსიტიური (76).

სტატისტიკურად სარწმუნო ასოციაცია იქნა ნანახი სპაზმებამდე განვითარების შეფერხებასა და ნეიროგანვითარებით გამოსავალს შორის მეორე შეფასებაზე. შესაძლოა ჩაითვალოს, რომ

სპაზმებამდე არსებულ ნორმალურ განვითარებას უკეთესი პროგნოზული ღირებულება შეიძლება ჰქონდეს.

### ***სიკვდილიანობა ინფანტილური ეპილესიური სპაზმების დროს***

კვლევაში ჩართული პაციენტებიდან ერთი გარდაიცვალა გაურკვეველი მიზეზის გამო. რიკონენმა ჩაატარა კვლევა ვესტის სინდრომის გრძელვადიან გამოსავალზე. მან შეაფასა ინფანტილური ეპილესიური სპაზმების მქონე 214 პაციენტი 20-35 წლის შემდგომ. პაციენტთა ერთი მესამედი შეფასების პერიოდისთვის უკვე გარდაცვლილი იყო. უმეტესობა სიცოცხლის პირველ სამ წელიწადში. გარდაცვლილ პაციენტთა მესამედში სიკვდილის მიზეზად ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის გართულება იქნა მიჩნეული (20; 113).

## დასკვნები

მიმდინარე კვლევა მიზნად ისახავდა ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმების სინდრომის გამოსავლის პრედიქტორების გამოვლენას. ჩვენი კვლევის შედეგების ანალიზის მიხედვით შეგვიძლია გამოვიტანოთ შემდეგი დასკვნები:

1. ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმების სინდრომის არაკეთილსაიმედო ნეიროგანვითარებითი გამოსავლის რამდენიმე პრედიქტორი გამოვლინდა: 7 თვემდე ასაკში დაწყებული ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმები; თავის ტვინის სტრუქტურული პათოლოგიით გამოწვეული ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმები; ინფანტილურ სპაზმებამდე არსებული განვითარების შეფერხების მქონე პაციენტები; ჩვილისა და ადრეული ბავშვობის ბეილის განვითარების ტესტირებისა და ასაკისა და ეტაპების კითხვარის სფეროების დაბალი ქულები პირველ შეფასებაზე; ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმების განვითარებამდე არსებული ნევროლოგიური დარღვევები; მკურნალობისადმი რეზისტენტული ეპილექსიური სპაზმები (შეფასების მეორე წელს ეპილექსიური სპაზმების არსებობა).
2. პაციენტებს, რომელთაც აღენიშნებოდათ სიმპტომური (ბმრ-ზე თავის ტვინის სტრუქტურული დაზიანება) ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმები, სარწმუნოდ დაბალი ქულა გამოუვლინდათ ასაკისა და ეტაპების კითხვარის (ASQ) კომუნიკაციის.
3. ჩვილისა და ადრეული ბავშვობის ბეილის განვითარების ტესტით კოგნიტურ და მეტყველების სფეროებში მაღალი ქულა კარგი ნეიროგანვითარებითი გამოსავლის პრედიქტორია ორი წლის შემდეგ.
4. სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაცია იქნა ნანახი ასაკისა და ეტაპების კითხვარის (ASQ) 3 სფეროსა და აუტიზმის სკრინინგ კითხვარის M-CHAT) რისკის ქვეჯგუფებს შორის. დაავადების დასაწყისში ასაკისა და ეტაპების კითხვარით შეფასებულ პაციენტებს, რომელთაც „კომუნიკაციის“, პრობლემის გადაჭრის“ ან „პიროვნულ სოციალურ სფეროებში“ აღენიშნებათ დაბალი ქულა, შემდგომ წლებში აუტიზმის განვითარების მაღალი რისკი აქვთ.
5. ჩვენმა კვლევამ ვერ აღმოაჩინა კორელაცია მკურნალობის ფანჯარასა და ნეიროგანვითარებით გამოსავალსა და ელექტროენცეფალოგრაფიულ მონაცემს შორის.
6. ელექტროენცეფალოგრაფიული პატერნის ცვლილება მკურნალობის დაწყებიდან 7-14 დღის შემდეგ არ იყო კავშირში ნეიროგანვითარებით გამოსავალთან.
7. ასევე, მკურნალობის ფანჯარა და ელექტროენცეფალოგრაფიული მონაცემი არ იყო კავშირში სპაზმის შეწყვეტასთან.

## პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. ჩვენი კვლევის მონაცემების ანალიზის მიხედვით აუცილებელია მაღალი რისკის ჩვილების დეტალური და ხშირი შეფასება ნეიროგანვითარებითი ტესტებით, ვინაიდან თავის ტვინის სტრუქტურული დაზიანების მქონე ბავშვებში ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმების განვითარების მაღალი რისკია
2. აუცილებელია მაღალი რისკის ბავშვების ოჯახების ინფორმირება ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმების შესაძლო განვითარებაზე
3. ინფანტლური სპაზმების არსებობისას აუცილებელია ნეიროგანვითარების როგორც სკრინინგული (ASQ), ასევე სრული ინსტრუმენტით (BISD III) შეფასება.
4. დაავადების საწყის ეტაპზე ჩვილისა და ადრეული ბავშვობის ბეილის განვითარების ტესტით შეფასება აუცილებელია, ვინაიდან მაღალი ქულობრივი მონაცემი კარგი ნეიროგანვითარებითი გამოსავლის პრედიქტორია.
5. სკრინინგული კითხვარების მიერ მიღებული შედეგების გათვალისწინებით კლინიცისტს იაფი და მარტივად ჩასატარებელი სკრინინგული ინსტრუმენტების გამოყენებით, ადრეულ ეტაპზე აქვს შანსი ეჭვი მიიტანოს განვითარებითი გამოსავლის არაკთილსაიმედო პროგნოზზე და დაიწყოს ადრეული ინტერვენცია, რაც მნიშვნელოვნად გააუმჯობესებს ბავშვის ნეიროგანვითარებით გამოსავალს.
6. სპაზმების მკურნალობის სქემების დახვეწა გააუმჯობესებს ნეიროგანვითარებით გამოსავალს.



## გამოყენებული ლიტერატურის ნუსხა:

1. Kobayashi, K., Oka, M., Inoue, T., Ogino, T., Yoshinaga, H., & Ohtsuka, Y. (2005). Characteristics of slow waves on EEG associated with epileptic spasms. *Epilepsia*, *46*(7), 1098–1105.
2. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW (2014). Treatment of infantile spasms (Review) The Cochrane Library 2013, Issue 6
3. Wilmshurst, J. M., Gaillard, W. D., Vinayan, K. P., Tsuchida, T. N., Plouin, P., Van Bogaert, P., Carrizosa, J., Elia, M., Craiu, D., Jovic, N. J., Nordli, D., Hirtz, D., Wong, V., Glauser, T., Mizrahi, E. M., & Cross, J. H. (2015). Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*, *56*(8), 1185–1197.
4. Saemundsen, E., Ludvigsson, P., & Rafnsson, V. (2008). Risk of autism spectrum disorders after infantile spasms: A population-based study nested in a cohort with seizures in the first year of life. *Epilepsia*, *49*(11), 1865–1870.
5. Bitton, J. Y., Demos, M., Elkouby, K., Connolly, M., Weiss, S. K., Donner, E. J., Whiting, S., Ronen, G. M., Bello-Espinosa, L., Wirrell, E. C., Mohamed, I. S., Dooley, J. M., & Carmant, L. (2015). Does treatment have an impact on incidence and risk factors for autism spectrum disorders in children with infantile spasms? *Epilepsia*, *56*(6), 856–863.
6. Muneaki Matsuo, Toshiyuki Maeda, Kazuya Sasaki, Kiyohisa Ishii, Yuhei Hamasaki. Frequent association of autism spectrum disorder in patients with childhood onset epilepsy, *Brain & Development*, VOL. 32, issue 9, P759-763, Oct. 01. 2010,
7. Askalan, R., Mackay, M., Brian, J., Otsubo, H., McDermott, C., Bryson, S., Boyd, J., Snead, C., Roberts, W., & Weiss, S. (2003). Prospective preliminary analysis of the development of autism and epilepsy in children with infantile spasms. *Journal of Child Neurology*, *18*(3), 165–170.
8. Iwatani, Y., Kagitani-Shimono, K., Tominaga, K., Okinaga, T., Mohri, I., Kishima, H., Kato, A., Sanefuji, W., Yamamoto, T., Tatsumi, A., Murata, E., Taniike, M., Nagai, T., & Ozono, K. (2012). Long-term developmental outcome in patients with West syndrome after epilepsy surgery. *Brain and Development*, *34*(9), 731–738.
9. Pressler, R., Auvin, S., Samia, P., Hirsch, E., & Snead, O. C. (n.d.).ILAE Classification & Definition of Epilepsy Syndromes in the Neonate and Infant: Position Statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *14,15*,. 1–81

10. Messer, R., & Knupp, K. G. (2020). Infantile Spasms: Opportunities to Improve Care. *Seminars in Neurology*, 40(2), 236–245.
11. Paul Eling, Willy O. Renier, Joern Pomper, Cand Med, and Tallie Z. Baram, The mystery of the Doctor's son, or the riddle of West syndrome. 2002 March 26; 58(6): 953–955.
12. Fisher, R. S., Cross, J. H., D'Souza, C., French, J. A., Haut, S. R., Higurashi, N., ... Zuberi, S. M. (2017). Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*, 58(4), 531–542.
13. Fusco, L., Serino, D., & Santarone, M. E. (2020). Three different scenarios for epileptic spasms. *Epilepsy and Behavior*, 113, 107531.
14. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, 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;51:676–685
15. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology, Ingrid E. Scheffer *et al.* *Epilepsia*, 58(4):512–521,2017
16. Wilmschurst, J. M., Ibekwe, R. C., & O'Callaghan, F. J. K. (2017). Epileptic spasms — 175 years on: Trying to teach an old dog new tricks. *Seizure*, 44, 81–86.
17. Trevathan E, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M. The descriptive epidemiology of infantile spasms among Atlanta children. *Epilepsia* 1999;40(06):748–751
18. Jia JL, Chen S, Sivarajah V, Stephens D, Cortez MA. Latitudinal differences on the global epidemiology of infantile spasms: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13(01):216
19. Cowan LD, Hudson LS. The epidemiology and natural history of infantile spasms. *J Child Neurol* 1991;6(04):355–364
20. Riikonen R. Epidemiological data of West syndrome in Finland. *Brain Dev* 2001;23(07):539–541
21. Grinspan, Z. M., Mytinger, J. R., Baumer, F. M., Ciliberto, M. A., Cohen, B. H., Dlugos, D. J., Harini, C., Hussain, S. A., Joshi, S. M., Keator, C. G., Knupp, K. G., McGoldrick, P. E., Nickels, K. C., Park, J. T., Pasupuleti, A., Patel, A. D., Shahid, A. M., Shellhaas, R. A., Shrey, D. W., ... Pearl, P. L. (2020). Management of Infantile Spasms During the COVID-19 Pandemic. *Journal of Child Neurology*, 35(12), 828–834
22. Progress in Epileptic Spasms and West syndrome, F. Guzzetta, B.D. Bernardina, R. Guerrini 2007

23. Bourel-Ponchel, E., Mahmoudzadeh, M., Delignières, A., Berquin, P., & Wallois, F. (2017). Non-invasive, multimodal analysis of cortical activity, blood volume and neurovascular coupling in infantile spasms using EEG-fNIRS monitoring. *NeuroImage: Clinical*, *15*(May), 359–366
24. David W. McCandless, *Epilepsy: animal and human correlations*, DOI 10 1007/978-1-4614-0361-6\_19, © Springer Science+Business Media, LLC 2012
25. Thorndike, E. L. (1948). On methods of memorizing poems and vocabularies. *Journal of Educational Psychology*, *39*(8), 488–490.
26. Michaud, J. L., Lachance, M., Hamdan, F. F., Carmant, L., Lortie, A., Diadori, P., Major, P., Meijer, I. A., Lemyre, E., Cossette, P., Mefford, H. C., Rouleau, G. A., & Rossignol, E. (2014). The genetic landscape of infantile spasms. *Human Molecular Genetics*, *23*(18), 4846–4858.
27. Paciorkowski, A. R., Thio, L. L., & Dobyns, W. B. (2011). Genetic and biologic classification of infantile spasms. *Pediatric Neurology*, *45*(6), 355–367.
28. Wirrell EC, Shellhaas RA, Joshi C, et al. How should children with West syndrome be efficiently and accurately investigated? Results from the National Infantile Spasms Consortium. *Epilepsia* 2015; 56:617
29. Shields, W. D. (2006). Infantile Spasms: Little Seizures, BIG Consequences. *Epilepsy Currents*, *6*(3), 63–69.
30. Fois, A. (2010). Infantile spasms: Review of the literature and personal experience. *Italian Journal of Pediatrics*, *36*(15), 1–10.
31. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. M. Bureau, P. Genton, C. Dravet, A. Delgado-Escueta, C.A. Tassinari, P.Thomas, P. Wolf - 5th UK ed. edition September 2012
32. Mytinger, J. R., Vidaurre, J., Moore-Clingenpeel, M., Stanek, J. R., & Albert, D. V. F. (2021). A reliable interictal EEG grading scale for children with infantile spasms – The 2021 BASED score. *Epilepsy Research*, *173*, 106631
33. Caraballo, R. H., Reyes, G., Falsaperla, R., Ramos, B., Ruiz, A. C., Fernandez, C. A., Peretti, G., & Beltran, L. (2016). Epileptic spasms in clusters with focal EEG paroxysms: A study of 12 patients. *Seizure*, *35*, 88–92
34. *Atlas of Pediatric EEG*, Pramote Laoprasert et al. Copyright © 2011 by The McGraw-Hill Companies, Inc.

35. Go, C., Mackay, M., Weiss, S. K., Stephens, F. D., Adams-Webber, T., Ashwal, M. S., & Snead Iii, O. C. (2012). 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*, *78*, 1974–1980.
36. Tibussek, D., Klepper, J., Korinthenberg, R., Kurlemann, G., Rating, D., Wohlrab, G., ... Schmitt, B. (2016). Treatment of Infantile Spasms: Report of the Interdisciplinary Guideline Committee Coordinated by the German-Speaking Society for Neuropediatrics. *Neuropediatrics*, *47*(3), 139–150.
37. Knupp, K. G., Coryell, J., Nickels, K. C., Ryan, N., Leister, E., Loddenkemper, T., Wirrell, E. (2016). Response to treatment in a prospective national infantile spasms cohort. *Annals of Neurology*, *79*(3), 475–484.
38. Yeh, H. R., Kim, M. J., Ko, T. S., Yum, M. S., & You, S. J. (2017). Short-Term Outcome of Intravenous Methylprednisolone Pulse Therapy in Patients With Infantile Spasms. *Pediatric Neurology*, *71*, 50–55.
39. O'Callaghan, F. J. K., Edwards, S. W., Alber, F. D., Hancock, E., Johnson, A. L., Kennedy, C. R., Osborne, J. P. (2017). Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *The Lancet Neurology*, *16*(1), 33.
40. Hahn, Park, Kang, Lee, Kim, Kim, & Chang (2019). Optimized Treatment for Infantile Spasms: Vigabatrin versus Prednisolone versus Combination Therapy. *Journal of Clinical Medicine*, *8*(10), 1591.
41. Königsteiner-Arbeitskreis-für-Epileptologie. Standardtherapien der, Epilepsien im Kindes- und Jugendalter. II. West-Syndrom (BNS- Krämpfe, infantile spasms). *Epilepsie-Blätter*. 1991;4:20–1.
42. Riikonen, R. (2019). Is adrenocorticotrophic hormone (ACTH) therapy loaded with severe side effects? Do not use synthetic ACTH at the same dosages as “natural” ACTH. *Epilepsia*, *60*(7), 1482.
43. Ipsen. (2015). Product Monograph Therapeutic Product Monograph. *Toxicology*, 1–17.
44. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Glaze DG. High-dose, long-duration versus low-dose, short-duration corticotropin therapy for infantile spasms. *J Pediatr* 1994; 124:803.
45. Yanagaki S, Oguni H, Hayashi K, et al. A comparative study of high-dose and low-dose ACTH therapy for West syndrome. *Brain Dev* 1999; 21:461

46. Hamano S, Yamashita S, Tanaka M, et al. Therapeutic efficacy and adverse effects of adrenocorticotrophic hormone therapy in west syndrome: differences in dosage of adrenocorticotrophic hormone, onset of age, and cause. *J Pediatr* 2006; 148:485.
47. Oguni H, Yanagaki S, Hayashi K, et al. Extremely low-dose ACTH step-up protocol for West syndrome: maximum therapeutic effect with minimal side effects. *Brain Dev* 2006; 28:8.
48. Ito M, Aiba H, Hashimoto K, et al. Low-dose ACTH therapy for West syndrome: initial effects and long-term outcome. *Neurology* 2002; 58:110
49. Lerman P, Kivity S. The efficacy of corticotropin in primary infantile spasms. *J Pediatr* 1982; 101:294.
50. Singer WD, Rabe EF, Haller JS. The effect of ACTH therapy upon infantile spasms. *J Pediatr* 1980; 96:485
51. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P, Zion TE. Double-blind study of ACTH vs prednisone therapy in infantile spasms. *J Pediatr* 1983; 103:641.
52. Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. *Epilepsia* 2010; 51:2175
53. Lombroso CT. A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. *Epilepsia* 1983;24: 135–158.
54. Kossoff EH, Hartman AL, Rubenstein JE, Vining EP. High-dose oral prednisolone for infantile spasms: an effective and less expensive alternative to ACTH. *Epilepsy Behav* 2009; 14:674.
55. Mytinger JR, Quigg M, Taft WC, et al. Outcomes in treatment of infantile spasms with pulse methylprednisolone. *J Child Neurol* 2010; 25:948.
56. Kluger G, Haberlandt E, Kurlemann G, et al. First European long-term experience with the orphan drug rufinamide in childhood-onset refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* 2010; 17:546.
57. Gonzalez-Giraldo E, Stafstrom CE, Stanfield AC, Kossoff EH. Treating Infantile Spasms with High-Dose Oral Corticosteroids: A Retrospective Review of 87 Children. *Pediatr Neurol* 2018; 87:30.
58. Baram TZ, Mitchell WG, Tournay A, et al. High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective, randomized, blinded study. *Pediatrics* 1996; 97:375.
59. Wanigasinghe J, Arambepola C, Sri Ranganathan S, et al. 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. *Pediatr Neurol* 2014; 51:24.
60. Hussain SA, Kwong G, Millichap JJ, et al. Hypsarrhythmia assessment exhibits poor interrater reliability: a threat to clinical trial validity. *Epilepsia* 2015; 56:77.
  61. Wanigasinghe J, Arambepola C, Sri Ranganathan S, et al. Randomized, Single-Blind, Parallel Clinical Trial on Efficacy of Oral Prednisolone Versus Intramuscular Corticotropin on Immediate and Continued Spasm Control in West Syndrome. *Pediatr Neurol* 2015; 53:193
  62. Snead OC 3rd, Benton JW, Myers GJ. ACTH and prednisone in childhood seizure disorders. *Neurology* 1983; 33:966.
  63. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:1773.
  64. Haberlandt E, Weger C, Sigl SB, et al. Adrenocorticotrophic hormone versus pulsatile dexamethasone in the treatment of infantile epilepsy syndromes. *Pediatr Neurol* 2010; 42:21.
  65. Lux, A. L., Edwards, S. W., Hancock, E., Johnson, A. L., Kennedy, C. R., Newton, R. W., Osborne, J. P. (2005). 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*, 4(11), 712–717.
  66. Schwarz, M. D., Li, M., Tsao, J., Zhou, R., Wu, Y. W., Sankar, R., Hussain, S. A. (2016). A lack of clinically apparent vision loss among patients treated with vigabatrin with infantile spasms: The UCLA experience. *Epilepsy and Behavior*, 57, 29–33.
  67. Kotagal, P. (2015). Limiting retinal toxicity of vigabatrin in children with infantile spasms. *Epilepsy Currents*, 15(6), 327–329.
  68. Hong AM, Turner Z, Hamdy RF, Kossoff EH. Infantile spasms treated with the ketogenic diet: prospective single-center experience in 104 consecutive infants. *Epilepsia* 2010;51(08):1403–1407.
  69. Glauser TA, Clark PO, Strawsburg R. A pilot study of topiramate in the treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 1998;39(12):1324–1328.
  70. Zou LP, Lin Q, Qin J, Cai FC, Liu ZS, Mix E; Topiramate Study Group. Evaluation of open-label topiramate as primary or adjunctive therapy in infantile spasms. *Clin Neuropharmacol* 2008;31(02): 86–92.

71. Weber A, Cole JW, Mytinger JR. Infantile spasms respond poorly to topiramate. *Pediatr Neurol* 2015;53(02):130–134.
72. Angappan D, Sahu JK, Malhi P, Singhi P. Safety, tolerability, and effectiveness of oral zonisamide therapy in comparison with intramuscular adrenocorticotrophic hormone therapy in infants with West syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* 2019;23(01):136–142.
73. Gümüş H, Kumandaş S, Per H. Levetiracetam monotherapy in newly diagnosed cryptogenic West syndrome. *Pediatr Neurol* 2007; 37(05):350–353 62.
74. Mikati MA, El Banna D, Sinno D, Mroueh S. Response of infantile spasms to levetiracetam. *Neurology* 2008;70(07):574–575.
75. Auvichayapat N, Tassniyom S, Treerotrphon S, Auvichayapat P. Treatment of infantile spasms with sodium valproate followed by benzodiazepines. *J Med Assoc Thai* 2007;90(09):1809–1814.
76. Hardy, S., Haisley, L., Manning, C., & Fein, D. (2015). Can Screening with the Ages and Stages Questionnaire Detect Autism? *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 36(7), 536–543.
77. Riikonen, R. (2001). Long-term outcome of patients with West syndrome. *Brain and Development*, 23(7), 683–687.
78. Syndrome, W. (2007). *Infantile Spasms*. 59(November), 317–318.
79. Partikian, A., & Mitchell, W. G. (2010). Neurodevelopmental and epilepsy outcomes in a north American cohort of patients with infantile spasms. *Journal of Child Neurology*, 25(4), 423–428.
80. Oh, S. H., Lee, E. H., Joung, M. H., Yum, M. S., & Ko, T. S. (2010). Long-term outcomes of infantile spasms. *Korean Journal of Pediatrics*, 53(1), 80–84.
81. Riikonen, R. S. (2010). *European Journal of Paediatric Neurology*, 14(1), 13–18.
82. Appleton RE. West syndrome: long-term prognosis and social aspects. *Brain Dev* 2001; 23:688.
83. Riikonen R. Infantile Spasms: Outcome in Clinical Studies. *Pediatr Neurol* 2020; 108:54–64.
84. Glaze, D. G., Hrachovy, R. A., Frost, J. D., Kellaway, P., & Zion, T. E. (1988). Prospective study of outcome of infants with infantile spasms treated during controlled studies of ACTH and prednisone. *The Journal of Pediatrics*, 112(3), 389–396.
85. Glaze DG, Zion TE. Infantile spasms. *Curr Probl Pediatr* 1985; 15:1.
86. Harini C, Nagarajan E, Bergin AM, et al. Mortality in infantile spasms: A hospital-based study. *Epilepsia* 2020; 61:702.

87. Lacy JR, Penry JK. Infantile spasms, Raven Press, New York 1976.
88. Jeavons PM, Bower BD, Dimitrakoudi M. Long-term prognosis of 150 cases of "West syndrome". *Epilepsia* 1973; 14:153.
89. JEA VONS PM, BOWER BD. The natural history of infantile spasms. *Arch Dis Child* 1961; 36:17.
90. GIBBS EL, FLEMING MM, GIBBS FA. Diagnosis and prognosis of hypsarhythmia and infantile spasms. *Pediatrics* 1954; 13:66.
91. Hrachovy RA, Glaze DG, Frost JD Jr. A retrospective study of spontaneous remission and long-term outcome in patients with infantile spasms. *Epilepsia* 1991; 32:212.
92. Oguni, H., & Sugai, K. (2010). Current problems of treatment for infantile spasms. *No To Hattatsu*, 42(2), 144–146.
93. Jonathan Y. Bitton, Béatrice Desnous, Hannelore C. Sauerwein, Mary Connolly, Shelly K. Weiss, Elizabeth J. Donner, Sharon Whiting, Ismail S. Mohamed, Elaine C. Wirrell, Gabriel M. Ronen, Anne Lortie Cognitive outcome in children with infantile spasms using a standardized treatment protocol. A five-year longitudinal study. vol 89, p73-80, July 01, 2021
94. Yuskaitis CJ, Ruzhnikov MRZ, Howell KB, et al. Infantile Spasms of Unknown Cause: Predictors of Outcome and Genotype-Phenotype Correlation. *Pediatr Neurol* 2018; 87:48.
95. Jones, K., Go, C., Boyd, J., Ochi, A., McCoy, B., Puka, K., & Snead, O. C. (2015). Vigabatrin as first-line treatment for infantile spasms not related to tuberous sclerosis complex. *Pediatric Neurology*, 53(2), 141–145.
96. Albers, C. A., & Grieve, A. J. (2007). Test Review: Bayley, N. (2006). Bayley Scales of Infant and Toddler Development— Third Edition. San Antonio, TX: Harcourt Assessment. *Journal of Psychoeducational Assessment*, 25(2), 180–190.
97. Tapp, S., Anderson, T., & Visootsak, J. (2015). *and Infantile Spasms*. 13(2), 74–77.
98. Long-term, Prospective Study Evaluating Clinical and Molecular Biomarkers of Epileptogenesis in a Genetic Model of Epilepsy–Tuberous Sclerosis Complex; NCT02098759
99. Federico Vigevano, Maria Roberta Cilio, Adrenocorticotrophic Hormone and Corticosteroids – ch.32; Shorvon S. Perucca E. Engel J. Jr. *The Treatment of Epilepsy, third edition*. Wiley online library 2009: 411-419.
100. Hussain, S. A. (2018). Treatment of infantile spasms. *Epilepsia Open*, 3(6), 143–154.



101. Güveli, B. T., Çokar, Ö., Dörtcan, N., Benbir, G., Demirbilek, V., & Dervent, A. (2015). Long-term outcomes in patients with West syndrome: An outpatient clinical study. *Seizure, 25*, 68–71.
102. Karvelas, G., Lortie, A., Scantlebury, M. H., Duy, P. T., Cossette, P., & Carmant, L. (2009). A retrospective study on aetiology based outcome of infantile spasms. *Seizure, 18*(3), 197–201.
103. Hamano, S. I., Tanaka, M., Mochizuki, M., Sugiyama, N., & Eto, Y. (2003). Long-term follow-up study of West syndrome: Differences of outcome among symptomatic etiologies. *Journal of Pediatrics, 143*(2), 231–235.
104. Alison M.Muir, Candace T.Myers, Nancy T.Nguyen, Julia Saykally, Dana Craiu, Peter De Jonghe, *et al.* Genetic heterogeneity of infantile spasms. *Epilepsy Research*, Volume 156, 2019: 106181, ISSN 0920-1211.
105. Primec, Z. R., Stare, J., & Neubauer, D. (2006). The risk of lower mental outcome in infantile spasms increases after three weeks of hypsarrhythmia duration. *Epilepsia, 47*(12), 2202–2205.
106. Riikonen, R. (2017). Combination therapy for treatment of infantile spasms. *The Lancet Neurology, 16*(1), 19.
107. Dressler, A., Benninger, F., Trimmel-Schwahofer, P., Gröppel, G., Porsche, B., Abraham, K., *et al.* (2019). Efficacy and tolerability of the ketogenic diet versus high-dose adrenocorticotrophic hormone for infantile spasms: A single-center parallel-cohort randomized controlled trial. *Epilepsia, 60*(3), 441–451.
108. R. Riikonen (1996). Long-Term Outcome of West Syndrome: A Study of Adults with a History of Infantile Spasms. *Epilepsia*, Volume 37, Issue 4, 367-372
109. Eisermann MM, DeLa Raillere A, Dellatolas G, Tozzi E, Nabbout R, Dulac O, Chiron C. (2003) Infantile spasms in Down syndrome – effects of delayed anticonvulsant treatment. *Epilepsy Res 55*:21–27.
110. Jeavons PM, Bower BD, Dimitrakoudi M. Long-term prognosis of 150 cases of “West syndrome”. *Epilepsia 1973*;14:153–64.
111. 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 adrenocorticotrophic hormone. *Epilepsia 2004*; 45: 255–262.

112. Nikolić, D. M., Milovanović, I. D., Medjo, B. P., Atanasković, M., Ivanovski, P. I., & Nikolić, A. V. (2018). Prognostic value of EEG in west syndrome. *Vojnosanitetski Pregled*, 75(9), 935–939.
113. Riikonen R. (1982) A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. *Neuropediatrics* 13:14–23.
114. Duan, H., Peng, J., Kessi, M., & Yin, F. (2018). De Novo KCNQ2 Mutation in One Case of Epilepsy of Infancy With Migrating Focal Seizures That Evolved to Infantile Spasms. *Child Neurology Open*, 5, 2329048X1876773.
115. Spagnoli, C, Salerno, GG, Iodice, A, Frattini, D, Pisani, F, Fusco, C. KCNQ2 encephalopathy: a case due to a de novo deletion. *Brain Dev.* 2018;40(1):65–68.
116. Duan, H., Peng, J., Kessi, M., & Yin, F. (2018). De Novo KCNQ2 Mutation in One Case of Epilepsy of Infancy With Migrating Focal Seizures That Evolved to Infantile Spasms. *Child Neurology Open*, 5, 2329048X1876773.
117. Lamsal, R., Dutton, D. J., & Zwicker, J. D. (2018). Using the ages and stages questionnaire in the general population as a measure for identifying children not at risk of a neurodevelopmental disorder. *BMC Pediatrics*, 18(1), 1–9.
118. აუტიზმის მოდიფიცირებული, განახლებული კითხვარი ადრეული ასაკის ბავშვებისთვის შემდგომი შეფასების სქემა / კითხვართ (m-chat-r/f). (2009). 1–27.
119. Rachna Sehgal, Sheffali Gulati, Savita Sapra, Manjari Tripathi, Madhulika Kabra, Ravinder Mohan Pandey (2014). Neurodevelopmental and epilepsy outcome in children aged one to five years with infantile spasms—A North Indian cohort. *Epilepsy Res.* 2014 Mar;108(3):526-34
120. Christopher J. Yuskaitis, Maura R.Z. Ruzhnikov, Katherine B. Howell, I. Elaine Allen, Kush Kapur, Dennis J. Dlugos, Ingrid E. Scheffer, *et al* (2018). Infantile Spasms of Unknown Cause: Predictors of Outcome and Genotype-Phenotype Correlation. *Pediatr Neurol.* 2018 Oct;87:48-56.
121. Finbar J K O'Callaghan, Stuart W Edwards, Fabienne Dietrich Alber, Mario Cortina Borja, Eleanor Hancock<sup>5</sup>, *et al* (2018). The International Collaborative Infantile Spasms Study (ICISS) comparing hormonal therapies and vigabatrin versus hormonal therapies alone in the

- treatment of infantile spasms: Developmental and epilepsy outcome at 18 months. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018 Oct;2(10):715-725.
122. De Marchi, L. R., Seraphim, E. A., Corso, J. T., Naves, P. V. F., De Carvalho, K. C., Ramirez, M. D. H., Ferrari-Marinho, T., Guaranha, M., & Yacubian, E. M. T. (2015). Epileptic spasms without hypsarrhythmia in infancy and childhood: Tonic spasms as a seizure type. *Epileptic Disorders*, 17(2), 188–193.
123. Kramer, U., Sue, W.C., Mikati, M.A., 1997. Hypsarrhythmia: frequency of variant patterns and correlation with etiology and outcome. *Neurology* 48, 197–203.
124. O’Callaghan, F. J. K., Lux, A. L., Darke, K., Edwards, S. W., Hancock, E., Johnson, A. L., Kennedy, C. R., Newton, R. W., Verity, C. M., & Osborne, J. P. (2011). The effect of lead time to treatment and of age of onset on developmental outcome at 4 years in infantile spasms: Evidence from the United Kingdom Infantile Spasms Study. *Epilepsia*, 52(7), 1359–1364.
125. De Ridder, J., Lavanga, M., Verhelle, B., Vervisch, J., Lemmens, K., Kotulska, K., Moavero, R., Curatolo, P., Weschke, B., Riney, K., Feucht, M., Krsek, P., Nabbout, R., Jansen, A. C., Wojdan, K., Domanska-Pakieła, D., Kaczorowska-Frontczak, M., Hertzberg, C., Ferrier, C. H., ... Lagae, L. (2020). Prediction of Neurodevelopment in Infants With Tuberous Sclerosis Complex Using Early EEG Characteristics. *Frontiers in Neurology*, 11(October).
126. Koo B, Hwang PA, Logan WJ. Infantile spasms: outcome and prognostic factors of cryptogenic and symptomatic groups. *Neurology* 1993;43:2322-7

დანართი

ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების დღიური

I თვე	*	კლასტერის რიცხვი	სპაზმების რიცხვი
დღე 1			
დღე 2			
დღე 3			
დღე 4			
დღე 5			
დღე 6			
დღე 7			
დღე 8			
დღე 9			
დღე 10			
დღე 11			
დღე 12			
დღე 13			
დღე 14			
დღე 15			
დღე 16			
დღე 17			
დღე 18			
დღე 19			
დღე 20			
დღე 21			
დღე 22			
დღე 23			
დღე 24			
დღე 25			
დღე 26			
დღე 27			
დღე 28			
დღე 29			
დღე 30			
დღე 31			

ვიდეო-ეგ კვლევაში ჩართვის I წელი

ვიდეო-ეგ კვლევაში ჩართვის II წელი

ვიდეო-ეგ კვლევაში ჩართვის III წელი

პაგ. №	ეგ-პატერნი	EPISTOP გავრცელება	EPISTOP სიმძიმე	ფონური აქტივობა	ეგ-პატერნი	EPISTOP გავრცელება	EPISTOP სიმძიმე	ფონური აქტივობა	ეგ-პატერნი	EPISTOP გავრცელება	EPISTOP სიმძიმე	ფონური აქტივობა
1	ჰიპს.	გენერალიზებული/ჰიპს	ჰიპს.	ეპილეფტიფორმული	ნორმა	ეპი. აქტივობის გარეშე	ეპი. აქტივობის გარეშე	ეპილეფტიფორმული	სხვა ცვლილებები	ერთი ჰემისფეროს ერთი წელი	იეგ < 50%	ეპილეფტიფორმული
2	ჰიპს.	გენერალიზებული/ჰიპს	ჰიპს.	ეპილეფტიფორმული	ნორმა	ეპი. აქტივობის გარეშე	ეპი. აქტივობის გარეშე	ნორმა	ნორმა	ეპი. აქტივობის გარეშე	ეპი. აქტივობის გარეშე	ნორმა
3	ჰიპს.	გენერალიზებული/ჰიპს	ჰიპს.	ეპილეფტიფორმული	მონაცემი არ არის							
4	მოდვიფიცირებული ჰიპს.	მულტიფოკალური	იეგ > 50%	ეპილეფტიფორმული	გარდაიცვალა							
5	ჰიპს.	გენერალიზებული/ჰიპს	ჰიპს.	ეპილეფტიფორმული	ნორმა	ეპი. აქტივობის გარეშე	ეპი. აქტივობის გარეშე	ნორმა	ნორმა	ეპი. აქტივობის გარეშე	ეპი. აქტივობის გარეშე	ნორმა
6	ჰიპს.	გენერალიზებული/ჰიპს	ჰიპს.	ეპილეფტიფორმული	სხვა ცვლილებები	ერთი ჰემისფეროს ერთი წელი	იეგ < 50%	ეპილეფტიფორმული	ჰიპს.	გენერალიზებული/ჰიპს.	ჰიპს.	ეპილეფტიფორმული
7	მოდვიფიცირებული ჰიპს.	მულტიფოკალური	იეგ > 50%	ეპილეფტიფორმული	სხვა ცვლილებები	ერთი ჰემისფეროს ერთი წელი	იეგ < 50%	ეპილეფტიფორმული	სხვა ცვლილებები	ერთი ჰემისფეროს ერთი წელი	იეგ < 50%	ეპილეფტიფორმული
8	მოდვიფიცირებული ჰიპს.	მულტიფოკალური	იეგ > 50%	ეპილეფტიფორმული	ნორმა	ეპი. აქტივობის გარეშე	ეპი. აქტივობის გარეშე	ნორმა	-	-	-	-
9	ჰიპს.	გენერალიზებული/ჰიპს	ჰიპს.	ეპილეფტიფორმული	სხვა ცვლილებები	ერთი ჰემისფეროს ერთი წელი	იეგ < 50%	ეპილეფტიფორმული	სხვა ცვლილებები	ერთი ჰემისფეროს ერთი წელი	იეგ < 50%	ეპილეფტიფორმული
10	სხვა ცვლილებები	მულტიფოკალური	იეგ < 50%	ეპილეფტიფორმული	ნორმა	ეპი. აქტივობის გარეშე	ეპი. აქტივობის გარეშე	-	-	-	-	-
11				ეპილეფტი	სხვა	ერთზე მეტი						







**ცხრილი 8.** კვლევაში ჩართული ოცდათერთმეტი პაციენტის ეეგ მონაცემი შეფასების პირველ, მეორე და მესამე წლებში.

ეეგ მონაცემი პირველი სვეტი დაყოფილია სამ ჯგუფად: 1. ჰიპს. - ჰიპსარიტმია; 2. მოდიფიცირებული ჰიპს. - მოდიფიცირებული ჰიპსარიტმია; 3. სხვა ცვლილებები.

მეორე სვეტი წარმოდგენილია EPISTOP ეპილექსიურ აქტივობის გავრცელების მიხედვით. გამოიყო ხუთი ჯგუფი: 1. გენერალიზებული/ჰიპს. - გენერალიზებული ეპილექსიური აქტივობა ჰიპსარიტმიის სახით; 2. მულტიფოკალური - თავის ტვინის ორი ან მეტი არე სხვადასხვა ჰემისფეროში; 3. ერთი ჰემისფეროს ერთი წილი - ეპილექსიური აქტივობა მხოლოდ ერთი ჰემისფეროს ერთ წილში; 4. ერთზე მეტი წილი - ეპილექსიური აქტივობა ერთი ჰემისფეროს ერთზე მეტ წილებში; 5. ეპი. აქტივობის გარეშე - ეპილექსიური აქტივობა ჩანაწერში არ ფიქსირდება.

მესამე სვეტი მოიცავს EPISTOP (2014) ეპილექსიურ აქტივობის სიმძიმის მიხედვით. გამოიყო ოთხი ჯგუფი: 1. ჰიპს. - ჩანაწერში ფიქსირდება ჰიპსარიტმია; 2. იეგ > 50% - ინტერიქტული ეპილექსიური განტვირთვები ჩანაწერის > 50%-ში; 3. იეგ < 50% ინტერიქტული ეპილექსიური განტვირთვები ნანახია ჩანაწერის < 50%-ში; 4. ეპილექსიური აქტივობის გარეშე.

მეოთხე სვეტში მოცემულია ელექტროენცეფალოგრაფიული ჩანაწერის ოთხი ჯგუფი ფონური აქტივობის მიხედვით: 1. ნორმა; 2. ეპილექტიფორმული; 3. სწრაფია აქტივობა; 4. ნელი აქტივობა.

				ASQ სამი სფეროს ქულები პირველ შეფასებაზე				ASQ სამი სფეროს ქულები ბოლო შეფასებაზე				
პაციენტთა რიცხვი	სქესი	სპაზმების დაწყების ასაკი (თვეები)	განვითარების შეფერხება სპაზმებამდე	კომუნიკაცია	პრობლემის გადაჭრა	პერსონალურ-ემოციური	განვითარება პირველ შეფასებაზე	კომუნიკაცია	პრობლემის გადაჭრა	პერსონალურ-ემოციური	განვითარება ბოლო შეფასებაზე	M CHAT
1	მ	4	არა	50	20	20	ჩამორჩენა	60	60	60	ნორმა	ნორმა
2	მ	4	არა	35	45	30	ჩამორჩენა	55	60	50	ნორმა	ნორმა
3	მ	6	არა	60	60	60	ნორმა	60	60	60	ნორმა	ნორმა
4	მ	7	დიახ	40	10	20	მძიმე შეფერხება	10	0	0	მძიმე შეფერხება	რისკი
5	მ	6	არ არის მონაცემი	40	10	10	ჩამორჩენა	10	5	0	მძიმე შეფერხება	რისკი
6	მ	4	არა	50	55	55	ნორმა	55	30	30	ნორმა	ნორმა
7	მ	6	დიახ	20	0	5	მძიმე შეფერხება	10	5	5	მძიმე შეფერხება	რისკი
8	მდ	3	არა	35	25	0	ჩამორჩენა	5	0	5	მძიმე შეფერხება	რისკი
9	მ	12	არა	30	0	0	ჩამორჩენა	40	50	50	მოსაზღვრე	ნორმა
10	მდ	5	არა	60	60	60	ნორმა	45	45	50	მოსაზღვრე	ნორმა
11	მდ	14	დიახ	0	0	0	მძიმე შეფერხება	55	55	45	მოსაზღვრე	ნორმა
12	მდ	8	არა	25	10	5	მძიმე შეფერხება	0	0	0	მძიმე შეფერხება	ნორმა
13	მდ	7	დიახ	45	0	5	მძიმე შეფერხება	5	0	0	მძიმე შეფერხება	რისკი
14	მ	4	არა	25	30	10	ჩამორჩენა	5	0	0	მძიმე შეფერხება	რისკი
15	მდ	7	დიახ	30	0	0	მძიმე შეფერხება	0	0	0	მძიმე შეფერხება	რისკი
16	მ	6	დიახ	20	30	45	ჩამორჩენა	40	45	40	მოსაზღვრე	ნორმა
17	მდ	5	არა	55	30	50	ნორმა	0	0	0	მძიმე შეფერხება	რისკი
18	მდ	2	დიახ	25	0	5	ჩამორჩენა	0	0	0	მძიმე შეფერხება	განვითარების გლობალური შეფერხება*
19	მ	6	არა	20	10	10	ჩამორჩენა	10	10	10	მძიმე შეფერხება	რისკი
20	მ	10	არა	20	10	30	ნორმა	55	60	60	ნორმა	ნორმა
21	მ	6	არა	45	50	45	ნორმა	15	25	25	მოსაზღვრე	ნორმა
22	მ	3	არა	55	50	50	ნორმა	60	60	60	ნორმა	ნორმა
23	მდ	8	არ არის მონაცემი	30	5	25	ჩამორჩენა	60	55	50	ნორმა	ნორმა

24	მდ	8	არა	5	0	10	მძიმე შეფერხებ ა	0	0	0	მძიმე შეფერხება	რისკი
25	მდ	7	დიახ	20	15	10	მძიმე შეფერხებ ა	0	0	0	მძიმე შეფერხება	რისკი

**ცხრილი 14.** თითოეული პაციენტის განვითარების ქულები პირველ და ბოლო შეფასებაზე (n=25)

\* - M CHAT ჩატარება ვერ მოხერხდა ერთ პაციენტში განვითარების გლობალური შეფერხების გამო

აბრევიატურა: მ – მამრობითი; მდ – მდედრობითი; M CHAT აუტიზმის სკრინინგ-კითხვარი

### პაციენტის მშობლის/მეურვის წერილობითი ინფორმირებული თანხმობა

მე, უმაღლესი სამედიცინო უნივერსიტეტ აიეტის დოქტორანტი, ანა კვერნაძე, ვატარებ სამეცნიერო-კლინიკურ კვლევას ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმების სინდრომით დიაგნოსტირებულ პაციენტთა პოპულაციაში, რაც გულისხმობს ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმების სინდრომით დიაგნოსტირებული პაციენტების მონაცემების შეგროვებას და მათ სტატისტიკურ ანალიზს.

ეპილექსიური სინდრომების საერთაშორისო კლასიფიკაციით ვესტის სინდრომი მიეკუთვნება ჩვილობის ეპილექსიურ ენცეფალოპათიას (*ILAE Task Force 2010*). მიუხედავად მრავალი კვლევისა თუ განხილვისა, დღესდღეობით ამ სინდრომის შესახებ მაინც რჩება ბევრი გაურკვეველი და შეუსწავლელი საკითხი. საქართველოში ეს სინდრომი პრაქტიკულად შეუსწავლელია.

კვლევის მიზანია შეისწავლოს ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმების სინდრომით დაავადებულ პაციენტთა გულყრების ტიპების, სიხშირის, ელექტროფიზიოლოგიური პატერნების, ეტიოლოგიისა და ჰორმონოთერაპიის დროული დაწყების გავლენა მის შორეულ გამოსავალზე, ანტიეპილექსიური მედიკამენტების ეფექტურობის შეფასება, ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმების სინდრომის მქონე პაციენტების ნეიროგანვითარებისა და შორეული გამოსავლის შეფასება დაავადების მანიფესტაციიდან 1 და 2 წლის შემდეგ, აუტიზმის ადრეული პრედიქტორების გამოვლენა. მიღებულ შედეგებს ექნება მნიშვნელოვანი პრაქტიკული ღირებულება ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმების სინდრომის მკურნალობის მართვის და ნეიროგანვითარების შორეული გამოსავლის შესაფასებლად.

კვლევა აღწერს უკვე ჩატარებულ პარაკლინიკურ მონაცემებს და მკურნალი ექიმის მიერ დანიშნულ მკურნალობის სქემას.

კვლევაში მონაწილე პაციენტის მონაცემები/ინფორმაცია (რაც მიღებულია წერილობით, ზეპირი, ელექტრონული ან/და სხვა ფორმით), მათ შორის ჯანმრთელობის მდგომარეობის შესახებ, რომელიც შეგროვებულ/დამუშავებულ იქნება წინამდებარე კვლევის ფარგლებში, წარმოადგენს კონფიდენციალურ ინფორმაციას, მონაცემთა/ინფორმაციის შენახვა განხორციელდება მხოლოდ იმ ვადით, რომელიც აუცილებელია მონაცემთა სტატისტიკური დამუშავებისთვის. კვლევის შედეგების გამოქვეყნების შემთხვევაში, შეუძლებელი იქნება პაციენტის იდენტიფიცირება, კვლევის ფარგლებში პაციენტის მონაცემების დამუშავებისას დაცული იქნება საქართველოს კანონმდებლობით გათვალისწინებული შესაბამისი მოთხოვნები.

თუ თქვენ თანახმა ხართ, ჩაერთოთ კვლევაში, მოგვცეთ უფლება გამოვიყენოთ თქვენი შვილის პარაკლინიკური, ნეიროგანვითარებითი და მკურნალობის სქემის მონაცემები და პაციენტი განმეორებით შევაფასოთ დაავადების მანიფესტაციიდან 1 და 2 წლის შემდგომი, ნეიროფსიქოლოგიური ტესტირებით და ელექტროენცეფალოგრაფიული კვლევებით, გთხოვთ თანხმობა ხელმოწერით დაადასტუროთ.

მივიღე ინფორმაცია სადოქტორო თემის შესახებ: „ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმების ნეიროგანვითარებითი გამოსავლის პრედიქტორები“.

- ❖ ინფორმირებული ვარ, რომ კვლევის მიზანია პაციენტის მონაცემების შეგროვება და მათი სტატისტიკური ანალიზი, რაც მნიშვნელოვანი პრაქტიკული ღირებულებისაა ინფანტილური ეპილექსიური სპაზმების სინდრომის მკურნალობის მართვისა და ნეიროგანვითარების შორეული გამოსავლის შესაფასებლად.
- ❖ ინფორმირებული ვარ, რომ ზემოაღნიშნულ კვლევაში მონაწილეობა არის ნებაყოფლობითი და უფასოა.
- ❖ თანახმა ვარ, კვლევაში გამოყენებულ იქნას პაციენტის შემდეგი მონაცემები:
  - ზოგადი ნევროლოგიური სტატუსი;
  - ოჯახური ანამნეზი;
  - ხანგრძლივი ძილისა და ღვიძლის ვიდეო-ელექტროენცეფალოგრამა;
  - ბირთვულ-მაგნიტურ რეზონანსული კვლევა;
  - განვითარებითი და ფსიქოლოგიური ტესტირების შედეგები (ასაკისა და ეტაპების კითხვარი, ჩვილისა და ადრეული ბავშვობის ბეილის განვითარების ტესტი, აუტიზმის სკრინინგ ტესტი - M CHAT);
  - შევავსო გულყრების დღიური;
  - ჩაუტარდეს ზემოთ აღნიშნული ნეიროფსიქოლოგიური ტესტირება და ელექტროენცეფალოგრაფიული კვლევა კლინიკაში ყოფნის დროს და განმეორებითი ვიზიტისას 1 და 2 წლის შემდეგ;
  - საჭიროების შემთხვევაში ჩატარდეს გენეტიკური კვლევა, რაც გულისხმობს მშობლების და ბავშვის სისხლის ტრანსპორტირებას დიდ ბრიტანეთში და გენეტიკური მასალის უფასო შესწავლას
  - უფლებას ვაძლევ უმაღლესი სამედიცინო უნივერსიტეტის აიეტის დოქტორანტს, ანა კვერნაძეს, გამოიყენოს პაციენტის მონაცემები ზემოთ აღნიშნულ კვლევაში.
  - ინფორმირებული ვარ, რომ პაციენტის მონაცემები გამოყენებული/დამუშავებული იქნება მხოლოდ ზემოაღნიშნული კვლევის ფარგლებში (ვესტის სინდრომის ევოლუცია და შორეული გამოსავლის პრედიქტორები საქართველოში), რაც გამორიცხავს პაციენტის

იდენტიფიცირების შესაძლებლობას. ამასთან, ინფორმაცია არის კონფიდენციალური და არ მოხდება მისი გამჟღავნება მესამე პირისთვის

- ვადასტურებ, რომ მკვლევარის მიერ სრულად და ამომწურავად მივიღე ინფორმაცია კვლევის თაობაზე და მივიღე სრული პასუხი კვლევისა და გამოყენებული ტერმინების/სპეციფიკური სიტყვების თაობაზე. გაცნობიერებული მაქვს კვლევის მიზნები და კვლევაში მონაწილეობის თაობაზე გამოთქმული თანხმობა ნებაყოფლობითია.
- ვადასტურებ, რომ ვარ პაციენტის წარმომადგენელი და მაქვს სრული უფლება-მოსილება წინამდებარე დოკუმენტზე (ინფორმირებული თანხმობა) ხელმოწერის.

პაციენტის ინიციალები: \_\_\_\_\_

პირადი ნომერი: \_\_\_\_\_

პაციენტის მშობელი/მეურვე:

სახელი და გვარი: \_\_\_\_\_

პირადი ნომერი: \_\_\_\_\_

ხელმოწერა: \_\_\_\_\_

თარიღი ----- 20 წ.