

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Кафедра неонатологии и медицинской генетики

Кафедра детской неврологии

Кафедра детской анестезиологии и реаниматологии

## **СУДОРОГИ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ**

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО

2017

УДК 616.8-009.24-053.34/35(075.9)

ББК 56.12:57.33я 73

К 78

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия  
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования  
протокол № 2 от 24.01.2017г

**Авторы:**

*И.М. Крастелёва*, к.м.н., доцент кафедры неонатологии и медицинской генетики БелМАПО,

*Л.В. Шалькевич*, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой детской неврологии БелМАПО.

*Л.Л. Миронов*, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой детской анестезиологии и реаниматологии БелМАПО

**Рецензенты:**

кафедра детских болезней №1 БГМУ

М.Г. Девялтовская, к.м.н., заведующий лабораторией проблем детей и подростков ГУ «РНПЦ «Мать и дитя»

**Крастелёва И.М.**

К 78

Судороги в неонатальном периоде: учеб.-метод. пособие  
/И.М. Крастелёва [и др.] – Минск.: БелМАПО, 2017. - 25 с.  
ISBN 978-985-584-117-4

Приводятся современные сведения, касающиеся этиологии, патофизиологии, диагностики, особенностей клинических проявлений и лечения неонатальных судорог.

Пособие предназначено для врачей педиатров-неонатологов, анестезиологов-реаниматологов, а также для врачей-неврологов.

УДК 616.8-009.24-053.34/35(075.9)

ББК 56.12:57.33я 73

**ISBN 978-985-584-117-4**

© Крастелёва И.М., [и др.], 2017

© Оформление БелМАПО, 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ .....	4
ВВЕДЕНИЕ .....	5
ЭТИОЛОГИЯ СУДОРОГ ПЕРИОДА НОВОРОЖДЕННОСТИ.....	5
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НЕОНАТАЛЬНЫХ СУДОРОГ .....	6
КЛАССИФИКАЦИЯ НЕОНАТАЛЬНЫХ СУДОРОГ .....	7
ВОПРОСЫ, КОТОРЫЕ НЕОБХОДИМО РЕШИТЬ ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА СУДОРОГИ.....	9
ХАРАКТЕРИСТИКА НЕОНАТАЛЬНЫХ СУДОРОГ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ ЭТИОЛОГИИ.....	10
ЛИТЕРАТУРА .....	25

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

**ЦНС** – центральная нервная система

**ЭЭГ** – электроэнцефалография

**ТОРСН-синдром** – инфекции, специфичные для перинатального периода

**УЗИ** – ультразвуковое исследование

**КТ** – компьютерная томография

**ВУИ** – внутриутробные инфекции

**ПЦР** — полимеразная цепная реакция

**МРТ** – магнитно-резонансная томография

**ПЭТ** – позитронно-эмиссионная томография

**НБО** – наследственные болезни обмена

**ВЧК** – внутричерепное кровоизлияние

**ПТГ** – паратиреотропный гормон

**ОАК** – общий анализ крови

**КОС** – кислотно-основное состояние

**ЦСЖ** – цереброспинальная жидкость

**АЭП** – антиэпилептические препараты

## **ВВЕДЕНИЕ**

**Неонатальные судороги** – полиэтиологический клинический синдром, проявляющийся пароксизмально возникающими генерализованными или локальными стереотипными мышечными сокращениями, вегетативно-висцеральными нарушениями или имитацией безусловных двигательных автоматизмов, сопровождающихся специфическими изменениями ЭЭГ.

Неонатальные судороги (НС) относятся к основным типам пароксизмальных расстройств у новорожденных. Они являются значительной диагностической проблемой для врачей, т.к. не всегда легко отличимы от нормальной двигательной активности ребенка.

К неонатальным судорогам относятся судорожные приступы, возникающие в первые 4 недели жизни доношенного новорожденного, для преждевременно рожденных младенцев этот срок соответствует постконцептуальному возрасту в 44 недели (постконцептуальный возраст равен сумме гестационного срока при рождении и длительности постнатального периода)

Судорожный припадок представляет собой внезапное пароксизмальное расстройство функций центральной нервной системы (поведения, двигательной сферы, вегетативной регуляции), наступающее в результате аномальной гиперсинхронной «залповой» биоэлектрической активности. У новорожденных клиническая картина судорожных припадков и электроэнцефалографические изменения отличны от таковых у детей более старшего возраста, и не все пароксизмальные эпизоды, особенно на фоне гипоксически-ишемической энцефалопатии, сопровождаются характерными электроэнцефалографическими проявлениями [1].

## **ЭТИОЛОГИЯ СУДОРОВ ПЕРИОДА НОВОРОЖДЕННОСТИ**

В большинстве случаев НС относят к «симптоматическим», подчеркивая их непосредственную взаимосвязь с этиологическими факторами. Наиболее частые причины развития симптоматических судорог у новорожденных: гипоксически-ишемические поражения ЦНС, инфекционные поражения ЦНС, а также метаболические нарушения, в частности, гипогликемия, гипокальциемия, гипомагниемия, 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, инсульты, врожденные аномалии развития ЦНС. Редкие причины: токсико-метаболические расстройства (би-

лирубвиновая энцефалопатия, лекарственная токсичность, синдром отмены), наследственные заболевания, включая наследственные нарушения обмена веществ, хромосомные, нейрокожные синдромы, болезни клеточных оргanelл (митохондриальные, пероксисомные)

Частота неонатальных судорог колеблется, по данным различных авторов, от 0,7-3 до 10-15 на 1000 живорожденных детей [2]. Примерная частота клинически видимых судорог составляет 0,7-2,7 на 1000 новорожденных, 57,2-132 на 1000 новорожденных с массой менее 1500 г.

## **ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НЕОНАТАЛЬНЫХ СУДОРОВ**

Судорожные приступы и данные электроэнцефалографии у новорожденных отличаются от таковых у детей старшего возраста, что связано с нейрофизиологическими и нейроанатомическими особенностями развития, а именно с недостаточной глиальной пролиферацией, миграцией нейронов, недоразвитием аксональных и дендритных связей, неполной миелинизацией нервных волокон. Неонатальные судороги проявляются генерализованной реакцией незрелой нервной системы новорожденного на различные неврологические, соматические, эндокринные и метаболические расстройства. Кроме того, в отличие от судорог у детей старшего возраста, у новорожденных нередко регистрируются так называемые «скрытые» судороги, то есть судороги без клинических проявлений, которые диагностируются только электроэнцефалографически (L. Nirupama, 2000; M.S. Scher, 2002; G.V. Boylan, 2002).

### Клинические особенности НС:

- клиническая нехарактерность
- фрагментарность
- мимолетность течения отдельного приступа
- временные аспекты неонатальных приступ

Судороги у новорожденных обычно слабовыраженные, могут быть фрагментарными, трудноотличимыми от спонтанной двигательной активности. Для диагностики эпилептического генеза приступов имеет значение повторяемость стереотипных движений в течение дня, их серийность и возникновение без провоцирующих экзогенных воздействий. Точная диагностика НС требует использования ЭЭГ-мониторирования.

Доказано, что устойчивость головного мозга к повреждающему действию судорог у новорожденных высока на протяжении первой недели жизни, а затем снижается (O. Cataltepe, 1995). Установлена обратно пропорциональная зависимость между степенью зрелости новорожденных и частотой возникновения судорог. Для недоношенных детей (32–36 недель гестации)

частота неонатальных судорог составляет 1,6–8%, а для новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении (меньше 31 недели гестации) – около 20%. НС наблюдаются в 1,5–2 раза чаще у мальчиков [3,4].

## КЛАССИФИКАЦИЯ НЕОНАТАЛЬНЫХ СУДОРОГ

В клинической практике широко применяется классификация НС по виду припадка, предложенная J.J. Volpe [5]. В ней выделены 5 основных клинических типов судорог:

- атипичные приступы (50% случаев),
- клонические (25%),
- миоклонические (20%),
- тонические (5%),
- непароксизмальные двигательные стереотипы.

Сочетание различных типов приступов у детей с НС наблюдается в одной четверти случаев [6].

В зависимости от клинической картины выделяют четыре типа судорожных припадков:

- тонические,
- клонические,
- миоклонические,
- едва уловимые или субтильные, судороги в виде эквивалентов.

**Тонические судороги** в основном встречаются у недоношенных детей. Выделяют два типа тонических приступов:

1. Фокальные: устойчивые судороги конечностей, ассиметричные судороги туловища или шеи. Часто приступы связаны с электроэнцефалографическими изменениями.
2. Генерализованные: сопровождаются перерастяжением верхних и нижних конечностей (децеребрационная поза), могут протекать с тоническим сгибанием верхних конечностей с перерастяжением нижних конечностей. Электроэнцефалографические нарушения встречаются редко.

**Клонические судороги** появляются чаще у доношенных детей и обычно сопровождаются электроэнцефалографическими изменениями. Выделяют два типа клонических судорог:

1. Фокальные: хорошо локализованы, ритмичны, медленны, в подергивания вовлечено лицо, верхние и нижние конечности на одной стороне тела,

шея или туловище тоже унилатерально. Сознание во время или после судорог отсутствует.

2. Мультифокальные: части тела вовлекаются в судороги последовательно, асинхронно.

**Миоклонические** судороги наблюдаются как у доношенных, так и недоношенных детей. Выделяют три типа:

1. Фокальные припадки обычно вовлекают сгибатели мышц верхних конечностей и обычно не связаны с электроэнцефалографической судорожной активностью.
2. Мультифокальные судорожные припадки характеризуются асинхронным подергиванием нескольких частей тела и обычно не связаны с электроэнцефалографической судорожной активностью
3. Генерализованные припадки характеризуются двухсторонним сгибанием верхних и нижних конечностей. Они ассоциируются с судорожной активностью на ЭЭГ.

**Стертые судороги или эквиваленты** чаще встречаются у недоношенных новорожденных. Клинические проявления включают:

- жевательные движения,
- избыточное слюноотделение,
- изменение ритма дыхания (в том числе апноэ),
- мигание или подергивание век,
- ротаторный нистагм,
- громкое сосание, причмокивание,
- «плавающие», «гребущие» или «педалирующие» движения конечностей.

### **Классификация НС в зависимости от этиологического фактора:**

1. Симптоматические
2. Идиопатические:
  - доброкачественные идиопатические судороги (доброкачественные семейные НС и доброкачественные идиопатические НС)
  - злокачественные идиопатические НС (ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия (синдром Отахара), ранняя миоклонус-эпилепсия (синдром Айкарди), мигрирующая парциальная эпилепсия детей раннего возраста).



## ВОПРОСЫ, КОТОРЫЕ НЕОБХОДИМО РЕШИТЬ ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА СУДОРОГИ

### 1. Действительно ли это судороги?

Очень часто у новорожденных имеется феномен повышенной нервно-рефлекторной возбудимости или тремор, проявляющийся при сенсорной стимуляции, который принимают за судороги. При треморе двигательную активность новорожденных можно подавить, осторожно пытаясь ограничить движения ребенка, что невозможно при истинных приступах. При этом движения глаз всегда нормальные, конечности прекращают двигаться, если их удерживают, нет вегетативной симптоматики.

2. Есть ли указание на асфиксию в родах или наличие факторов риска сепсиса?

3. Какой уровень глюкозы крови?

4. Нет ли здесь внутричерепного кровоизлияния?

5. Какой возраст новорожденного?

**Возраст** новорожденного может оказаться ключом к разгадке причины судорог. Для определенного возраста новорожденного существуют определенные причины судорог. Так при рождении тяжелые тонические приступы могут вызвать анестетики, применяемые для проведения анестезии у матери. У ребенка первого дня жизни причинами пароксизмов могут быть гипоксически-ишемическая энцефалопатия на фоне перенесенной перинатальной гипоксии и асфиксии, проявляющаяся через 6-20 часов после рождения и утяжеляющаяся к 24-48 часам жизни, метаболические нарушения такие как гипогликемия, гипокальциемия, пиридоксиновая недостаточность. Судороги на фоне субарахноидального кровоизлияния часто возникают на 2-5 день жизни, чаще у недоношенных новорожденных.

Судороги, появившиеся на 2 - 3 день жизни — обычно метаболические, старше 3 дней жизни — обычно проявление инфекции или порока развития мозга (изолированного либо в комплексе с другими пороками).

6. Важным ключом к раскрытию этиологии является тщательно собранный анамнез и сопутствующий неонатальным конвульсиям клинический синдромокомплекс.

Семейная история конвульсий, относящихся к периоду новорожденности, свидетельствует о том, что младенец имеет генетический синдром. Некоторые из этих синдромов рассматриваются как доброкачественные и часто исчезают в пределах неонатального периода.

Детальная история беременности, поиск признаков, которые свидетельствуют о возможности TORCH-инфекции, эмбриональный дистресс, преэклампсия или материнская инфекция также могут облегчить этиологический поиск.

История родов не менее важна: тип родоразрешения и документированный травматический фактор. Оценка по шкале Апгар также предполагает этиологический фактор.

Послеродовая история не менее существенна: судороги у младенцев с беспрецедентной до рождения историей и родами, возможно, являются результатом постнатальных причин.

## **ХАРАКТЕРИСТИКА НЕОНАТАЛЬНЫХ СУДОРОГ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ ЭТИОЛОГИИ**

**НС, обусловленные токсическим действием анестетиков и медикаментозных средств.** Местные анестетики, используемые у рожениц при проведении перидуральной анестезии, парацервикальной блокады (лидокаином) или местно при эпизиотомии, могут проникать через плацентарный барьер. При этом клинические проявления напоминают состояния, обусловленные перенесенной асфиксией: брадикардия, гипотония, апноэ, нарушение рефлекторной деятельности, окулоцефалического рефлекса и зрачковых реакций, расширение зрачков. Судороги развиваются в первые 6 часов жизни и протекают в форме тонического генерализованного приступа. Нередко сочетаются с апноэ и легочной гиповентиляцией. В отличие от младенцев с ГИЭ у этих новорожденных состояние спонтанно улучшается спустя 24–48 ч. Терапия при такого рода судорожном синдроме направлена на элиминацию препарата методом форсированного диуреза. Применение антиконвульсантов в этом случае нецелесообразно.

Состояние церебральной возбудимости (тремор, гиперчувствительность к сенсорным раздражителям, возбудимость ребенка и двигательное беспокойство, уменьшение продолжительности сна, пронзительный крик, повышение мышечного тонуса, вегетативные расстройства), переходящее в судорожный припадок, может наблюдаться при так называемом **синдроме отмены или абстинентном синдроме** у новорожденного. Чаще всего эти нарушения фиксируются у детей матерей, принимавших наркотические и лекарственные препараты в период беременности. Как правило синдром развивается тем позже, чем меньше промежуток времени от последнего приема наркотика матерью до родов. К веществам, наиболее часто вызывающим пассивную зависимость у плода, относятся: наркотические анальгетики, алкоголь, барбитураты, трициклические антидепрессанты. Судороги сопровож-

даются приступами цианоза, арефлексией и могут продолжаться до 3–7 дней. На 4–6-е сутки присоединяются гастроинтестинальные расстройства (вялое сосание, срыгивание, рвота и диарея). В клинической картине отмечаются патологическая потеря массы тела или недостаточная ее прибавка, риноррея, слезотечение. При перинатальной героиновой депрессии противопоказаны антидоты наркотических анальгетиков, так как они провоцируют судороги. Лечебный эффект достигается при назначении фенобарбитала или диазепама (при гастроинтестинальных расстройствах).

**Пиридоксинзависимые НС** встречаются при низком уровне пиридоксина и его кофермента — пиридоксаль-5-фосфата в крови. Пиридоксин и его коферменты принимают участие в синтезе антиэпилептических субстратов и тормозных медиаторов в ЦНС. Дефицит пиридоксина наблюдается при алиментарной недостаточности, аминокислотопатиях. Пиридоксинзависимые конвульсии могут возникать внутриутробно (в этом случае мать отмечает ритмичные клонические подергивания) и в первые 72 часа жизни. Клинически пиридоксинзависимые НС проявляются генерализованными клоническими, миоклоническими сокращениями по типу «клевков» и генерализованных вздрагиваний. Данный тип НС часто сочетается с задержкой развития. На ЭЭГ выявляется специфическая медленноволновая активность. Для купирования приступов назначается пиридоксин — не менее 100 мг в сутки.

Среди токсико-метаболических нарушений, приводящих к НС, также выделяют **гипербилирубинемия**. Клиника билирубиновой энцефалопатии складывается из классического симптомокомплекса: летаргия, ригидность, опистотонус, высокий тон крика, температура и судороги. НС, вызванные билирубиновым поражением мозга (ядерная желтуха), возникают на 5–7-е сутки жизни и проявляются, как правило, генерализованными тоническими или фрагментарными судорогами с развитием апноэ и цианоза.

**Гипоксически – ишемическая энцефалопатия (ГИЭ)** является причиной НС в 32 - 60% случаев. Дебют судорог, обусловленных гипоксическим поражением ЦНС, происходит в первые сутки жизни после рождения с преобладанием тонических судорог на фоне синдрома угнетения ЦНС. По мере купирования синдрома угнетения начинают преобладать клонические судороги.

**Внутричерепные кровоизлияния травматического генеза.** Документирован прецедент в родах. Катастрофическое ухудшение состояния наблюдается в 1-е сутки, чаще на 3–8-й час жизни. Обращают на себя внимание изменение характера крика и потеря коммуникабельности, снижение мышечного тонуса и двигательной активности, признаки прогрессирующей внутричерепной гипертензии или острой гидроцефалии. Важны глазные симптомы (птоз, анизокория, страбизм, неподвижность взора, постоянный вертикаль-

ный и горизонтальный нистагм, нарушение окулоцефалического рефлекса и снижение реакции зрачков на свет, симптом сомкнутых век). Натальной травме сопутствуют: метаболический ацидоз, гипоксемия, прогрессирующая постгеморрагическая анемия, снижение гематокрита или отсутствие его прироста на фоне инфузионной терапии. Судороги: фокальные, клонические, генерализованные, тонические, апноэ, тонические позы, дыхательные расстройства.

**Субарахноидальные кровоизлияния** возникают у недоношенных при гипоксии и ишемии головного мозга, у доношенных могут быть следствием родовой травмы или сосудистого инфаркта. Судороги на фоне субарахноидального кровоизлияния часто возникают на второй день жизни, чаще носят характер генерализованных клонических пароксизмов, через несколько дней трансформируясь в фокальные. При необширных кровоизлияниях угнетения сознания и нарушения жизненно важных функций не отмечается, однако электроэнцефалография выявляет очаговые пики. Подтверждают диагноз примесь крови в спинномозговой жидкости и данные компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Прогноз благоприятный.

**Перивентрикулярное и внутрижелудочковое кровоизлияния** характерны для недоношенных с очень низкой массой при рождении и происходят вследствие хрупкости сосудов герминативного матрикса в первые часы жизни и сопровождаются в зависимости от тяжести кровотечения маловыраженными судорогами, децеребрационными позами и генерализованными тоническими судорогами, имеющими неблагоприятный прогноз в отношении здоровья и жизни.

**Субдуральные и эпидуральные кровоизлияния** чаще возникают у доношенных новорожденных при осложненном течении второго периода родов, особенно при извлечении плода акушерскими щипцами или путем вакуум-экстракции. В зависимости от времени формирования гематомы судороги могут иметь «светлый промежуток» и трансформироваться в течение нескольких суток из клонических в фокальные. Субдуральные кровоизлияния нередко остаются бессимптомными и обнаруживаются случайно при компьютерной или магнитно-резонансной томографии, УЗИ их не выявляет. Физикальное исследование выявляет увеличение окружности головы, выбухание большого родничка, одностороннюю слабость мышц лица и конечностей, офтальмоскопия – массивное кровоизлияние в сетчатку. Диагноз подтверждается выявлением просветления (скопления крови) над одним или обоими полушариями при компьютерной томографии.

**Внутриутробные инфекции.** Симптомы debutируют в раннем неонатальном периоде проявляясь в виде: задержки внутриутробного развития, гепатоспленомегалии, желтухи, экзантемы, лихорадки, дыхательных рас-

стройств, сердечно-сосудистой недостаточности, очаговых неврологических нарушений, тромбоцитопении, визуализацией кальцификатов в головном мозге при проведении КТ.

Стандартом диагностики ВУИ является выполнение люмбальной пункции с последующим микробиологическим и биохимическим исследованием **цереброспинальной жидкости** (непосредственное выявление возбудителя заболевания, его генома или антигенов, прямые методы — вирусологический, бактериологический, ПЦР, ДНК-гибридизация).

*Противопоказаниями для выполнения спинномозговой пункции являются:*

- *декомпенсированная дыхательная и кардиоваскулярная недостаточность (до стабилизации состояния)*
- *геморрагический синдром или выраженная гипокоагуляция*
- *наличие очаговой неврологической симптоматики*
- *наличие синдрома острой внутричерепной гипертензии*
- *инфекционное поражение кожи в области люмбальной пункции.*

#### **Референтные показатели цереброспинальной жидкости (Firm D.M., Gupta N., 2006)**

Показатель	Недоношенные	Доношенные	Дети старше месяца
Количество клеток, в 1 мм <sup>3</sup>	9 (0-29)	8,2 (0-32)	0-7
Белок, г/л	1,15 (0,65- 1,5)	0,9 (0,2-1,7)	0,05-0,2
Глюкоза, ммоль/л	2,8 (1,3-3,5)	2,9 (1,9-6,6)	2,2-4,4
В % к уровню глюкозы в крови	55-105	44-128	50
Давление (мм Н <sub>2</sub> O)	<100	80-110	<180

К методам диагностики ВУИ также относят обнаружение маркеров специфического иммунного ответа (непрямые методы диагностики). Выявление в сыворотке крови ребенка специфических антител к антигенам возбудителя. Серологическими маркерами острой фазы инфекционного процесса являются IgM и низкоавидные IgG. По мере стихания остроты процесса авидность IgG-антител нарастает, образуются высокоавидные иммуноглобулины, которые практически полностью заменяют синтез IgM. *Требования: а) серологическое обследование должно проводиться до введения препаратов крови (плазмы, иммуноглобулинов и др.); б) серологическое обследование но-*

*ворожденных и детей должно проводиться с одновременным серологическим обследованием матерей; в) серологическое обследование должно проводиться методом «парных сывороток» с интервалом в 2–3 нед. При этом исследование необходимо выполнять с использованием одной и той же методики в одной и той же лаборатории.*

**Церебральные мальформации.** НС возникают при структурных нарушениях нейроонтогенеза в первые 20 недель беременности. Характер приступов: кратковременность (не более 1 мин), высокая частота автоматизмов в начальной фазе, вторичная генерализация приступов. Часто демонстративные и необычные двигательные феномены (педалирование, жестовые автоматизмы), выраженная моторная манифестация, включающая атипичные позы по типу билатеральных либо унилатеральных тонических поз и/или атонические эпизоды. Сложные парциальные приступы с минимальными нарушениями сознания. Между приступами на ЭЭГ иногда отмечаются необычные и чрезвычайно активные фокальные эпилептические разряды в виде повторяющихся спайк-волн.

Стандарт диагностики церебральных мальформаций: 1) отсутствие явного прецедента, в том числе **тяжелой** гипоксии в родах; 2) судорожный синдром, резистентный к терапии; 3) мышечная гипотония в период новорожденности; 4) очаговый неврологический дефицит; 5) задержка темпов психомоторного развития и нарушение становления постуральных рефлексов; 6) радиологические методы исследования головного мозга, подтверждающие мальформацию (МРТ, ПЭТ); 7) специфические иммунологические исследования ликвора для верификации внутриутробного энцефалита.

**Наследственные болезни обмена веществ (НБО) являются причиной НС в 3% случаев.** Клиника НБО отличается полиморфизмом, диагностика трудна, лечение часто неэффективно. Однако приведенная цифра может быть и выше, учитывая 3 % новорожденных, у которых конвульсии сочетаются с гипогликемией, метаболическим ацидозом, желтухой, гипотрофией, диареей, рвотой, гепато- и спленомегалией, нистагмом, катарактой, одышкой. Задержка в диагностике НБО опасна развитием ВЧК, септического процесса. Среди НБО, дебютирующих НС, можно выделить:

- дефицит аргининсукцинатазы;
- дефицит карбамоилфосфатсинтетазы;
- неклеточную гиперглицинемию;
- болезнь с запахом мочи кленового сиропа;

- изовалериановую ацидемию;
- пропионовую ацидемию;
- метилмалоновую ацидемию;
- дефицит ацил-СоА-дегидрогеназы жирных кислот;
- синдром Цельвегера;
- дефицит биотинидазы;
- дефицит орнитинкарбамоилтрансферазы;
- тирозинемию I типа;
- триптофанурию;
- Hyperornithemia - Hyperammonemia - Homocitrullinuria (ННН) синдром.

Стандарт диагностики включает особенности анамнеза и клинические проявления, характерные для группы врожденных дефектов метаболизма: аутосомно-рецессивный тип передачи генетического дефекта, неврологические признаки у одного из родителей, отсутствие указаний на патологию в период беременности и родов, наличие интервала благополучия между днем рождения и первыми признаками болезни, системный характер поражения, неуклонная прогрессия.

Особого внимания заслуживают: гибель плода, спонтанный аборт, гиперактивность плода внутриутробно, смерть детей в раннем детском возрасте, синдром внезапной детской смерти, синдром Рейе.

**Факоматозы.** Манифестация судорог в данном случае вариабельна, клиника полиморфна.

Среди факоматозов, проявляющихся судорогами в неонатальном периоде, основное место занимают туберозный склероз (ТС) и энцефалотригеминальный ангиоматоз. Приступы при туберозном склерозе чаще в виде генерализованных или фокальных клонических, реже — миоклонических атипичных судорог. Клиническими проявлениями туберозного склероза в периоде новорожденности могут стать кожные проявления в виде овальных пятен депигментации типа «листьев ясеня» или цвета «кофе с молоком». Пренатально или до появления неврологических симптомов и изменений кожи ультразвукографически выявляются гамартомы сердца, а также имеются нейро-

радиологические признаки множественных кальцифицированных узелков под эпиндимой, вдающихся в просвет желудочков (внутри мозговых туберсов), которые определяются обычно на втором году жизни. Терапия малоэффективна.

НС в виде фокальных клонических, реже тонических или атипичных судорог, которые сочетаются с характерной кавернозной ангиомой на голове соответственно ветвям тройничного нерва, глаукомой и иногда контралатеральным гемипарезом, являются характерными признаками синдрома Штурге — Вебера. Лечение и прогноз зависят от характера морфологических изменений в мозге.

**Метаболические и токсико-метаболические нарушения** являются причиной НС в 5–10 % случаев. Ведущая роль среди них принадлежит гипокальциемии, гипомагниемии, гипогликемии.

**Гипокальциемия** — состояние, при котором уровень кальция в сыворотке падает ниже нормальных пределов: общий кальций снижается  $< 2,2$  ммоль/л, ионизированный  $< 1,18$  ммоль/л. Гипокальциемия встречается с момента рождения ребенка, но поскольку расходование кальция в организме новорожденного очень экономное, клинические симптомы гипокальциемии в виде судорог, тетании появляются при снижении уровня общего кальция у недоношенных  $\leq 1,5$  ммоль/л, у доношенных —  $\leq 1,75$ – $1,5$  ммоль/л. По времени возникновения гипокальциемии подразделяют на ранние — в первые 24–48–72 часа жизни и поздние, как правило, они возникают на 6–7-й день после рождения.

**Ятрогенными причинами гипокальциемии являются:** назначение барбитуратов, стероидных гормонов, аминогликозидов, амфотерицина В, длительный прием фуросемида, введение соды, цитрата, гепарина. Необходимо подчеркнуть, что один из главных механизмов ятрогенной гипокальциемии — снижение уровня магния, что приводит к снижению содержания ПТГ.

Причинами снижения ионизированного кальция при нормальных показателях общего кальция являются: введение цитрата при заменных гемотрансфузиях, гепарина, жировых эмульсий внутривенно, алкалоз на фоне гипервентиляции или при введении щелочных растворов. По длительности гипокальциемии подразделяются на транзиторные и персистирующие.

Одной из причин гипокальциемии является Синдром Ди-Джорджи, который характеризуется врожденным отсутствием вилочковой железы (тимуса), неактивностью паращитовидных желез, а также большим количеством аномалий в развитии органов и систем организма.



### **Лечение гипокальциемий у новорожденных:**

1. Внутривенно глюконата кальция 10% раствор 1 мл/кг очень медленно. В случае гипокальциемии у маловесных детей ее коррекция проводится со скоростью 1–1,5 мг/кг элементарного кальция в час (только через линеомат);
2. Внутримышечно сернокислая магнезия 25% раствор 0,2 мл/кг 2 р/сут.

При отсутствии эффекта, хотя, как правило, он развивается уже «на игле», через 15–60 минут можно повторить введение глюконата кальция в прежней дозе. Необходимо отметить, что чаще всего безуспешность введения кальция вызвана тем, что забывают ввести сернокислую магнезию, но, к сожалению, вводят реланиум или седуксен, которые не оказывают эффекта. Их введение нецелесообразно! Для дальнейшего поддержания нормального уровня кальция препараты кальция назначают внутрь при каждом кормлении. Необходимо помнить, что 1 мл 10% раствора глюконата кальция равен 9 мг элементарного кальция.

Наличие персистирующей гипокальциемии у новорожденного — абсолютное показание для консультации эндокринолога и назначения соответствующей терапии.

**Гипомагниемия:** снижение уровня магния ниже 0,62 ммоль/л (норма 0,62–0,91 ммоль/л). Причины: стойкая диарея, применение диуретических препаратов, введение гиперосмолярных растворов глюкозы, избыточное количество хлорида и глюконата кальция, нарушение поступления магния с пищей, дефект всасывания в кишечнике. Клинические симптомы: генерализованные и фокальные судороги, гипервозбудимость, тремор, мышечное дрожание, необычный крик, мышечная гипотония, отеки, брадикардия, нарушение ритма дыхания.

**Гипогликемия:** снижение уровня глюкозы ниже 2,6 ммоль/л у доношенного и 3 ммоль/л у недоношенного младенца.

*Причинами гипогликемии являются:* патология беременности (аномалия плаценты, многоплодная беременность), недоношенность и гипотрофия, асфиксия, родовая травма, сепсис, менингит, болезнь гиалиновых мембран, лечение матери сульфаниламидами, введение матери во время родов более 6 г глюкозы в час, позднее прикладывание к груди, адреногенитальный синдром, кровоизлияние в надпочечники, гиперинсулинизм (аденома и гиперплазия поджелудочной железы, сахарный диабет у матери), НБО — органические ацидурии (пропионовая, метилмалоновая, изовалериановая, лейциноз,

тирозинемия), митохондриальные энцефаломиопатии, гликогенозы, синдром Беквита — Видемана (экзофтальм, макроглоссия, гигантизм и гиперплазия поджелудочной железы).

К клиническим признакам гипогликемии относятся судороги, отказ от груди, визгливый плач, цианоз, тахипноэ, апноэ, тахикардия, тремор, мышечная гипотония.

**Лечение гипогликемии:** внутривенно струйно 10% р-р глюкозы 2 мл/кг в течение 5–10 минут с последующим капельным введением 6–8 мг/кг/мин. Мониторинг уровня глюкозы крови через 30 минут. При достижении субнормальных уровней возможен переход на 5% раствор глюкозы.

**Доброкачественные семейные неонатальные судороги (P. Plouin, 1985)** наследуются аутосомно-доминантно, генетический маркер локализован на 8-й или длинном плече 20-й хромосомы. Дебют — 2–3-й день жизни на фоне относительного благополучия. Возникают судороги преимущественно во сне с частотой 35 раз в сутки. Длительность приступа — 1–3 мин. Короткие мультифокальные клонические приступы сочетаются с апноэ, глазами и вегетативными феноменами, оральными автоматизмами. Продолжительность конвульсий — от 5–7 дней до 6 недель независимо от назначения антиконвульсантов. Иктальная ЭЭГ: супрессия амплитуды, генерализованные спайк-волны. Межприступная ЭЭГ соответствует возрастной норме.

**Доброкачественные идиопатические неонатальные судороги («припадки пятого дня»).** Основная причина — острый дефицит цинка. Возникают у доношенных детей на фоне полного благополучия. Шкала Апгар на 5-й мин — не менее 9 баллов. Манифестация на 5–7-й день жизни. Частота приступов — до 15–20 в сутки или в виде неонатального эпилептического статуса генерализованных мультифокальных, реже очаговых клонических конвульсий длительностью до 20 часов. Судороги резистентны к терапии, сопровождаются апноэ до 1 минуты, цианозом. Иктальная ЭЭГ:  $\theta$  — острые волны или альтернирующие вспышки  $\theta$ -волн. Проспективно — нормальное развитие.

**Ранняя миоклоническая энцефалопатия (синдром Айкарди)** Дебют — первые 28 дней. Отмечается серийность приступов до непрерывного эпилептического статуса. Судороги в виде фрагментарных хаотичных миоклонических подергиваний в мышцах лица и конечностей. Характерно присоединение фокальных феноменов (отведение глаз, апноэ, покраснение лица) и тонического экстензионного разгибания конечностей. ЭЭГ-паттерн: «вспыш-

ка — угнетение» с модификацией в гипсаритмию и фокальные спайки через 3–5 месяцев.

**Ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия (синдром Отахара).** Дебют в первые 20 суток жизни. Припадки тонические генерализованные или фокальные моторные, серийные (10–20 серий), частота 100–300 раз в сутки. Возникают как во время сна, так и в состоянии бодрствования. Наблюдаются также клонические судороги и миоклонии. ЭЭГ-паттерн: «вспышка — угнетение». Грубый неврологический дефицит.

**Мигрирующая парциальная эпилепсия детей раннего возраста.** Дебют — от 13 суток до 7 мес. Моторные приступы с вегетативным компонентом (апноэ, цианоз, гиперемия лица), вторичный полиморфизм с генерализацией, глазными симптомами. Частота — от 5 до 30 атак несколько раз в сутки или периодами по 2–5 суток. ЭЭГ-паттерн: мультифокальная активность преимущественно височной локализации, замедление фоновой активности. Прогрессирующий неврологический дефицит.

Выявить основной этиологический фактор и должным образом дифференцировать эпилептические судороги, относящиеся к периоду новорожденности, от неэпилептических событий в этом периоде — еще одна задача дифференциальной диагностики.

К пароксизмальным состояниям **неэпилептического генеза** относятся: jitteriness, апноэ дыхательного и кардиального генезов, офтальмические бессудорожные феномены, гиперэксплексия, доброкачественный ночной неонатальный миоклонус, тонические позы, синдром Сандифера.

Другими двигательными неэпилептическими феноменами являются: крупноразмашистый тремор, который появляется при вызывании асимметричного шейного тонического рефлекса и обусловлен реакцией красного ядра; пароксизмы экстензии с дорсифлексией больших пальцев рук; экстензия с тремором ног; спонтанный рефлекс Бабинского (stretches); циклические движения, гримасы. Все эти феномены причинно обусловлены, индуцируются внешними раздражителями и в отличие от миоклонических, тонических и клонических судорог купируются изменением положения ребенка или пассивным сгибанием конечностей.

**Апноэ дыхательного и кардиального генезов** следует отличать от эпилептических апноэ, при которых частота сердечных сокращений стабильна, а апноэ сочетаются с вегетативными феноменами, пароксизмами транзиторной мышечной гипотонии и изменениями на ЭЭГ.

**Офтальмические бессудорожные феномены:** нистагм, фиксированный взор, девиация глазных яблок, симптомы Грефе и Вилли, опсоклонус. Все эти феномены обычно причинно обусловлены и возникают при вестибулярных нагрузках. Им не сопутствуют нарушение ритма дыхания и двигательные стереотипные реакции. Офтальмические судороги спонтанны, непроизвольны, возникают в покое, сопровождаются приступами апноэ, вегетативной реакцией, двигательными стереотипиями.

**Опсоклонус.** Быстрые, конъюгирующие, разнонаправленные движения глазных яблок, усиливающиеся при звуковом раздражении. В ряде случаев он сопровождается миоклоническими подергиваниями различных мышечных групп. Сознание не нарушено. Опсоклонус обычно наблюдается при неонатальных формах дегенеративных заболеваний. В дальнейшем при его сочетании с миоклонусом и атаксией необходимо проводить дифференциальную диагностику с внутрочерепным объемным процессом.

**Гиперэксплексия.** Наследственное заболевание, возникает только в ответ на провокацию, даже незначительными раздражителями. В основе лежит патологическое усиление четверохолмного «старт-рефлекса» среднего мозга. В тяжелых случаях ребенок, взятый на руки, вытягивается, отмечается диффузное повышение мышечного тонуса, иногда апноэ и брадикардия. Тонический эпизод купируется при насильственном сгибании шеи или бедер. ЭЭГ характеризуется нормальными основными ритмами.

**Доброкачественный ночной неонатальный миоклонус.** Быстрые миоклонические подергивания различных мышечных групп. Миоклонии билатеральные, асинхронные, асимметричные, нередко мигрируют с одной части тела на другую и наблюдаются во время сна. Дебютируют на первой неделе жизни. В отличие от миоклоний эпилептического генеза продолжительность пароксизмов доброкачественного миоклонуса короче (несколько минут). Видеоконтроль и ЭЭГ не показывают патологических эпилептических паттернов.

**Тонические позы** сопутствуют повышению внутрочерепного давления, ядерной желтухе, ВЧК, раздражению мозговых оболочек, децеребрационной ригидности вследствие компрессии структур среднего мозга. Такого рода мышечное напряжение также причинно обусловлено. Косвенным отличительным признаком служит сила мышечного напряжения — ригидность при тонических судорогах выражена, не уменьшается в ответ на внешние

воздействия, в то время как тоническое напряжение неэпилептического генеза уменьшается или усиливается при изменении положения тела ребенка.

**Синдром Сандифера.** При грыже пищеводного отверстия диафрагмы и гастроэзофагеальном рефлюксе у младенцев развиваются «дистонические» позы (перекручивание туловища, запрокидывание головы, развитие тортиколлиса), которые связаны с приемом пищи и облегчают ее прохождение из пищевода в желудок.

## ДИАГНОСТИКА

Следует отметить, что даже при полном использовании всего современного арсенала диагностических средств причины 10 % судорог остаются неизвестными.

Главной целью диагностических мероприятий при НС является, прежде всего, выявление возможных этиологических факторов. Проводится анализ анамнеза, оценивается общее соматическое состояние ребенка, неврологический статус.

Основными лабораторными тестами являются: исследования крови (ОАК, КОС, электролиты, биохимический анализ), общий анализ мочи, обследование на TORCH-инфекции, исследование ЦСЖ.

Инструментальными методами исследования, которые позволяют оценить характер электрической активности головного мозга, а также наличие в нем структурных изменений, являются ЭЭГ, компьютерная и магнитно-резонансная томография, НСГ, а также ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография.

ЭЭГ играет важную роль в идентификации НС должным образом и дифференциации их от неэпилептических событий. Видеоконтроль и ЭЭГ-мониторинг также полезны в случае персистирующих, нечастых и атипичных судорог, для оценки эффективности терапии.

### **Патологическими паттернами межприступной ЭЭГ являются:**

- отсутствие биоэлектрической активности (БЭА);
- «угнетение — вспышка»;
- замедление основных ритмов;
- низкий вольтаж;
- отсутствие пространственной организации;
- асимметрия БЭА;
- межполушарная асинхрония;
- фокальные спайки.

## ЛЕЧЕНИЕ

Непосредственные направления в лечении НС включают стабилизацию состояния новорожденного, купирование пароксизмов, предупреждение повторных конвульсий, снижение риска инвалидизации ребенка.

Первый шаг в успешном лечении приступа предполагает создание ребенку термонейтрального окружения, освобождения дыхательных путей, контроль за дыханием и гемодинамикой. Залогом успеха, является своевременная кислородотерапия, обеспечение внутривенного доступа, своевременный забор крови для определения гликемии и других биохимических показателей. Все это должно быть выполнено в течение 2-5 минут. При угрозе остановки дыхания в условиях некупируемых судорог необходим перевод ребенка на ИВЛ с последующим экстренным переводом в реанимационное отделение стационара.

При определении тактики терапии возникает ряд принципиальных вопросов: какой генез НС, когда следует назначать антиконвульсанты, выбор первого препарата и его доза, необходимость смены противозепилептического препарата, использование политерапии, определение времени отмены лечения.

Терапию судорожных состояний неонатального периода подразделяют на стандартную (стартовую, традиционную) (табл. 1) и альтернативную. Альтернативная терапия назначается при резистентных НС, когда существуют факторы риска грубого неврологического дефицита.

После купирования судорожного статуса препараты назначаются в поддерживающей дозе. Лечение продолжают в течение 7 дней после последнего эпизода конвульсий. Отменив препарат, наблюдают за новорожденным 3 дня, и если судороги появляются через 2 дня после их отсутствия и имеются факторы риска, приведенные ниже, переходят к альтернативному лечению.

Ответ на вопрос о сроках терапии (несколько дней до нормализации ЭЭГ или в течение 4–6 мес.) требует учета всего спектра причин НС и вероятности рецидивирования, составляющей 4–20 %. Когда судороги купированы, J.J. Volpe рекомендует пошагово приблизиться к отмене антиконвульсантов. И полностью отменить их, если результаты неврологических исследований нормальны (межприступная ЭЭГ соответствует возрасту, отсутствуют неврологические симптомы, грубые структурные аномалии).

Таблица 1. Стандартная терапия судорожных состояний

Антиконвульсант	Нагрузочная доза	Поддерживающая доза	Введение	
Phenobarbital	20 мг/кг	3-5 мг/кг/сутки	В/в, в/м	
Phenytoin	20 мг/кг	3-5 мг/кг/сутки	В/в, внутрь	
Lorazepam	0,05-0,1 мг/кг	3-5 мг/кг/сутки	В/в	
Diazepam	0,25 мг/кг	каждые 6-8 часов	В/в	
Thiopental	10 мг/кг	2-4 мг/кг/час	В/в	
Midazolam	0,2 мг/кг	0,1-0,4 мг/кг/час	В/в	
Lidocain	2 мг/кг	6 мг/кг/час	В/в	
Pyridoxine (B6)	50-100мг	50 мг	В/в	
Magnii sulfatis 25%	0,4мл/кг каждые 6 часов		В/в	

Если результаты аномальны, необходимо рассмотреть причины и провести замену противосудорожного препарата с учетом семиотики и феноменологии судорог. Если неврологический статус при повторных осмотрах остается нормальным в течение 1 месяца, антиконвульсант можно отменить за 2 недели. Если сохраняется неврологическая симптоматика, а на ЭЭГ отсутствуют эпилептические паттерны, лечение необходимо продолжить. Если на ЭЭГ присутствует аномальная активность, антиконвульсанты назначают на длительный срок. Каждые 3 месяца рекомендуют повторять обследование.

Конечно, симптоматические НС, вызванные специфическими нарушениями, как, например, менингит или сепсис, диктуют необходимость введения определенной этиологической и патогенетической терапии. Судороги, вызванные метаболическими нарушениями (гипогликемия, гипонатриемия, гипокальциемия, гипомагниемия или гипофосфатемия), требуют коррекции и мониторинга этих нарушений. Как известно, НС при метаболических нарушениях не отвечают на антиэпилептические препараты (АЭП), и купировать конвульсии этими средствами нецелесообразно. Более того, при назначении АЭП следует иметь в виду, что как и судороги, так и антиконвульсанты могут оказывать неблагоприятное влияние на развивающийся мозг (церебральная атрофия), поэтому недостаточно обоснованное назначение АЭП небезопасно для новорожденного.

Факторы риска развития резистентной эпилепсии и грубого неврологического дефицита, требующие альтернативного лечения:

— тонический и миоклонический характер НС;

- высокая частота, полиморфизм припадков, статусное и серийное течение;
- оценка по шкале Апгар ниже 4 баллов, реанимация новорожденного;
- ИВЛ более 7 суток;
- структурные изменения в мозге при нейровизуализации;
- резистентность к проводимой стартовой противосудорожной терапии;
- церебральные мальформации, НБО, факоматозы.

Необходимо помнить, что вальпроевая кислота противопоказана при гипераммониемии и некетогической гиперглицинемии.

При прогнозировании исхода НС необходимо учитывать несколько факторов: генез НС (НБО, факоматозы, аномалии мозга), возраст младенца при их манифестации, особенности структурных изменений в мозге (наиболее неблагоприятны церебральные мальформации), характер НС (тонический и миоклонический), наличие семейной отягощенности по эпилепсии.



## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Ричард А.Полин, Алан Р.Спитцер «Секреты неонатологии и перинатологии», Москва, Издательство БИНОМ.2016, 622с.
2. Tonnekaboni SH, Ghazavi P, Karimzadeh F, Mahvelati M. Efficacy of levetiracetam in children with refractory epilepsy as add-on trial . *Epilepsy Res.* 2010; 90 (3): 273–277
3. Bialer MJ, Johannssen SI, Kupferberg HJ, et al. Progress report on new antiepileptic drugs: 8 Eilat Conference. *Epilepsy Res.* 2007; 73 (1): 1–52. 11.
4. Wheless JW, Clarke DF, Arzimoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy – European expert opinion. *Epileptic Disord.* 2007; 9 (4): 353–412
5. Volpe J.J. Neonatal seizures. In: Volpe J.J., editor. *Neurology of the newborn*, 5th ed, Philadelphia: Elsevier; 2008. p. 203–4
6. Panayiotopoulos C.P. *The Epilepsies. Seizures, syndromes and management.* Oxfordshire (UK): Bladon Medical Publishing; 2005.

Учебное издание

**Крастелёва** Ирина Михайловна  
**Шалькевич** Леонид Валентинович  
**Миронов** Леонид Леонидович

## СУДОРОГИ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск И.М. Крастелёва

Подписано в печать 24. 01. 2017. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,63. Уч.- изд. л. 1,19 Тираж 100 экз. Заказ 23

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.

