

**А.Н. Заваденко, М.Г. Дегтярева, Н.Н. Заваденко,
М.И. Медведев**

Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова, Москва

Неонатальные судороги: особенности клинической диагностики

Ключевые слова: новорожденные, неонатальные судороги, эпилепсия.

Контактная информация: Заваденко Александра Николаевна.

Тел.: 8 495-612-7881

© Коллектив авторов, 2013

Неонатальные судороги (НС) – возрастзависимые приступы, развивающиеся в первые 28 дней жизни у доношенных новорожденных и до 44-й недели гестации у детей, рожденных раньше срока [1–4]. Значительная частота судорог у новорожденных и детей раннего возраста обусловлена морфо-функциональными особенностями головного мозга, которые определяют высокую степень судорожной реактивности. В то же время не все судороги являются проявлением такого заболевания, как эпилепсия. Но судороги у новорожденных – самые первые и важные проявления церебральной дисфункции [3].

По данным зарубежных исследований, частота встречаемости НС составляет 1,1–8,6 на 1000 новорожденных [5–8]. Наиболее частое время дебюта НС – первая неделя жизни (80%). У преждевременно родившихся детей риск развития НС выше по сравнению с доношенными, он повышается при снижении гестационного возраста и массы тела ребенка при рождении [6, 9, 10]. Среди доношенных детей частота НС – от 0,7 до 2,7 на 1000 живых новорожденных, среди недоношенных – от 57,5 до 132 [11, 12].

Комиссия по классификации и терминологии Международной противосудорожной лиги в настоящее время пересматривает подходы, терминологию и принципы классификации эпилептических приступов, эпилепсий и эпилептических синдромов [13]. НС отнесены к зависимым от возраста судорожным состояниям, при этом их не выделяют в отдель-

ную группу эпилептических синдромов, а классифицируют в соответствии с общими принципами для детей разных возрастных групп.

Этиология судорог периода новорожденности. В большинстве случаев (более 90%) НС относят к «симптоматическим», подчеркивая их непосредственную взаимосвязь с этиологическими факторами. Наиболее частые причины развития симптоматических судорог у новорожденных: гипоксически-ишемические поражения ЦНС (40–48%), инфекционные поражения ЦНС (5,5–10,3%), включая бактериальные менингиты (*E. coli*, стрептококки группы В, листерии) и вирусные энцефалиты (вирус простого герпеса, энтеровирусы), а также метаболические нарушения, в частности, гипогликемия (3–7,5%), гипокальциемия (2,3–9,0%), гипомagnesемия, гипер-/гипонатриемия, пиридоксиновая зависимость [14]. Среди других причин – внутрисерепные кровоизлияния (субдуральные и субарахноидальные) травматического генеза у доношенных детей и внутрижелудочковые и паренхиматозные кровоизлияния гипоксического генеза у недоношенных новорожденных (до 10%), инсульты (до 6%), врожденные аномалии развития ЦНС (до 4%). Редкие причины: токсико-метаболические расстройства (билирубиновая энцефалопатия, лекарственная токсичность, синдром отмены), наследственные заболевания, включая наследственные нарушения обмена веществ, хромосомные, нейрокожные синдромы, болезни клеточных органелл (митохондриальные, пероксисомные) [4, 11, 15].

A.N. ZAVADENKO, M.G. DEGTYAREVA, N.N. ZAVADENKO, M.I. MEDVEDEV

Neonatal convulsions: clinical diagnostics

Key words: neonatal convulsions, neurological pathology, epilepsy.

Таким образом, НС могут быть проявлением различных поражений головного мозга у новорожденных. Немаловажное значение для определения их причины имеет время возникновения первого приступа [15]. НС, развивающиеся в первые 24 часа жизни, и особенно в первые 12 часов, обычно связаны с гипоксически-ишемической энцефалопатией. Следующие по частоте причины – сепсис, менингит и субарахноидальное кровоизлияние, за ними следуют внутриутробная инфекция и родовая травма. Относительно редко в качестве причин выступают прямые эффекты лекарственных препаратов, внутрижелудочковое кровоизлияние у доношенных новорожденных и пиридоксиновая зависимость.

На протяжении периода от 24 до 72 часов после рождения судороги чаще всего обуславливаются внутрижелудочковыми кровоизлияниями у недоношенных новорожденных, субарахноидальным кровоизлиянием у крупных доношенных новорожденных, а также сепсисом и менингитом во всех гестационных группах. Фокальные клонические судороги у новорожденных, родившихся в срок, обычно вызваны инфарктом мозга, внутримозговым кровоизлиянием или венозным тромбозом. Церебральные дисгенезии могут быть причиной приступов в этот период и продолжают оставаться важной причиной эпилептических приступов в раннем детском возрасте в целом. Все остальные состояния относятся к числу редких. У новорожденных с аномалиями обмена веществ до начала судорог обычно развивается летаргия.

Спустя 72 часа после рождения особое внимание следует уделять диагностике врожденных расстройств метаболизма, особенно аминокацидурий, поскольку начинается кормление белками и глюкозой. С этой целью применяются скрининговые тесты на врожденные нарушения обмена веществ. Заражение вирусом простого герпеса происходит во время родов, но не манифестирует до второй половины первой недели жизни [15].

Семиотика и патофизиологические механизмы НС.

Как и другие судорожные приступы, НС характеризуются пароксизмальностью, стереотипностью, тенденцией к повторению. Одновременно НС обладают клиническими особенностями, отличающими их от эпилептических приступов у детей более старших возрастных групп.

Судорожные приступы у новорожденных, особенно родившихся недоношенными, характеризуются незавершенностью и не всегда легко отличимы от нормальной активности. Приступы, исходящие из глубоких структур мозга, остаются неразвернутыми из-за отсутствия миелинизированных путей, по которым может распространяться эпилептическая активность. По той же причине не происходит перехода эпилептической активности из очага в одном полушарии за пределы соседних кортикальных зон и вторичной двусторонней

генерализации [1–4, 15]. По этой причине НС могут иметь фрагментарный и неорганизованный характер с необычными паттернами распространения, когда разные конечности вовлекаются одновременно, но асинхронно. Это обусловлено особенностями механизмов эпилептогенеза в незрелом мозге.

Высокая подверженность приступам незрелого мозга новорожденных может быть связана с преобладанием возбуждающей нейротрансмиссии, задержкой становления ингибирования, деполаризующими/возбуждающими эффектами ГАМК, ионным дисбалансом, разрывом межклеточных связей, незавершенным синаптогенезом и миелинизацией [16].

Дополнительное отличие НС от эпилептических приступов у детей более старших возрастных групп связано с существенной ролью неэпилептических механизмов в развитии судорог, то есть развитие НС может быть связано как с механизмами эпилептогенеза, так и с другими патофизиологическими факторами. Эти факторы обычно обозначают как «феномен высвобождения стволовых структур», вызванный их растормаживанием в результате поражения коры, и «реакции двигательных автоматизмов».

Судороги новорожденных отличаются по своей семиологии от приступов, возникающих в другие возрастные периоды. Наиболее часто они имеют атипичный, фрагментарный характер (стертый, abortивный, «минимальный»), что ведет к гиподиагностике, особенно у недоношенных детей [3, 4]. Их бывает сложно отличить от физиологической двигательной активности в интериктальном периоде или двигательных феноменов неэпилептической природы. Для неонатального периода не характерно развитие генерализованных тонико-клонических приступов, а также постиктальных нарушений, которые отмечают у детей более старшего возраста [1, 17].

Современные классификации НС строятся на основании комплексной оценки их клинических проявлений, патофизиологических механизмов, взаимосвязи между манифестацией приступа и наличием изменений на ЭЭГ [1, 4]. В клинической практике широко применяется классификация НС, предложенная *J.J. Volpe* [3]. В ней выделены 5 основных клинических типов судорог: атипичные приступы (50% случаев), клонические (25%), миоклонические (20%), тонические (5%) и непароксизмальные двигательные стереотипы. Сочетание различных типов приступов у детей с НС наблюдается в одной четверти случаев [17].

Е.М. Mizrahi [4] выделяет следующие клинические формы неонатальных приступов: фокальные клонические, фокальные тонические, генерализованные тонические, миоклонические, спазмы и моторные автоматизмы (атипичные судороги). Одновременно по механизмам развития выделяются НС эпилептического и неэпилептического характера. К клиническим ти-

пам приступов эпилептической природы относят спазмы, фокальные клонические, фокальные тонические и в ряде случаев миоклонические судороги. Приступы предположительно неэпилептического генеза включают генерализованные тонические, частично – миоклонические, а также моторные автоматизмы [4]. Современные принципы классификации НС обобщены в *таблице*.

Дифференциальный диагноз

Эпилептические синдромы с дебютом в неонатальном периоде. Симптоматические НС следует дифференцировать с неонатальными эпилептическими синдромами. В предложениях Комиссии по классификации и терминологии Международной противозепилептической лиги [13] определены три электро-клинических эпилептических синдрома пе-

риода новорожденности, характеризующиеся регламентированным возрастом дебюта, особенностями течения и прогноза: доброкачественная семейная неонатальная эпилепсия, ранняя миоклоническая энцефалопатия, синдром Отахара (ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия с супрессивно-взрывными изменениями на ЭЭГ) [13]. Прогноз в отношении первой формы благоприятный, а два последних заболевания относят к эпилептическим энцефалопатиям неонатального и младенческого возраста с крайне неблагоприятными исходами.

В зарубежной литературе часто встречаются описания доброкачественных несемейных неонатальных судорог, а среди эпилептических энцефалопатий неонатального и младенческого возраста все чаще упоминается как вновь выделяемая еще одна самостоятельная форма – злокачественные мигрирую-

Таблица Классификация НС по клиническим проявлениям и патофизиологическим механизмам (по Е.М. Mizrahi [4] с дополнениями)			
Классификация	Клиническая характеристика	Патофизиологическая основа	Встречаемость
Фокальные клонические	Повторные, ритмичные сокращения мышечных групп конечностей, лица и туловища: <ul style="list-style-type: none"> ● могут быть фокальными или мультифокальными; ● могут вовлекать синхронно или асинхронно мышечные группы на одной стороне тела; ● могут вовлекать обе стороны одновременно, но асинхронно; ● не могут тормозиться сопротивлением или изменением положения 	Эпилептическая	Преимущественно у доношенных
Фокальные тонические	Длительное напряжение (позотоническая установка) одной из конечностей: <ul style="list-style-type: none"> ● длительное асимметричное напряжение туловища; ● длительная девиация глазных яблок; ● не могут провоцироваться стимуляцией и тормозиться сопротивлением 	Эпилептическая	Преимущественно у недоношенных
Генерализованные тонические	Длительное симметричное напряжение (позотоническая установка) конечностей, туловища и шеи: <ul style="list-style-type: none"> ● могут быть сгибательными, разгибательными, смешанными; ● могут провоцироваться или усиливаться при стимуляции; ● могут тормозиться сопротивлением или изменением положения 	Предположительно неэпилептическая	Преимущественно у недоношенных
Миоклонические	Случайные, единичные, быстрые сокращения мышечных групп конечностей, лица или туловища: <ul style="list-style-type: none"> ● обычно не повторяются; если повторяются, то не сразу; ● могут быть генерализованными, фокальными, фрагментарными; ● могут провоцироваться стимуляцией 	Может быть эпилептической неэпилептической	Редко, у доношенных и недоношенных
Спазмы	Могут быть сгибательными, разгибательными, смешанными: <ul style="list-style-type: none"> ● могут протекать сериями; ● не могут провоцироваться стимуляцией и тормозиться сопротивлением 	Эпилептическая	Редко, у доношенных и недоношенных
Моторные автоматизмы (атипичные НС) Глазные	Движения глазных яблок случайного, блуждающего характера или нистагм (отличные от тонического поворота глазных яблок): <ul style="list-style-type: none"> ● могут провоцироваться или усиливаться тактильной стимуляцией 	Предположительно неэпилептическая	Преимущественно у недоношенных
Орощечно-языковые	Сосание, жевание, высовывание языка: <ul style="list-style-type: none"> ● могут провоцироваться или усиливаться стимуляцией 	Предположительно неэпилептическая	Преимущественно у недоношенных
Поступательные движения	Гребущие или плавательные движения: <ul style="list-style-type: none"> ● движения ног по типу педалирования, езды на велосипеде; ● могут провоцироваться или усиливаться стимуляцией; ● могут тормозиться сопротивлением или изменением положения 	Предположительно неэпилептическая	Преимущественно у недоношенных

щие парциальные приступы младенчества (синдром Коппола–Дюлака) [18, 19].

Доброкачественные несемейные неонатальные судороги, или так называемые «судороги пятого дня», впервые были описаны в 1977 году [20]. Предполагается, что на их долю может приходиться до 5% от всех случаев судорог у доношенных новорожденных [21]. Дебют приступов обычно происходит в период с 1-го по 7-й день жизни, но в 90% случаев – на 4–6-й день. Продолжительность периода повторения судорог не превышает 24–48 часов, редко – нескольких суток, затем они прекращаются. Судороги обычно короткие (1–3 мин), но в редких случаях они становятся продолжительными и могут перейти в эпилептический статус. В большинстве случаев они носят характер фокальных клонических, иногда – фокальных тонических; состояние младенца между приступами остается нормальным. В клинической картине преобладают унилатеральные клонические судороги лицевой мускулатуры с вовлечением руки и ноги, с мигрирующей сторонностью от приступа к приступу. Встречаются приступы апноэ, реже – генерализованные судорожные приступы. В активный период заболевания могут наблюдаться мышечная гипотония, вялость и сонливость, но обычно при осмотре изменений не обнаруживают.

Семейный анамнез обычно отрицателен, риск развития эпилепсии в дальнейшем отсутствует [22, 23]. Этиология не установлена. Предполагается роль дефицита цинка, ротавирусной инфекции, мутаций калиевых каналов нейрональной мембраны KCNQ2, однако окончательного подтверждения эти механизмы не получили [23]. Примерно у 60% пациентов на ЭЭГ в межприступном периоде обнаруживаются паттерн «альтернирующая тета-активность» (*theta pointu alternant*) [24]. Он проявляется периодической билатерально-асинхронной ареактивной тета-активностью, иррегулярно перемежающейся острыми волнами. Данный паттерн регистрируется как в период бодрствования, так и во сне. Критерий исключения – наличие на ЭЭГ паттерна «вспышка–подавление». По окончании активного периода заболевания и самопроизвольного купирования судорог паттерн «альтернирующая тета-активность» может сохраняться в течение нескольких дней, что нередко коррелирует с периодом сонливости и мышечной гипотонии после завершения статусоподобного течения судорог [25]. Во время приступа на ЭЭГ выявляется пик-волновая или ритмичная медленноволновая активность; она может быть унилатеральной в дебюте приступа с последующим быстрым диффузным распространением. При наличии фокальных клонических приступов необходимо проводить дифференциальную диагностику с симптоматическими судорогами. Диагностика осуществляется методом исключения; назначение

терапии антиконвульсантами – спорный вопрос.

Доброкачественная семейная неонатальная эпилепсия – редкое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования и неполной пенетрантностью. Дебют приступов в 80% случаев приходится на первую неделю жизни (2–3-и сутки) на фоне относительного благополучия. Клинически они проявляются генерализованными мультифокальными или фокальными клоническими, атипичными судорогами, короткими периодами апноэ, редко – тоническими приступами. Период персистирования приступов – от 3–5 дней до нескольких недель [25]. Во время приступа регистрируются изменения, аналогичные таковым при несемейных доброкачественных НС. В межприступном периоде нарушения на ЭЭГ, как правило, отсутствуют, реже отмечается паттерн «альтернирующая тета-активность».

Определены два генетических локуса, кодирующих вольтаж-зависимые калиевые каналы: KCNQ2 на хромосоме 20q (или EBN1-20q13.2) и KCNQ3 на хромосоме 8q (или EBN2-8q24) [18]. Общепринятых подходов к лечению нет, существует рекомендация по назначению фенобарбитала в течение 3 месяцев с целью контроля приступов [26].

Прогноз в отношении доброкачественных несемейных НС и доброкачественной семейной неонатальной эпилепсии считается благоприятным. Однако при изучении отдаленных исходов было установлено развитие эпилепсии в 11% случаев в форме редких изолированных генерализованных приступов с дебютом в детском или подростковом возрасте [25].

Дифференцировать симптоматические НС следует с младенческими эпилептическими энцефалопатиями, клинический дебют которых может иметь сходство с НС: синдромом Отахара, ранней (неонатальной) миоклонической энцефалопатией, злокачественными мигрирующими парциальными приступами младенчества (синдром Коппола–Дюлака). Они могут начинаться с судорог, которые отмечаются вскоре после рождения, обычно в первые 10 дней жизни. В отличие от симптоматических НС младенческие эпилептические энцефалопатии характеризуются выраженными неврологическими нарушениями и отставанием в психомоторном развитии, значительными изменениями на ЭЭГ и при нейровизуализации, резистентностью к терапии и неблагоприятным прогнозом.

Синдром Отахара (ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия с супрессивно-взрывными изменениями на ЭЭГ) полиэтиологичен, в большинстве случаев отмечается пренатальное поражение. Структурные изменения часто асимметричны и отмечаются в 85% случаев [27]. Дебют в возрасте до 3 мес, чаще – на 1-м мес жизни. Основной тип приступов – тонические спазмы продолжительностью до 10 секунд, обычно возникают в виде серий (до 10–40

спазмов в серии), как в период бодрствования, так и во сне. Общее количество спазмов в сутки достигает 100–400. Могут наблюдаться короткие парциальные приступы, в основном – гемиконвульсивные. По мнению S. Ohtahara [27], при данном синдроме миоклонических приступов быть не должно, а если они имеются, то, вероятнее всего, это манифестация ранней миоклонической энцефалопатии.

Главный ЭЭГ-признак – «супрессивно-взрывной» паттерн («вспышка-угнетение»), регистрирующийся как во время бодрствования, так и во сне. К 6 мес данный паттерн обычно сменяется модифицированными вариантами гипсаритмии, но в ряде случаев, особенно при грубых структурных дефектах, может персистировать достаточно долго. Для синдрома Отахара характерны резистентность к терапии и неблагоприятный прогноз. Отмечено большое количество летальных исходов в младенческом возрасте. У выживших больных наблюдается трансформация в инфантильные спазмы.

Ранняя (неонатальная) миоклоническая энцефалопатия – редкий возрастзависимый эпилептический синдром без установленных специфических этиологических факторов. Определенную роль могут играть врожденные нарушения метаболизма: некетогенная гиперглицинемия, пропионовая ацидурия, D-глициновая ацидемия, метилмалоновая ацидемия, болезнь Менкеса [1, 2]. Дебют – в первые месяцы жизни ребенка (до 3 мес). Основной тип приступов – миоклонические, преимущественно возникающие в виде фрагментарного эпилептического миоклонуса. Возможно появление генерализованного миоклонуса, коротких частых, серийных приступов, тонических спазмов. Характерно статусное течение приступов с самого начала заболевания. В неврологическом статусе, как и при синдроме Отахара, отмечается выраженная задержка или отсутствие психомоторного развития. При этом методы нейровизуализации обычно не выявляют структурных церебральных дефектов, имеются лишь признаки нарастающей корковой атрофии.

На ЭЭГ выявляют паттерн «вспышка–подавление» (с периодами угнетения до 4–12 сек), особенно выраженный при записи во время сна. Через 3–4 мес от начала заболевания возможно замещение данного паттерна модифицированной гипсаритмией или мультирегиональными спайками. В абсолютном большинстве случаев наблюдается резистентность приступов к терапии. Заболевание имеет неблагоприятный прогноз, большинство пациентов погибает в возрасте до 2 лет.

Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества (ЗМПМ), или синдром Коппола–Дюлака, – редкая возрастзависимая эпилептическая энцефалопатия младенческого возраста, которая характерна дебютом до 6 мес жизни, множественными, практически непрерывными электро-

энцефалографическими и электроклиническими мигрирующими мультифокальными приступными паттернами с вовлечением различных независимых отделов обеих гемисфер, задержкой психомоторного развития, резистентностью к антиэпилептическим препаратам и тяжелым прогнозом [28].

Эта эпилептическая энцефалопатия младенчества идентифицирована недавно, в мировой литературе описано около 100 случаев ЗМПМ. А.А. Холин [19] провел обследование 19 младенцев с клинико-электроэнцефалографическими характеристиками ЗМПМ (10 мальчиков и 9 девочек). Семейный анамнез по эпилепсии у всех пациентов не был отягощен. В 11 (57,9%) случаях ЗМПМ отмечен симптоматический характер эпилепсии, остальные случаи расценены как криптогенные. В структуре этиологических факторов церебральные дисгенезии обнаружены только у 2 (10,5%) из 19 пациентов – девочек с лиссэнцефалией-пахигирией и полимикрогирией. В 6 (31,6%) случаях отмечено тяжелое перинатальное гипоксическо-ишемическое поражение ЦНС; у 2 (10,5%) детей – смешанное гипоксическо-ишемическое и инфекционное поражение ЦНС за счет микст-инфекций (цитомегаловирус, уреоплазма, хламидии).

Возраст дебюта приступов варьировал от первых суток постнатальной жизни до 6 мес жизни. Эпилептические приступы характеризовались очень высокой частотой и выраженным полиморфизмом: у каждого пациента зафиксировано не менее пяти типов эпилептических приступов. Обязательными типами приступов были тонические спазмы, версивные и офтальмо-тонические приступы. Наиболее частым приступом дебюта были тонические спазмы (31,6%), приступы апноэ с цианозом (21,1%), тонические версивные приступы (15,7%), миоклонические приступы (15,7%). В развернутой картине заболевания ЗМПМ практически были особой формой младенческого эпилептического статуса в виде мигрирующего мультифокального эпилептического статуса [19].

Дифференциальный диагноз НС и незпилептических состояний периода новорожденности. Существует целый ряд состояний и заболеваний неонатального периода, которые следует дифференцировать с различными вариантами НС [29].

Особенно часто за судороги принимают *крупно-размашистый тремор (дрожание)*, в зарубежной литературе его обозначают «*jitteriness*» и часто связывают с гипервозбудимостью. Дрожание порой ошибочно принимают за клонические НС. Среди возможных причин могут быть гипокальциемия, гипогликемия, гипоксическо-ишемическая энцефалопатия; дети могут быть рождены от матерей, страдающих сахарным диабетом, полицитемией, синдромом отмены. В отличие от НС дрожание представляет собой избыточную реакцию на стимуляцию: прикосновение, шум и осо-

бенно движения провоцируют дрожание в одной или нескольких конечностях и нижней челюсти, характеризующееся низкой частотой и значительной амплитудой. Снижение стимуляции уменьшает дрожание. Тремор появляется при вызывании асимметричного и симметричного шейно-тонических рефлексов. При этих позициях он носит рефлекторный функциональный характер и рассматривается как реакция красных ядер на вестибулярную нагрузку (так называемый «руб-ральный тремор»). При изменении положения ребенка, удерживании или пассивном сгибании конечностей рубральный тремор сразу прекращается в отличие от клонических и миоклонических НС. Дрожание дифференцируют с эпилептическими приступами с помощью ЭЭГ, по отсутствию движений глазных яблок и вегетативных симптомов (тахикардии, изменения дыхания).

Доброкачественные неонатальные миоклонии сна несколько чаще встречаются у недоношенных новорожденных. Патофизиологические механизмы полностью не выяснены, но могут быть связаны с переходящей незрелостью активирующей ретикулярной системы мозгового ствола. Они проявляются на первой неделе жизни, всегда во время сна, при быстром переходе от бодрствования к REM-сну или от REM-сна к более глубокому сну в виде повторных сгибательных движений в пальцах, лучезапястных и локтевых суставах. Эти движения никогда не характеризуются четкой фокальностью, не прекращаются при осторожном сдерживании и внезапно завершаются при пробуждении. При большей продолжительности они могут быть ошибочно приняты за фокальные клонические или миоклонические НС. Могут индуцироваться стимуляцией, ассоциированной с сосанием или потягиванием, но быстро исчезают при пробуждении. На ЭЭГ изменений не обнаруживают. В отличие от эпилептических приступов они происходят исключительно во время сна, не усиливаются под действием стимулов и не сопровождаются изменениями на ЭЭГ.

Неконвульсивное апноэ может наблюдаться изолированно у недоношенных новорожденных и в отличие от НС бывает связано с совершенно другими причинами. Обычно сопровождается брадикардией, в то время как при судорогах часто наблюдается тахикардия. У недоношенных новорожденных часто наблюдается нерегулярное дыхание с остановками на 3–6 сек, часто сменяющимися гиперпноэ продолжительностью 10–15 сек. Остановки дыхания не сопровождаются существенными изменениями сердечного ритма, артериального давления, температуры тела и цвета кожных покровов. Эти нарушения, которые называют периодическим дыханием, связаны с незрелостью регуляции дыхательного центра (у недоношенных новорожденных). Частота их встречаемости имеет прямую корреляцию со степенью недоношенности.

Возникновение апноэ у доношенного ребенка, который до этого находился в удовлетворительном состоянии, с высокой вероятностью свидетельствует о его эпилептической природе. Эпилептические апноэ относят к атипичным судорогам новорожденных. На эпилептическую природу апноэ указывают: резкое открывание глаз и фиксация взора, тоническая девиация глазных яблок, нистагм, миоклония глазных яблок и век, оперкулярные пароксизмы (высовывание языка, сосание, причмокивание). Кроме того, могут иметь место такие феномены, как потеря мышечного тонуса или генерализованное мышечное напряжение, характерные движения конечностей. Перед приступом может наблюдаться эпизод кратковременного тахипноэ, гиперемия или бледность кожных покровов. Отсутствие брадикардии в сочетании с длительным апноэ (более 60 сек) указывает на вероятность эпилептического приступа.

Среди *офтальмических неэпилептических феноменов* у новорожденных часто наблюдаются глазодвигательные расстройства: нистагм, фиксированный взор, девиация глазных яблок, различные виды косоглазия, симптомы Грефе и «заходящего солнца», опсоклонус. Большинство из них обычно не связано с эпилептической активностью: они не сопровождаются нарушением ритма дыхания, сердечной деятельности, изменением цвета кожных покровов и специфически двигательными реакциями (застывание, вздрагивание и др.). Один из примеров бессудорожных глазодвигательных нарушений – опсоклонус, в клинической практике его называют «феномен танцующих глаз». Это стремительное подергивание глазных яблок в разные стороны, усиливающееся при звуковом раздражении. Опсоклонус обычно наблюдается при неонатальных формах дегенеративных заболеваний ЦНС [1, 3]. Офтальмические судороги, напротив, спонтанны, произвольны, возникают в покое, могут сопровождаться приступами апноэ, вегетативными реакциями, специфическими двигательными проявлениями.

Другой двигательный феномен, который необходимо отличать от судорог, – *опистотонус* – продолжительное тоническое напряжение мышц-разгибателей шеи, туловища, конечностей, появляющееся при внутричерепной гипертензии, различных внутричерепных кровоизлияниях, раздражении мозговых оболочек. Это мышечное напряжение индуцируется внешними раздражителями. Косвенный отличительный признак – сила мышечного напряжения: ригидность при тонических судорогах выражена и не уменьшается в ответ на внешние воздействия, в то время как тоническое напряжение мышц несудорожного генеза уменьшается или усиливается при изменении положения ребенка (реакция вестибулярного аппарата).

Неонатальная гиперэксплексия – редкое доброкачественное пароксизмальное расстройство неонатального периода [3]. Это наследственное заболевание неэпилептического происхождения, проявляющееся высокой двигательной реактивностью, возникающей только на провокацию (даже незначительными раздражителями). Обычно в качестве реакции на раздражитель (чаще на слуховой, тактильный или световой) у новорожденного возникают лицевая гримаса, резкое тоническое напряжение мышц-разгибателей, переразгибание головы, застывание взора длительностью несколько секунд. Психомоторное развитие этих детей не страдает, в мозге не выявляется каких-либо структурных изменений, ЭЭГ соответствует возрастной норме. Причина заболевания – наследственно обусловленная высокая реактивность подкорковых образований (бугров четверохолмия) головного мозга новорожденного на любой сенсорный стимул [29].

Подходы к терапии судорог в неонатальном периоде.

Первыми этапами в лечении новорожденного с судорогами должны быть поддержание жизненно важных функций и определение возможных причин судорог [3, 15, 23]. При наличии метаболических нарушений (гипогликемии, гипокальциемии, гипомагниемии, гипо- или гипернатриемии) в первую очередь показано их устранение без применения противосудорожной терапии. Назначение антиконвульсантов при метаболических нарушениях не показано [23]. При повторных судорогах при условии коррекции метаболических расстройств используют антиконвульсанты для подавления продолжающейся судорожной активности.

Резистентные к базовой терапии НС купируют внутривенным введением антиконвульсантов кратковременного действия – производных бензодиазепинов: диазепам 0,1–0,2 мг/кг, лоразепам 0,05–0,1 мг/кг. Купирование резистентных судорог в ответ на эмпирическое введение 100 мг пиридоксина внутривенно с большой вероятностью свидетельствует о наличии у ребенка пиридоксин-зависимых судорог.

После купирования судорог проводится поддерживающая терапия фенобарбиталом 3–5 мг/кг/сут, в 2 приема, длительностью не более 2–3 нед. В случаях продолжающихся свыше 7 дней НС на фоне проводимого лечения и патологической активности на ЭЭГ судороги считаются эпилептическими, для их купирования рекомендуется индивидуальный подбор антиконвульсантов [14, 15, 23].

Прогноз и отдаленные исходы НС во многом определяются их этиологическими факторами. Показано, что среди факторов, определяющих неврологические исходы у детей с НС, ведущее место принадлежит этиологическому. При анализе ряда исследований *Е.М. Mizrahi и др.* [30] продемонстрировали, что благоприятные неврологические исходы отмечали с возрастающей частотой при следующей этиологии НС:

гипоксически-ишемические поражения головного мозга, инфекции, геморрагические поражения головного мозга, гипогликемия и гипокальциемия. Для прогноза исходов НС *J.J. Volpe* [3] подчеркивает значение таких факторов, как гестационный возраст и этиология. Летальность возрастает по мере увеличения степени недоношенности, а различная этиология взаимосвязана со степенью неврологического дефицита. *Н. Tekgul, et al.* [31] в качестве основных прогностических факторов выделяют этиологию НС и фоновый паттерн ЭЭГ – маркеры тяжести и распространенности поражения головного мозга.

По данным *J.H. Ellenberg, et al.* [32], у 20% выживших детей, перенесших НС, наблюдалось развитие эпилепсии за пределами неонатального периода. При этом две трети случаев возобновления судорог были отмечены в первые 6 мес жизни. *L. Da Silva, et al.* [33] сообщают о развитии эпилепсии у 22% детей с НС в первые 12 мес жизни с увеличением до 33,8% случаев на втором году. В популяции новорожденных с тяжелыми перинатальными поражениями ЦНС *R.R. Clancy* и *A. Legido* выявили трансформацию в эпилепсию у 56% пациентов с НС [34].

Многие дети с НС имеют риск неблагоприятных неврологических исходов. *P.J. Brunquell, et al.* [35] при катамнестическом наблюдении детей с НС в течение 3,5 лет выявили летальный исход у 30%, изменения в неврологическом статусе – у 59%, задержку психического развития – у 40%, детский церебральный паралич – у 43%, эпилепсию – у 21%. В исследовании по исходам НС *Н. Tekgul, et al.* [31] летальность составила 7%, неблагоприятные неврологические исходы – 28%.

Предполагается, что клинический тип судорог может влиять на прогноз, будучи отражением этиологии и степени выраженности сопутствующих нарушений функций ЦНС во время дебюта НС [30]. Фокальные клонические и фокальные тонические судороги ассоциированы с благоприятным исходом, так как чаще связаны с относительно ограниченным повреждением головного мозга и интактностью его функций. Генерализованные тонические установки и моторные автоматизмы связывают с неблагоприятным исходом, поскольку они часто сопровождают диффузные повреждения ЦНС.

ВЫВОДЫ

На протяжении жизни именно неонатальный период наиболее уязвим в отношении возникновения судорог. Приступы могут быть преходящими, кратковременными, однако отражают степень тяжести повреждения незрелого головного мозга. Риск неблагоприятных неврологических исходов у пациен-

тов с НС достаточно высок. Это диктует необходимость своевременной диагностики НС и определения их рациональной терапевтической тактики.

Литература

1. *Айкарди Ж., Бакс М., Гиллберг К.* Заболевания нервной системы у детей (Пер. с англ. под ред. А.А. Скоромца). – М.: Изд-во Панфилова, БИНОМ, 2013, 1036 с.
2. *Arzimanoglou A., Guerrini R., Aicardi J.* Neonatal seizures. In: *Arzimanoglou A., Guerrini R., Aicardi J.*, editors. *Aicardi's epilepsy in children*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: 188–209.
3. *Volpe J.J.* Neonatal seizures. In: *Volpe J.J.*, editor. *Neurology of the newborn*, 5th ed, Philadelphia: Elsevier; 2008. p. 203–4.
4. *Mizrahi E.M.* Neonatal seizures. In: *Pellock J.M., Bourgeois B.F., Dodson W.E.*, editors. *Pediatric Epilepsy diagnosis and therapy*. 3rd ed. New York: Demos; 2008. p. 229–40.
5. *Sheth R.D., Hobbs G.R., Mullett M.* Neonatal seizures: incidence, onset, and etiology by gestational age. *Obs J Perinatol* 1999; 19: 40–50.
6. *Saliba R.M., Fred A.J., Kim W.D., et al.* Incidence of neonatal seizures in Harris County, Texas, 1992–1994. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 763–9.
7. *Mosley M.* Neonatal seizures. *Pediatr Rev* 2010; 31: 127–8.
8. *Van Rooij L.G.M., van den Broek M.P.H., Rademaker C.M.A., de Vries L.S.* Clinical management of seizures in newborns. *Pediatr Drugs* 2013; 15: 9–18.
9. *Lanska M.J., Lanska D.J., Baumann R.J., et al.* A population-based study of neonatal seizures in Fayette County, Kentucky. *Neurol* 1995; 45: 724–32.
10. *Ronen G.M., Penney S., Andrews W.* The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population based study. *J Pediatr* 1999; 134: 71–5.
11. *Evans D., Levene M.* Neonatal seizures. *Archives of disease in childhood fetal and neonatal edition* 1998; 78: 70–5.
12. *Al-Zwaini E.J., Al-Ani M.M., Mengal A.H.* The epidemiology of clinical neonatal seizures in Ramadi city. *Neurosciences* 2007; 12: 170–2.
13. *Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J., Buchhalter J., Cross J.H., van Emde Boas W., 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 (4): 676–85.
14. *Agarwal R.K., Cross H., Elia M., Guerrini R., Hartmann H., Jovic N., et al.* Guidelines on neonatal seizures. Geneva: World Health Organization; 2011.
15. *Fenichel G.M.* Clinical pediatric neurology. A signs and symptoms approach. 7th ed. Saunders: Elsevier Inc.; 2013.
16. *Gyax M.J., Moshe S.L.* Brain maturation and epilepsy. В кн.: *Эпилепсия: фундаментальные, клинические и социальные аспекты* (Под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт). – М., АПКИ ППРО; 2013: 179–191.
17. *Panayiotopoulos C.P.* The Epilepsies. Seizures, syndromes and management. Oxfordshire (UK): Bladon Medical Publishing; 2005.
18. *Petelin Gadze Z.* Epilepsy in Children – clinical and social aspects. In: *TechInTech Publisher*; 2011.
19. *Холли А.А.* Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества, или синдром Коппола–Дюлака // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2013, т. 113, № 3, с.21–27.
20. *Dehan M., Quilleron O., Navelet Y., et al.* Les convulsions du 5e jour de vie: un nouveau syndrome? *Arch Fr Pediatr* 1977; 34: 730–42.
21. *Zupanc M.R.* Neonatal seizures. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51: 961–78.
22. *Dehan M., Gabilan J.C., Navelet Y., et al.* Fifth day fits. *Arch Dis Child* 1982; 57: 400–1.
23. *Al-Zwaini I.* Neonatal Seizures. In: *Petelin Gadze Z.*, editor. *Epilepsy in Children – clinical and social aspects*. Rijeka (Croatia): InTech Europe; 2011. p. 27–46.
24. *Hahn J.S., Olson D.M.* Etiology of neonatal seizures. *Neoreviews* 2004; 5: 327–35.
25. *Plouin P., Anderson V.E.* Benign familial and non-familial neonatal seizures. In: *Roger J., Bureau M., Dravet C., et al.*, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 4th ed. Montrouge (France): John Libbey & Co, 2005. p. 3–16.
26. *Marsh E., Cooper E.* Benign familial neonatal seizures. In: *Chapman K., Rho J.M.*, editors. *Pediatric epilepsy case studies from infancy and childhood through adolescence*. Taylor and Francis Group LLC; 2009. p. 65–9.
27. *Ohtahara S., Ohtsuka Y., Oka E.* Epileptic encephalopathies in early infancy. *Indian J Pediatr* 1997; 64: 603–12.
28. *Dulac O.* Malignant migrating partial seizures in infancy. In: *Roger J., Bureau M., Dravet Ch., Genton P., Tassinari C.A., Wolf P.*, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 4rd ed. John Libbey; 2005. p. 73–6.
29. *Медведев М.И.* Проблемы диагностики и терапии судорожных состояний в раннем детском возрасте и пути их решения // *Педиатрия*, 2012, т. 91, № 3, с. 149–158.
30. *Mizrahi E.M., Clancy R.R., Dunn J.K., et al.* Neurologic impairment, developmental delay and postnatal seizures 2 years after EEG-video documented seizures in near-term and term neonates: report of the clinical research centers for neonatal seizures. *Epilepsia* 2001; 42: 102–3.
31. *Tekgul H., Gauvreau K., Soul J., et al.* The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics* 2006; 117 (4): 1270–80.
32. *Ellenberg J.H., Hirtz D.G., Nelson K.B.* Age at onset of seizures in young children. *Ann Neurol* 1984; 15: 127–31.
33. *Da Silva L.F.G., Nunes M.L., Da Costa J.C.* Risk factors for developing epilepsy after neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2004; 30: 271–7.
34. *Clancy R.R., Legido A.* Postnatal epilepsy after EEG-confirmed neonatal seizures. *Epilepsia* 1991; 32: 69–76.
35. *Brunquell P.J., Glennon C.M., DiMario F.J. Jr., et al.* Prediction of outcome based on clinical seizure type in newborn infants. *J Pediatr* 2002; 140: 707–11.