Приложение к Приказу

 Министерства здравоохранения

 Приднестровской Молдавской Республики

 от «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2022 года №\_\_\_\_\_

Клинические рекомендации

**«****Неонатальные судороги»**

**Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ 10):** Р90

**Возрастная категория:** Новорожденные

**Год утверждения (частота пересмотра):** 2022 год (пересмотр каждые 3 года)

Оглавление

[**Список сокращений 3**](#_Toc116551474)

[**Термины и определения 3**](#_Toc116551475)

[**1. Краткая информация 4**](#_Toc116551476)

[**1.1 Определение 4**](#_Toc116551477)

[**1.2 Этиология и патогенез 4**](#_Toc116551478)

[**1.3 Эпидемиология 8**](#_Toc116551479)

[**1.4 Код по МКБ 10 8**](#_Toc116551480)

[**1.5 Классификация 8**](#_Toc116551481)

[**2. Диагностика 10**](#_Toc116551482)

[**2.1 Жалобы и анамнез 11**](#_Toc116551483)

[**2.2 Физикальное обследование 11**](#_Toc116551484)

[**2.3 Лабораторная диагностика 13**](#_Toc116551485)

[**2.4 Инструментальная диагностика 13**](#_Toc116551486)

[**2.5 Иная диагностика 14**](#_Toc116551487)

[**3. Лечение 14**](#_Toc116551488)

[**3.1 Консервативное лечение 14**](#_Toc116551489)

[**3.2 Хирургическое лечение 19**](#_Toc116551490)

[**3.3 Иное лечение 19**](#_Toc116551491)

[**4. Реабилитация 19**](#_Toc116551492)

[**5. Профилактика и диспансерное наблюдение 19**](#_Toc116551493)

[**5.1 Профилактика 19**](#_Toc116551494)

[**5.2 Ведение пациентов 19**](#_Toc116551495)

[**6. Организация медицинской помощи 20**](#_Toc116551496)

[**7. Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания/синдрома 20**](#_Toc116551497)

[**Критерии оценки качества медицинской помощи 27**](#_Toc116551498)

[**Список литературы 27**](#_Toc116551499)

[**Приложение А1.**](#_Toc116551500) [**Состав Рабочей группы 30**](#_Toc116551501)

[**Приложение Б.**](#_Toc116551502) [**Алгоритмы действий врача 31**](#_Toc116551503)**1**

[**Приложение В.**](#_Toc116551530) [**Информация для пациента 37**](#_Toc116551531)**7**

# Список сокращений

НС – неонатальные судороги

ЦНС – центральная нервная система

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЧД – частота дыхания

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

КОС – кислотно-основное состояние

МКБ-10 – международная классификация болезней -10

ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных

# Термины и определения

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].

***Типы неонатальных судорог***

1. Минимальные (атипичные, скрытые) – среди недоношенных чаще.

Клиника: повторные (серийные), стереотипные, непроизвольные движения в области лица и конечностей – открывание глаз, мигание (трепетание век), тоническое отведение (девиация) глазных яблок, лингвально-буккальные (сосательные, жевательные, глотательные), «загребающие» движения конечностей. Эти пароксизмы могут сочетаться со слезотечением, апноэ, изменением ЧСС.

2. Тонические – генерализованные, фокальные. Чаще (70%) у детей с массой тела ниже 2500 г.

3. Клонические – ритмичные подергивания конечностей или различных групп мышц (под положенной рукой продолжаются), генерализованные, фокальные, мигрирующие (мультифокальные), иногда сочетаются с минимальными пароксизмами. Более характерны для зрелых новорожденных.

4. Миоклонические – редки: фокальные, генерализованные, быстрые единичные или повторные подергивания отдельных мышечных групп головы, шеи, конечностей, нередко асимметричные, односторонние. Чаще у недоношенных. В основе – нередко дисгенезии мозга и наследственные дефекты обмена веществ.

Миоклонические судороги следует дифференцировать с доброкачественным ночным миоклонусом. Это быстрые миоклонические подергивания различных мышечных групп во сне (короткая продолжительность пароксизмов).

Разбуди ребенка – исчезнут миоклонии!

Исключить дисметаболическую природу судорог!

- **Гипогликемия** – встречается у 13% новорожденных с неонатальными судорогами. У доношенного ребенка снижение уровня глюкозы в крови <2,8 ммоль/л – гипогликемия, у недоношенного ребенка - <1,1 ммоль/л.

- **Гипокальциемия** – встречается у 17% новорожденных с неонатальными судорогами. Общий кальций в крови при гипокальциемии <1,75 ммоль/л, ионизированный кальций менее 0,75 ммоль/л (в пуповинной крови у доношенных нормальное содержание кальция 2,08 – 2,8 ммоль/л, у недоношенных – 1,55 – 2,75 ммоль/л. В первые десять дней жизни уровень общего кальция в крови - 1,9 – 2,6 ммоль/л).

- **Гипомагнезиемия:** снижение содержания магния в крови <0,62 ммоль/л (норма – 0,62 – 0,9 ммоль/л).

1. Краткая информация

1.1 Определение

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

1.2 Этиология и патогенез

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 центральной нервной системы (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%), гипомагниемия, гипер-/гипонатриемия, пиридоксиновая зависимость [14].

Среди других причин – внутричерепные 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].

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 эпилепических 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 аминоацидурий, 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 эпиактивность. 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, деполяризующими/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, абортивный, «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 неэпилептичекой природы. Для неонатального периода не характерно развитие генерализованных тонико-клонических приступов, а также постиктальных нарушений, которые отмечают у детей более старшего возраста [1, 17].

Таблица 1

**Этиологическая структура НС**

|  |  |
| --- | --- |
| Идиопатические НС(нозологически самостоятельные эпилептические синдромы) | Симптоматические неонатальные судороги |
| Интрацеребральные причины | Экстрацеребральные причины |
| 1. Доброкачественные семейные неонатальные судороги.2. Доброкачественные идиопатические неонатальные судороги («припадки пятого дня»).3. Ранняя миоклоническая энцефалопатия.4. Ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия (синдром Отохара).5. Мигрирующая парциальная эпилепсия детей раннего возраста. | 1. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия.2. Внутричерепные кровоизлияния.3. TORCH, бактериальный менингит.4. Церебральные мальформации.5. Хромосомные синдромы.6. Наследственные нейрокутанные синдромы (нейрофакоматозы).7. Опухоль. | 1. Метаболические:– гипокальциемия;– гипогликемия;– гипо-/гипернатриемия;– гипомагнезиемия.2. Врожденные нарушения метаболизма:– аминоацидопатии;– органические ацидурии;– митохондриальные энцефаломиопатии;– пероксисомные болезни;– болезни лизосомального накопления.3. Токсические.4. Абстинентный синдром. |

Таблица 2

**Этиологически – временная структура НС**

|  |  |
| --- | --- |
| Время манифестации | Этиология |
| Внутриутробно | – ВУИ;– пиридоксиновая недостаточность;– церебральные мальформации. |
| Первые сутки | – Асфиксия, ГИЭ;– ВУИ;– родовая травма (САК, ВЖК у доношенных младенцев);– церебральные мальформации;– гипогликемия;– пиридоксиновая недостаточность;– прямое действие лекарственных средств. |
| 72 ч – 1 нед. | – Доброкачественные семейные неонатальные судороги;– церебральные мальформации;– инфаркт мозга, венозный тромбоз;– гипопаратиреоз;– внутричерепное кровоизлияние;– ядерная желтуха;– аминоацидопатии;– галактоземия;– гиперглицинемия;– туберозный склероз;– нарушение цикла мочевины;– ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия. |
| 1 – 4 нед | – Адренолейкодистрофия;– церебральные мальформации;– нарушение обмена фруктозы;– болезнь Гоше;– GM– ганглиозидоз;– герпетический энцефалит;– венозный тромбоз;– гиперглицинемия;– лейциноз;– туберозный склероз;– аминоацидопатии;– нарушение цикла мочевины |

Примечание: САК – субарахноидальное кровоизлияние; ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние.

1.3 Эпидемиология

Судороги у новорожденных встречаются 1.5-14 на 1000 живорожденных.

1.4 Код по МКБ 10

**Р90** - Судороги новорожденного

1.5 Классификация

**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].

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].

E.M. 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 типам 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 3.

Таблица 3

**Классификация НС по клиническим проявлениям и патофизиологическим механизмам (по E. M. Mizrahi [4] с дополнениями).**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Классификация | Клиническая характеристика | Патофизиологическая основа | Встречаемость |
| Фокальные клонические | Повторные, ритмичные сокращения мышечных групп конечностей, лица и туловища: 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: 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: 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: обычно не повторяются; если повторяются, то не сразу; могут быть генерализованными, фокальными, фрагментарными; могут провоцироваться стимуляцией  | Может бытьЭпилептической и неэпилептической | Редко,у доношенных и недоношенных |
| Спазмы | Могут быть сгибательными, разгибательными, смешанными: 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): могут провоцироваться или усиливаться тактильной стимуляцией  | Предположительно неэпилептическая | Преимущественно у недоношенных |
| Орощечно-языковые | Сосание, жевание, высовывание языка: могут провоцироваться или усиливаться стимуляцией  | Предположительно неэпилептическая | Преимущественно у недоношенных |
| Поступательные движения | Гребущие или плавательные движения: движения ног по типу педалирования, езды на велосипеде; могут провоцироваться или усиливаться стимуляцией; могут тормозиться сопротивлением или изменением положения | Предположительно неэпилептическая | Преимущественно у недоношенных |

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

В большинстве случаев (свыше 90 %) НС являются симптоматическими, и только примерно 10 % наследственно детерминированы (идиопатические НС).

Как полиэтиологический синдром НС имеют достаточно широкий спектр клинических проявлений и времени манифестации (таблица 2), что следует учитывать при сборе анамнеза. Постановка нозологического диагноза, специфическим проявлением которого являются НС, определяется целым комплексом критериев: гестационный возраст, анамнестические семейные данные, в первую очередь пренатальная история развития, интранатальная ситуация и характер течения ранней неонатальной адаптации. Анамнез и сопутствующий неонатальным конвульсиям клинический синдромокомплекс являются важными ключами к раскрытию этиологии НС:

1. 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.

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

3. История родов не менее важна: тип родоразрешения и документированный травматический фактор. Оценка по шкале Апгар также предлагает этиологический фактор. Однако низкая оценка без потребности в реанимации и последующей интенсивной терапии вряд ли может быть связанной с НС.

4. Послеродовая история не менее существенна: НС у младенцев с беспрецедентной до рождения историей и родами, возможно, являются результатом постнатальных причин. Наличие тремора, возможно, предполагает родоразрешение с использованием анальгезии или неонатальную гипокальциемию. Нестабильность кровяного давления, лихорадка свидетельствуют в пользу инфекции или сепсиса.

2.2 Физикальное обследование

**Типы неонатальных судорог**

1. Минимальные (атипичные, скрытые) – среди недоношенных чаще.

Клиника**:** повторные (серийные), стереотипные, непроизвольные движения в области лица и конечностей – открывание глаз, мигание (трепетание век), тоническое отведение (девиация) глазных яблок, лингвально-буккальные (сосательные, жевательные, глотательные), «загребающие» движения конечностей. Эти пароксизмы могут сочетаться со слезотечением, апноэ, изменением ЧСС.

2. Тонические – генерализованные, фокальные. Чаще (70%) у детей с массой тела ниже 2500 г.

3. Клонические – ритмичные подергивания конечностей или различных групп мышц (под положенной рукой продолжаются), генерализованные, фокальные, мигрирующие (мультифокальные), иногда сочетаются с минимальными пароксизмами. Более характерны для зрелых новорожденных.

4. Миоклонические – редки: фокальные, генерализованные, быстрые единичные или повторные подергивания отдельных мышечных групп головы, шеи, конечностей, нередко асимметричные, односторонние. Чаще у недоношенных. В основе – нередко дисгенезии мозга и наследственные дефекты обмена веществ.

Миоклонические судороги следует дифференцировать с доброкачественным ночным миоклонусом. Это быстрые миоклонические подергивания различных мышечных групп во сне (короткая продолжительность пароксизмов).

Разбуди ребенка – исчезнут миоклонии!

Исключить дисметаболическую природу судорог!

- **Гипогликемия** – встречается у 13% новорожденных с неонатальными судорогами.

У доношенного ребенка снижение уровня глюкозы в крови <2,8 ммоль/л – гипогликемия, у недоношенного ребенка - <1,1 ммоль/л.

- Клиника: судороги (от минимальных до тонико-клонических), периодически резкий крик, цианоз, тахипноэ, апноэ, тахикардия, тремор, мышечная гипотония.

В отличие от судорог другой этиологии вне приступа общее состояние детей чаще не нарушается.

В первые сутки жизни определение глюкозы в крови проводится каждые 6 часов для выявления новорожденных высокого риска развития гипогликемии!

- **Гипокальциемия** – встречается у 17% новорожденных с неонатальными судорогами. Общий кальций в крови при гипокальциемии <1,75 ммоль/л, ионизированный кальций менее 0,75 ммоль/л (в пуповинной крови у доношенных нормальное содержание кальция 2,08 – 2,8 ммоль/л, у недоношенных – 1,55 – 2,75 ммоль/л. В первые десять дней жизни уровень общего кальция в крови - 1,9 – 2,6 ммоль/л).

Клиника: наиболее типичны генерализованные тонические судороги, но возможны фокальные, мультифокальные и минимальные судорожные проявления. Последние могут сопровождаться эпизодами цианоза, апноэ, бледностью, тахикардией, тремором. Смотреть симптомы Хвостека, Труссо, Люста.

- **Гипомагнезиемия:** снижение содержания магния в крови <0,62 ммоль/л (норма – 0,62 – 0,9 ммоль/л).

Клиника:генерализованные и/или фокальные судороги, гипервозбудимость, тремор, мышечное дрожание, брадикардия, нарушение ритма дыхания.

2.3 Лабораторная диагностика

**Тактика обследования ребенка с НС:**

* Рекомендовано исследование крови:

— общий анализ крови;
— газы крови;
— КОС;
— электролиты (K, Na, Cl, Mg);
— глюкоза;
— кальций;
— фосфор;
— мочевина;
— креатинин;
— билирубин;
— АСТ, АЛТ;
— лактат/пируват;
— аминокислоты;
— органические кислоты.

* Рекомендовано общий анализ мочи:

— кетоновые тела;
— аминокислоты;
— органические кислоты.

* Рекомендовано исследование ЦСЖ:

— клеточный состав;
— уровень белка;
— уровень глюкозы;
— лактат/пируват;
— ПЦР.

2.4 Инструментальная диагностика

* Рекомендовано проводить следующие методы исследования:

— НСГ;
— МРТ;
— ЭЭГ;
— ЭЭГ-мониторирование;
— ЭКГ;
— ЭхоКГ.

*Комментарии:* *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 НС, 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.

## 2.5 Иная диагностика

Проведение иных способов диагностики при данной нозологии в условиях лечебно-профилактических учреждений Приднестровской Молдавской Республики неактуально.

# 3. Лечение

## 3.1 Консервативное лечение

Этиотропная терапия НС имеет решающее значение поскольку может предотвратить дальнейшее повреждение головного мозга. Это особенно верно для судорог, связанных с некоторыми метаболическими нарушениями (например, гипогликемия, гипокальциемия и гипомагниемия), нейроинфекциями или сепсисом. Судороги новорожденных не могут эффективно контролироваться противосудорожными препаратами, если не устранена их первопричина.

Современные подходы к терапии неонатальных судорог

В настоящее время передовая практика заключается в продолжении терапии препаратами первой линии до тех пор, пока не будут купированы все судороги (клинические и ЭЭГ-приступы), при этом первый препарат назначается в дозах, достаточных для достижения верхней границы терапевтического диапазона концентрации в сыворотке крови или до максимально переносимой дозы, с последующим добавлением дополнительных лекарств, если риски терапии не превышают потенциальную пользу;

Отсутствуют четко определенные критерии, предсказывающие, какие новорожденные будут нуждаться в пролонгированной противосудорожной терапии;

Противосудорожные препараты отменяются в каждом конкретном случае, при этом принятие решений определяется этиологией приступов, сложностью контроля первоначальных припадков и ожидаемым прогнозом развития ребенка.

Терапия антиконвульсантами при неонатальных судорогах

Степень опасности применения антиэпилептических препаратов (АЭП) не должна быть выше риска осложнений основного заболевания

Применение политерапии крайне нежелательно в связи с высокой вероятностью развития неблагоприятных эффектов АЭП на интенсивно развивающийся головной мозг новорожденного.

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].

- **Гипогликемия** – встречается у 13% новорожденных с НС.

Лечение: внутривенное болюсное введение 10% раствора глюкозы из расчета 200 мг/кг с последующим капельным введением ее из расчета 0,5 г/кг/час (8 мг/кг/мин.). При достижении субнормальных уровней глюкозы в крови показано введение 5% раствора глюкозы.

Когда неонатальные, вызванные гипогликемией, судороги не купируются на фоне введения глюкозы, необходимо включить в терапию фенобарбитал в дозе насыщения из расчета 20 мг/кг/сут.

- **Гипокальциемия** – встречается у 17% новорожденных с неонатальными судорогами.

Лечение: внутривенно, медленно вводят 10% раствор глюконата кальция (1 мл/мин) из расчета 1 – 2 мл/кг (100 – 200 мг/кг) массы тела.

Контроль ЧСС – возможна брадикардия! Не эффективно при гипомагнезиемии.

- **Гипомагнезиемия:** снижение содержания магния в крови <0,62 ммоль/л (норма – 0,62 – 0,9 ммоль/л).

Лечение: при наличии венозного доступа вводится 25% раствор сульфата магния по 0,4 мл/кг каждые 6 часов и далее – по показаниям (не реже 1 раза в сутки!). Та же доза препарата вводится внутримышечно при отсутствии венозного доступа.

При введении раствора сульфата магния необходим контроль АД и ЧСС.

 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 недель. 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].

Международные стандарты терапии НС при метаболических нарушениях

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Препарат  | Неотложная терапия | Поддерживающая терапия |
| 10% раствор глюкозы | 2 мл/кг в/в | До 8 мг/кг/мин в/в капельно |
| 10% раствор глюконата кальция (9,4 Са/мл) или 10% раствор кальция хлорида | - 100 мг/кг или 1 мл/кг в/в в течение 10 мин, - 20 мг/кг или 0,2 мл/кг | 8 мг/кг/сутки в/в (75 мг Са/кг/сут) |
| 50% раствор сульфата магния | 0,25 мл/кг в/м или 125 мг/кг в/м | 0,25 мл/кг повторно каждые 12 часов до нормализации уровня Mg |
| Раствор пиридоксина гидрохлорида | 100 мг в/в | Повторно каждые 5 – 15 минут, максимум до 500 мг с непрерывным ЭЭГ-мониторингом или от 15 до 30 мг/кг в день перорально разделив дозу на 3 приема |

***Антиконвульсантные препараты в неонатальном периоде:***

Препараты первой линии:

* Барбитураты в/в (фенобарбитал, тиопентал натрия). Препарат выбора **фенобарбитал** нагрузочная доза 20 мг/кг, в/в (при отсутствии препарата для в/в введения, возможно использование формы для введения per os) – вводится медленно в течении 10 – 15 мин. Потенцирование дозы по 5 – 10мг/кг каждые 10- 20 мин (максимум 40 мг/кг) в случае рефрактерных судорог – только для форм препарата для в/в введения.

Доза поддержания 2,5 – 5 мг/кг – на одно введение через 12 – 24 часа после нагрузочной дозы, в/в, в/м или per os.

**Тиопентал натрия** в нагрузочной дозе 10 мг/кг в/в медленно, затем 2 – 4 мг/кг/час.

* **Гидантоины** в/в (фенитоин, фосфенитоин, дифенин). **Фосфенитоин** 20 мг/кг эквивалентной дозы фенитоину (ЭДФ) в/в болюсно, через 12 часов переход на поддерживающую дозу 5-8 ЭДФ мг/кг/сут в 2 – 3 приема.

**Фенитоин** нагрузочная доза – 15 – 20 мг/кг в/в – максимальная скорость инфузии 0,5 мг/кг/мин. Доза поддержания – 4 – 8 мг/кг/сут, назначается после нагрузочной дозы в/в капельно со скоростью 0,5 мг/кг/мин. После 1 недели жизни до 8 мг/кг, 2 – 3 раза в день.

*Комментарии:*

*- не вводится в/м;*

*- вводится в отдельную венозную линию, при попадании в окружающие ткани может привести к некрозу, отеку и воспалению;*

*- для профилактики аритмий вводится медленно;*

*- при введении проводится постоянный мониторинг ЧСС и АД так как может привести к артериальной гипотонии.*

* **Бензодиазепины** в/в (диазепам, лоразепам, мидазолам, клоназепам). **Мидазолам** – 0,15 мг/кг, в/в в течении 5 мин или в/в инфузия – 60 – 400 мкг/кг/час. Тип приготовления: 1 мг/кг мидазолама разводится до 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида, 5%, 10% раствора глюкозы. Скорость инфузии 1 мл/час = 20 мкг/кг/час.

*Комментарии: может быть эффективен в случае продолжающихся судорог на фоне приема фенобарбитала, а также может вызывать респираторную депрессию или артериальную гипотензию при быстром введении, или при совместном использовании с наркотическими препаратами.*

**Клоназепам –** 100 мкг/кг, в/в медленно в течении 2 минут или per os.

**Лоразепам** 0,05 **–** 0,1 мг/кг 2 – 3 раза в день

Препараты II – III линии:

* Левитирацетам - 40 мг/кг в/в болюсно, затем 40060 мг/кг/сут в/в или per os в 2-3 приема;
* Карбомазепин в нагрузочной дозе 10 мг/кг, затем 10 – 15 мг/кг в сутки;
* Производные вальпроевой кислоты;
* Лидокаин - Нагрузочная доза – 2 мг/кг, в/в в течении 10 минут, потом в виде инфузии.

Инфузия:

- 6 мг/кг/час в течении 6 часов, затем

- 4 мг/кг/час в течении 12 часов, затем

- 2 мг/кг/час в течении 12 часов

*Комментарии: может быть использован если судороги продолжаются после терапии фенобарбиталом, медазоламом. При использовании проводится постоянный мониторинг ЧСС и АД.*

* Вигабатрин;
* Топирамат.

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.

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.

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). Если результаты анормальны, 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 анормальная активность, антиконвульсанты назначают на длительный срок. Каждые 3 месяца рекомендуют повторять обследование.

Таблица 4

**Стандартная терапия НС**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Антиконвульсант | Нагрузочная проба | Поддерживающая доза | Введение |
| Phenobarbital | 20 мг/кг | 3-5 мг/кг/сут | В/в, в/м внутрь |
| Phenytoin | 20 мг/кг | 3-5 мг/кг/сут | В/в, внутрь |
| Fosphenytoin | 20 мг/кг | 3-5 мг/кг/сут | В/в, в/м |
| Lorazepam | 0,05-0,1 мг/кг | Каждые 8-12 часов | В/в |
| Diazepam | 0,25 мг/кг | Каждые 6-8 часов | В/в |
| Dexamethasone | 0,6-2,8 мг/кг |  | В/в |
| Pyridoxine (B6) | 50-100 мг | 50 мг | В/в, в/м |
| Acidi Folici | От 2,5 мг до 4 мг/кг/сут |  | Внутрь |
| Magnii Sulfatis 25% | 0,4 мл/кг каждые 6 часов |  | В/в |
| Коррекция КОС, электролитиков | Согласно данным мониторинга |

Таблица 5

**Альтернативное лечение НС**

|  |  |
| --- | --- |
| Внутривенное введение антиконвульсантов | Пероральный прием антиконвульсантов |
| Phenobarbital (высокие дозы): 25-40 мг/кг/сут, затем 1 мг/кг/часThiopental: 10 мг/кг, затем 2-4 мг/кг в часMidazolam: 0,2 мг/кг, затем 0,1-0,4 мг/кг/часClonazepam: 0,1 мг/кгLidocaine: 2 мг/кг, затем 6 мг/кг/часValproic acid: 10-25 мг/кг, затем 20 мг/кг/сут в три введенияParaldehyde: 200 мг, затем 16 мг/кг/часChlormethiazole: начальная инфузия 0,08 мг/кг в минутуDexamethasone: 0,6-2,8 мг/кгPyridoxine (B6): 50-100 мг, затем 100 мг каждые 10 минут (вплоть до 500 мг)Синактен-депо, АКТГ: 0,25 мг/кг/сутИммуноглобулин: 0,2-0,4 г/кг/сут | Primidone: 15-25 мг/кг/сут в 3 приемаClonazepam:0,1 мг/кг в 2-3 приемаCarbamazepine: 10 мг/кг/сут, затем 15-20 мг/кг в 2 приемаValproic acid:10-25 мг/кг/сут, затем 20 мг/кг/сут в 3 приемаVigabatrin: 50 мг/кг/сут в 2 приема, вплоть до 200 мг/кг в деньLamotrigine: 1-6 мг/кг/сут в 2 приемаTopiramate: 3 мг/кг/сутZonisamide: 2,5 мг/кг/сутLevetiracetam: 10 мг/кг/сут в 2 приемаAcidi Folici: от 2,5 мг до 4 мг/кг/сут |

## 3.2 Хирургическое лечение

При наличии ВЧК – консультация врача-нейрохирурга с определением дальнейшей тактики ведения пациента.

## 3.3 Иное лечение

Медико-биологическое консультирование.

4. Реабилитация

После купирования острого состояния – дальнейшее наблюдение, реабилитацию и ведение пациента осуществляет врач-невролог.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

5.1 Профилактика

Профилактика развития тяжелых гестозов, хронической и острой гипоксии плода, невынашивания.

5.2 Ведение пациентов

Педиатр осматривает ребенка ежемесячно в течение 2 лет.
 Невролог осматривает ребенка на 1 месяце жизни, далее каждые 3 месяца на первом году жизни и каждые 6 месяцев на втором году жизни ребенка.

Окулист - в 1 месяц и в 1 год жизни, далее – по показаниям.

ЛОР-врач – в 1, 4, 6, 12 месяцев жизни, далее – по показаниям.

Аудиологический скрининг проводится в 1 месяц жизни или после выписки из стационара второго этапа выхаживания.

Нейросонография проводится 1 месяц, далее по показаниям

Сроки реабилитации зависят от степени тяжести и выраженности клинических проявлений поражения ЦНС. Иммунизацию проводят по индивидуальному графику в соответствии с календарем прививок. Если педиатру неясен характер изменений ЦНС, он направляет ребенка к неврологу для уточнения активности процесса, после чего принимает решение о проведении вакцинации.

6. Организация медицинской помощи

Организационно-технические условия оказания медицинской помощи

|  |  |
| --- | --- |
| Вид медицинской помощи | Специализированная медицинская помощь |
| Условия оказания медицинской помощи | Стационарно / в дневном стационаре |
| Форма оказания медицинской помощи | плановая |

7. Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания/синдрома

Эпилептические синдромы с дебютом в неонатальном периоде. Симптоматические НС следует дифференцировать с неонатальными эпилептическими синдромами. В предложениях Комиссии по классификации и терминологии Международной противоэпилептической лиги [13] определены три электроклинических эпилептических синдрома периода 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 мигрирующие 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 обнаруживают 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 начаться 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 месяцев, чаще – на 1-м месяце 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 месяцем 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 (ЗМППМ), 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 ЗМППМ. А.А. Холин [19] провел обследование 19 младенцев с клинико-электро-энцефалографическими характеристиками ЗМППМ (10 мальчиков и 9 девочек). Семейный анамнез по эпилепсии у всех пациентов не был отягощен. В 11 (57,9%) случаях ЗМППМ 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 гипоксически-ишемическое поражение ЦНС; у 2 (10,5%) детей – смешанное гипоксически-ишемическое и инфекционное поражение ЦНС за счет микст-инфекций (цитомегаловирус, уреаплазма, 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. Облигатными 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 ЗМППМ практически были особой формой младенческого эпилептического статуса в виде мигрирующего мультифокального эпилептического статуса [19].

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

Особенно часто за судороги принимают крупноразмашистый 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, гипоксически-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 особенно 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 «рубральный 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 преходящей 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 изо лированно 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, миоклонии 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 специфическими 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, непроизвольны, 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].

При диагностике НС необходимо учитывать наличие у младенцев определенных состояний, не относящихся к судорожным феноменам и не требующих специфического лечения.

НС требуют пристального внимания и жесткого мониторинга для того, чтобы максимально быстро установить истинный генез судорожного состояния у новорожденного. Не терпит отлагательств выявление обменных нарушений и инфекций ЦНС. Следует, однако, отметить, что даже при полном использовании всего современного арсенала диагностических средств причины 10 % судорог остаются неизвестными.

Критерии оценки качества медицинской помощи

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | Критерии качества | Уровень достоверности доказательств | Уровень убедительности рекомендаций |
| 1 | Рекомендуется проведение неоднократных курсов реабилитации с использованием физических факторов, в том числе кинезитерапии | С | 1 |
| 2 | Рекомендуется использование мультидисциплинарного подхода с участием невролога, офтальмолога, педагога-психолога. | С | 1 |

Список литературы

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 thera- py. 3rd ed. New York: Demos; 2008. p. 229–40.
5. Sheth R.D., Hobbs G.R., Mullett M. Neonatal seizures: inci- dence, onset, and etiology by gestational age. Obs J Perinatol 1999; 19: 40–50.
6. 6. Saliba R.M., Fred A.J., Kim W.D., et al. Incidence of neona- tal 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 popula- tion-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: 7l–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 epidemiolo- gy 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. Gygax 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
18. Publishing; 2005.
19. Petelin Gadze Z. Epilepsy in Children – clinical and social aspects. In: TechInTech Publisher; 2011.
20. Холин А.А. Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества, или синдром Коппола–Дюлака
21. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2013, т. 113, № 3, с.21–27.
22. 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.
23. Zupanc M.R. Neonatal seizures. Pediatr Clin N Am 2004; 51: 961–78.
24. Dehan M., Gabilan J.C., Navelet Y., et al. Fifth day fits. Arch Dis Child 1982; 57: 400–1.
25. 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.
26. Hahn J.S., Olson D.M. Etiology of neonatal seizures. Neoreviews 2004; 5: 327–35.
27. 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 ado- lescence. 4th ed. Montrouge (France): John Libbey & Co, 2005. p. 3–16.
28. Marsh E., Cooper E. Benign familial neonatal seizures. In: Chapman K., Rho J.M., editors. Pediatric epilepsy case stud- ies from infancy and childhood through adolescence. Taylor and Francis Group LLC; 2009. p. 65–9.
29. Ohtahara S., Ohtsuka Y., Oka E. Epileptic encephalopathies in early infancy. Indian J Pediatr 1997; 64: 603–12.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Ellenberg J.H., Hirtz D.G., Nelson K.B. Age at onset of seizures in young children. Ann Neurol 1984; 15: 127–31.
35. Da Silva L.F.G., Nunes M.L., Da Costa J.C. Risk factors for developing epiliepsy after neonatal seizures. Pediatr Neurol 2004; 30: 271–7.
36. Clancy R.R., Legido A. Postnatal epilepsy after EEG-con- firmed neonatal seizures. Epilepsia 1991; 32: 69–76.
37. Brunquell P.J., Glennon C.M., DiMario F.J. Jr., et al. Prediction of outcome based on clinical seizure type in new- born infants. J Pediatr 2002; 140: 707–11.

Приложение А1

Состав Рабочей группы

Председатель:

Паламарчук Виктор Михайлович **–** заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей, государственного учреждения «Республиканский центр матери и ребенка», врач реаниматолог-анестезиолог.

**Члены рабочей группы:**

1. Пахомов Артем Михайлович– реаниматолог-анестезиолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей государственного учреждения «Республиканский центр матери и ребенка».

2. Славиогло Юлия Павловна – врач неонатолог первого педиатрического отделения новорожденных и недоношенных детей государственного учреждения «Республиканский центр матери и ребенка».

3. Федоренко Карина Анатольевна- заведующий первым педиатрическим отделением новорожденных и недоношенных детей государственного учреждения «Республиканский центр матери и ребенка», врач-неонатолог.

4. Шульга Елена Андреевна – врач-невролог консультативно-диагностической поликлиники государственного учреждения «Республиканский центр матери и ребенка».

**Конфликт интересов:** конфликт интересов отсутствует.

Экспертизу проекта клинических рекомендаций провел главный внештатный невролог Министерства здравоохранения Приднестровской Молдавской Республики, эксперт по клиническому направлению (специальности) «Неврология» **Бутенко Ж.А. –** заведующая отделением ангионеврологии государственного учреждения «Республиканский госпиталь инвалидов Великой Отечественной войны».

**Конфликт интересов:** конфликт интересов отсутствует.

# Приложение Б

# Алгоритмы действий врача

А**лгоритм клинической диагностики неонатальных судорог**

Однократные, транзиторные

Повторные приступы

Индуцированные приступы, стереотипность при которых отсутствует

Спонтанно возникающие стереотипные приступы

Время возникновения (часы, дни) после рождения.

 Характер приступов, частота, длительность

Подозрение на неонатальные судороги

Тремор Двигательные рефлекторные автоматизмы Доброкачественный неонатальный миоклонус Рефлекторно индуцированный миоклонус Неонатальные гиперкинезы Дистонические эпизоды

Неонатальные судороги

Несудорожные пароксизмы

Дифференцированное ведение детей с неонатальными судорогами

Алгоритм применения АЭП при неонатальных судорогах

Фенобарбитал в нагрузочной дозе 20-30 мг/кг в/в

Судороги купированы?

Повторные болюсы от10 до 20 мг/кг с целевым уровнем ФБ до 50 мкг/мл или максимальной 50 мг/кг в сутки

Начать ЭЭГ мониторинг до отсутствия судорог в течении 24 часов

Через 12 часов переход на поддерживающую дозу ФБ от 4 до 6 мк/кг/сут в 2 приема

Проведение ЭЭГ мониторинга до фиксации отсутствия судорог в течении 24 часов

Судороги продолжаются\*

Частые судороги, включая status epilepticus

Редкие судороги

Кардиопатология и/или нестабильность гемодинамики

Кардиопатология и/или нестабильность гемодинамики

Фосфенитоин 20 мг/кг эквивалентной дозы фенитоину (ЭДФ) в/в болюсно, через 12 часов переход на поддерживающую дозу 5-8 ЭДФ мг/кг/сут в 2 – 3 приема

Пациент уже получает Фенитоин/Фосфенитоин

 Мидазолам 0,15 мг/кг в/в болюсно, затем 0,06 мг/кг/час инфузионно, титрую до достижения эффекта (максимально 0,4 мг/кг/час).

Постепенная отмена при отсутствии судорог в течении 24 часов.

Левитерацитам 40 мг/кг в/в болюсно, затем 40060 мг/кг/сут в/в или per os в 2-3 приема

Лидокаин\* 2 мг/кг в/в болюсно, затем инфузия в дозе 7 мг/кг/час в течении 4 часов, затем 3,5 мг/кг/час в течении 12 часов, затем 1,75мг/кг/час в течении 12 часов (всего 28 часов), продолжить ФБ

Левитирацетам 40 мг/ кг в/в болюсно, затем 40-60 мг/кг/сут в/в или per os в 2-3 приема

**Протокол диагностики и лечения судорог у детей первых 7 суток жизни**

**Причины судорог в зависимости от возраста ребенка (по T.L.Gomella):**

* первые часы жизни – следствие применение местных анестетиков у матери (редко);
* с 30 мин по 3-е суток после рождения – дефицит пиридоксина (В6-зависимые судороги);
* 1-й день – метаболические судороги вследствие гипогликемии, гипокальциемии, гипоксически-ишемической энцефалопатии (дебютируют через 6 – 18 ч после родов и усиливаются в следующие 24 – 48 ч);
* 2-й – 3-й день – синдром отмены вследствии наркотической зависимости у матери, приема антидепрессантов и т.д., менингит;
* 5-й день и старше – гипокальциемия, TORCH-инфекции, пороки развития.

***Клиника:***

- Генерализованные клонические судороги.

- Тонические.

- Миоклонические подергивания.

- Апное.

- Тонические отклонения глазных яблок.

- Сосудодвигательные реакции.

- Качательные движения конечностей.

- Сосание, жевание.

- Подергивание век.

***Обследование:***

- Неврологический статус.

- Внимательный осмотр головы. Характеристики большого родничка.

- Глюкоза сыворотки крови. Электролиты (Na, Са, Mg).

- КОС.

- Клинический анализ крови.

- С-RP.

- Билирубин.

- Нейросонография. (Мало эффективна в идентификации субдурального и эпидурального кровотечения и поражения паренхимы).

- При трудно контролируемых судорогах - ЭЭГ.

- LP (при подозрении на инфекцию).

**По показаниям**

- Обследование на врожденные дефекты метаболизма.

- Обследование на токсоплазмоз, герпес, краснуху, цитомегалию, сифилис.

- ЯМРТ/КТ.

***Лечение***

1. Обеспечение адекватного дыхания, возможно респираторная поддержка.
2. Нормализация КОС, АД, температуры, наладить в/в доступ.
3. При гипогликемии 200 – 400 мг/кг раствора **декстрозы** в/в болюсно (2-4 мл/кг 10% декстрозы)
4. При гипокальциемии: **Са глюконат 10%** 2 мл/кг в/в за 5-10 мин (при необходимости повторить через 10 мин), поддерживающая в/в 500 мг/кг/сут.
5. При тяжелой гипомагниемии (менее 0.66 ммоль/л): **MgSO4** в/в 50-100 мг/кг за 1-2 часа. Через 12 часов мониторинг Mg в сыворотке (возможна повторная доза).
6. При любых длительных судорогах проба с **пиридоксином**: 50-100 мг в/в.
7. Подумать об ограничении приема жидкости.
8. Антибактериальная терапия при подозрении на менингит/менингоэнцефалит
9. Если не найдены метаболические нарушения:

-Препарат первой линии - Фенобарбитал (люминал)

**Фенобарбитал** – начальная доза10 мг/кг в/в в течение 5 мин, при продолжающихся судорогах 10 мг/кг с интервалом 5 мин до суммарной дозы 40 мг/кг; поддерживающая доза 3-5 кг в сутки в 2 приема п/о. (в отделении не применяется по причине отсутствия в/в форм и возможности приготовления порошков для п/о введения).

-Препараты 2-ой линии (фенитоин, лидокаин – под контролем ЭКГ-мониторинга)

**Фенитоин** (фенгидан)начальная доза 5-10 мг/кг в течение 10-15 мин в/в короткой инфузией (максимальная скорость 1 мг/кг/мин). Перед введением и после промыть катетер физраствором. Доза поддержания – 3-5мг/кг/сут. в/в или п/о в 2 приема (в отделении не применяется по причине отсутствия в/в форм и возможности приготовления порошков для п/о введения.)

**Лидокаин** – 4мг/кг/ч в/в в первые сутки, затем 1 мг/кг/ч (при рефрактерности к лечению вышеперечисленными препаратами).

Прочие препараты:

* - **диазепам/сибазон** 0,1 мл/кг однократно в/в, **элзепам** 0,1 мл/кг однократно, в/в.
* - **натрия оксибат 20%** 100 -200 мг/кг/сут. в/в в продленной инфузии.
* - при продолжающихся судорогах: **тиопентал** 5 мг/кг в/в очень медленно, затем начальная доза 1 мг/кг/час, при продолжении судорог доза постепенно увеличивается.
* - с целью миорелаксации при десинхронизации с аппаратом ИВЛ и невозможности синхронизации путем подбора параметров вентиляции – **ардуан** 0,04 мл/кг в/в, медленно.

Плановая противосудорожная терапия после консультации детского невролога:

-**депакин** п/о 20-40 мг/кг/сут в 2-3 приема с индивидуальным подбором дозировки.

Если судороги не поддаются п/судорожной терапии, возможен порок развития головного мозга, различные нарушения метаболизма.

# Приложение В

# Информация для пациента

Неонатальные судороги (НС) — это полиэтиологический клинический синдром периода новорожденности, который указывает в первую очередь на церебральные нарушения.

НС возникают в первые 4 недели жизни доношенного новорожденного (с 1-го по 28-й день). Для преждевременно рожденных младенцев этот срок соответствует постконцепционному возрасту в 44 недели (постконцепционный возраст равен сумме гестационного периода до рождения и длительности постнатального периода).

Частота НС колеблется от 0,7 до 16 (L. Nirupama, 2000; M. Levene, 2002) на 1000 живорожденных детей, что объясняется сложностью идентификации. НС — неоднозначный возрастзависимый феномен, припадки часто неразвернутые, с отсутствием вторичной генерализации, и, как правило, остаются незамеченными, не всегда отличимы от нормальной активности. В процессе миелинизации и синаптогенеза припадки «эволюционируют». Кроме того, нередко регистрируются так называемые «скрытые» судороги, то есть судороги без клинических проявлений, которые диагностируются только электроэнцефалографически (L. Nirupama, 2000; M.S. Scher, 2002; G.B. Boylan, 2002).

В большинстве случаев (свыше 90 %) НС являются симптоматическими, и только примерно 10 % наследственно детерминированы (идиопатические НС). По наблюдениям Mizrahi и Kellaway, наибольший удельный вес имеет гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) (32 %), внутричерепные кровоизлияния (ВЧК) составляют 17 %, внутриутробные инфекции (ВУИ) с поражением центральной нервной системы — 14 %, церебральные мальформации — 7 %, метаболические нарушения — 6 %, врожденные нарушения метаболизма — 3 %, факоматозы — 2 % и неизвестные причины — 10 %.

Так как незрелый мозг обладает высокой эпилептогенностью, наличие НС — часто первый признак неврологической дисфункции. Судороги обычно свидетельствуют о тяжести патологии и являются основным симптомом, предсказывающим когнитивный и двигательный дефицит в дальнейшем развитии ребенка. Прогноз НС неблагоприятен в большинстве случаев, летальность составляет от 15 до 40 %. У 11–90 % выживших детей драматичны и отдаленные последствия, проявляющиеся эпилептической энцефалопатией с нарушением когнитивных функций, трудностями в обучении и коммуникации, девиантным поведением, задержкой моторики.

 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. Почему судороги опасны для развивающегося мозга?

1. Приступ снижает уровни АТФ, фосфокреатина, глюкозы и увеличивает уровень АДФ, пирувата, лактата => переход к гликолизу и анаэробному метаболизму => дефицит глюкозы, гипоксия.

2. Увеличение лактата => локальное расширение сосудов и нарушение ауторегуляции мозгового кровотока => повышается риск кровотечения (из зародышевого матрикса и в полутень (penumbra) ишемических инфарк­тов).

3. Несмотря на увеличенный кровоток, высокий метаболический спрос вследствие припадка не компенсируется, происходит уменьшение белкового метаболизма/синтеза ДНК, РКН и непоправимое повреждение при делении клетки => замедление нейронального дифференцирования и миелинизации, нарушение синаптических связей и апоптоз.

Таким образом, припадок возникает, когда большая группа нейронов подвергается чрезмерной синхронизированной деполяризации. Нарушение уровня глутамата, аспартата, приток кальция, дефицит энергии, развитие гипоксии и утрата церебральной ауторегуляции кровотока с его увеличением обусловливают вторичный повреждающий эффект. В связи с этим возникает необходимость адекватной диагностики и терапии НС с первых дней жизни младенца.

В Международной классификации эпилепсии (1989 г.) НС отнесены к категории возрастзависимых судорожных синдромов, однако идиопатические НС верифицируются как формы наследственно обусловленных (семейных) эпилепсий, дебютирующих в неонатальном периоде.

Как полиэтиологический синдром НС имеют достаточно широкий спектр клинических проявлений и времени манифестации, что следует учитывать при установлении диагноза (табл. 2). Постановка нозологического диагноза, специфическим проявлением которого являются НС, определяется целым комплексом критериев: гестационный возраст, анамнестические семейные данные, в первую очередь пренатальная история развития, интранатальная ситуация и характер течения ранней неонатальной адаптации. Анамнез и сопутствующий неонатальным конвульсиям клинический синдромокомплекс являются важными ключами к раскрытию этиологии НС:

1. 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.

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

3. История родов не менее важна: тип родоразрешения и документированный травматический фактор. Оценка по шкале Апгар также предлагает этиологический фактор. Однако низкая оценка без потребности в реанимации и последующей интенсивной терапии вряд ли может быть связанной с НС.

4. Послеродовая история не менее существенна: НС у младенцев с беспрецедентной до рождения историей и родами, возможно, являются результатом постнатальных причин. Наличие тремора, возможно, предполагает родоразрешение с использованием анальгезии или неонатальную гипокальциемию. Нестабильность кровяного давления, лихорадка свидетельствуют в пользу инфекции или сепсиса.

Состояние церебральной возбудимости (тремор, гиперчувствительность к сенсорным раздражителям, возбудимость ребенка и двигательное беспокойство, уменьшение продолжительности сна, повышение мышечного тонуса, вегетативные расстройства), переходящее в судорожный припадок, может наблюдаться при так называемом **синдроме отмены**. Чаще всего эти нарушения фиксируются у детей матерей, принимавших наркотические и лекарственные препараты в период беременности. К веществам, наиболее часто вызывающим пассивную зависимость у плода, относятся: наркотические анальгетики, алкоголь, барбитураты, трициклические антидепрессанты. Судороги сопровождаются приступами цианоза, арефлексией и могут продолжаться до 3–7 дней. На 4–6-е сутки присоединяются гастроинтестинальные расстройства (вялое сосание, срыгивание, рвота и диарея). Лечебный эффект достигается при назначении фенобарбитала или диазепама (при гастроинтестинальных расстройствах).

Выявить основной этиологический фактор и должным образом диференцировать 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.

Таким образом, при диагностике НС необходимо учитывать наличие у младенцев определенных состояний, не относящихся к судорожным феноменам и не требующих специфического лечения.

НС требуют пристального внимания и жесткого мониторинга для того, чтобы максимально быстро установить истинный генез судорожного состояния у новорожденного. Не терпит отлагательств выявление обменных нарушений и инфекций ЦНС. Следует, однако, отметить, что даже при полном использовании всего современного арсенала диагностических средств причины 10% судорог остаются неизвестными.

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 НС, для оценки эффективности терапии.

Непосредственные направления в лечении НС включают стабилизацию состояния новорожденного, купирование пароксизмов, предупреждение повторных конвульсий, снижение риска инвалидизации ребенка. 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, гипомагнезиемия или гипофосфатемия), требуют коррекции и мониторинга этих нарушений. Как известно, НС при метаболических нарушениях не отвечают на антиэпилептические препараты (AЭП), и купировать конвульсии этими средствами нецелесообразно.

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

Терапию судорожных состояний неонатального периода подразделяют на стандартную (стартовую, традиционную) (табл. 4) и альтернативную. Альтернативная терапия назначается при резистентных НС, когда существуют факторы риска грубого неврологического дефицита

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). Если результаты анормальны, 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 анормальная активность, антиконвульсанты назначают на длительный срок. Каждые 3 месяца рекомендуют повторять обследование.

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.