


**М.Ю.Фомина, Т.В.Мелашенко,
А.Б.Пальчик, А.Е.Понятишин**

СУДОРОГИ НОВОРОЖДЕННЫХ

 **Москва
«МЕДпресс-информ»
2023**

УДК 616-009.24+616-053.3

ББК 56.12:57.31

Ф76

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Книга предназначена для медицинских работников.

Фомина, Мария Юрьевна

Ф76 Судороги новорожденных / М.Ю.Фомина, Т.В.Мелашенко, А.Б.Пальчик, А.Е.Понятишин. – Москва : МЕДпресс-информ, 2023. – 408 с. : ил.
ISBN 978-5-907632-00-4

Настоящая монография отражает многолетний опыт работы авторов в области неонатальной неврологии и результаты их исследований в распознавании, диагностике и лечении судорог новорожденных, а также представляет достижения различных неонатологических и неврологических школ и центров по данному вопросу.

Рассмотрены вопросы эпидемиологии, этиологии, механизмов развития неонатальных судорог. Показана роль генетических, метаболических и токсических нарушений, гипоксии мозга и других факторов в возникновении рассматриваемого состояния. Особое внимание уделено взаимоотношению судорог новорожденных и развития драматических заболеваний грудного возраста – эпилептических энцефалопатий. Представлены классификация, клиническая картина, нейрофизиологические паттерны, нейрохимические изменения и генетические маркеры неонатальных судорог, а также прогноз развития детей в зависимости от характера пароксизмов. Лечение изложено в соответствии с современными требованиями доказательной медицины.

Книга предназначена для неонатологов, неврологов, специалистов по интенсивной терапии и реанимации новорожденных, нейрофизиологов и студентов медицинских вузов.

УДК 616-009.24+616-053.3

ББК 56.12:57.31

ISBN 978-5-907632-00-4

© Фомина М.Ю., Мелашенко Т.В.,
Пальчик А.Б., Понятишин А.Е., 2023
© Оформление, оригинал-макет, иллюстрации.
Издательство «МЕДпресс-информ», 2023

СОДЕРЖАНИЕ

Сокращения	7
Введение	8
1. Эпидемиология	15
2. Этиология	18
3. Патогенез	25
4. Классификация и клинические фенотипы	33
4.1. Классификации неонатальных судорог	33
4.2. Клиническая характеристика неонатальных судорог	43
4.2.1. Фрагментарные приступы	44
4.2.2. Клонические судороги	46
4.2.3. Тонические судороги	47
4.2.4. Миоклонические судороги	48
4.2.5. Эпилептические спазмы	49
4.2.6. Эпилептический статус у новорожденных	52
5. Неонатальные судороги вследствие антенатальной экспозиции токсических веществ	58
5.1. Антенатальная экспозиция алкоголя	60
5.2. Антенатальная экспозиция наркотических средств	65
5.2.1. Героин и суррогаты («ханка»)	65
5.2.2. Метадон	78
5.2.3. Кокаин	80
5.3. Антенатальная экспозиция нейротропных медикаментов ..	88
5.3.1. Противосудорожные средства	90
5.3.2. Бензодиазепины	97
5.3.3. Антидепрессанты	98
5.3.4. Нейролептики	102
5.4. Пренатальная экспозиция токсичных факторов внешней среды	103
5.4.1. Ртуть	104
5.4.2. Свинец	106
5.4.3. Мышьяк	107
5.4.4. Кадмий и марганец	108
6. Неонатальные судороги вследствие метаболических нарушений у новорожденных	110

6.1. Общие понятия и эпидемиология	110
6.2. Гипогликемия	111
6.2.1. Обмен глюкозы у новорожденного ребенка	111
6.2.2. Механизмы развития гипогликемии у новорожденных	112
6.2.3. Поражения нервной системы при гипогликемии новорожденных	116
6.2.4. Диагностика	118
6.2.5. Лечение	118
6.3. Гипокальциемия	120
6.3.1. Ранняя гипокальциемия	120
6.3.2. Поздняя гипокальциемия	122
6.3.3. Диагностика	124
6.3.4. Лечение	124
6.4. Гипомагниемия	124
7. Неонатальные судороги при гипоксически-ишемической энцефалопатии	126
7.1. Общие понятия и эпидемиология	126
7.2. Факторы риска, этиология и патогенез	127
7.3. Клиническая картина	128
7.4. Нейрофизиологическая диагностика	131
7.5. Лечение	136
7.6. Прогноз	137
8. Ранние эпилептические синдромы и энцефалопатии	138
8.1. Общие положения	138
8.2. Клинические формы заболеваний с неонатальной эпилепсией	146
8.3. Неонатальные эпилептические энцефалопатии, обусловленные наследственными болезнями обмена веществ	159
8.3.1. Врожденные нарушения обмена аминокислот	162
8.3.2. Врожденные нарушения обмена органических кислот (органические ацидемии/ацидурии)	168
8.3.3. Врожденные нарушения энергетического обмена ...	184
8.4. Пероксисомальные и лизосомальные нарушения	207
8.5. Мутации генов, обеспечивающих транскрипционную систему	211
8.6. Эпилептические энцефалопатии, обусловленные мутациями генов, регулирующих функции синаптической передачи в нервных клетках	215
8.6.1. Генетические каналопатии	215
8.6.2. Мутации белков-транспортёров и нарушения сигнальной передачи	234

8.6.3. Мутация генов, кодирующих активность нейротрансмиттеров и их высвобождение (везикулопатии)	235
8.7. Особые формы ранних эпилептических энцефалопатий . . .	239
8.7.1. Ранняя миоклоническая энцефалопатия	241
8.7.2. Ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия (синдром Отахары)	246
8.7.3. Младенческая эпилепсия с мигрирующими фокальными приступами	250
8.7.4. Доброкачественные неонатальные эпилептические синдромы	257
9. Диагностика	263
9.1. Общие положения	263
9.2. Электроэнцефалография	264
9.2.1. Рутинная электроэнцефалография	264
9.2.2. Суммарная (амплитудно-интегрированная) электроэнцефалография и мониторинг мозговой активности	277
9.3. Дифференциальная диагностика	284
10. Лечение	304
10.1. Принципы лечения	304
10.2. Алгоритмы лечения неонатальных судорог	305
10.2.1. Алгоритм фармакотерапии неонатальных судорог (Royal Cornwall Hospitals, 2020)	306
10.2.2. Алгоритм SLHD (Sydney Local Health District – Royal Prince Alfred Hospital, 2020)	306
10.2.3. Лечение рефрактерных неонатальных судорог, эпилептического статуса у новорожденных детей	310
10.2.4. Лечение витаминзависимых судорог новорожденных	315
10.2.5. Фармакорезистентные судороги новорожденных	315
10.3. Характеристика отдельных противосудорожных препаратов	317
10.3.1. Фенобарбитал	317
10.3.2. Фенитоин	321
10.3.3. Бензодиазепины	322
10.3.4. Леветирацетам	326
10.3.5. Препараты вальпроевой кислоты	329
10.3.6. Карбамазепин	332
10.3.7. Лидокаин	335
10.3.8. Топирамат	337
10.3.9. Вигабатрин	340
10.3.10. Ламотриджин	341
10.4. Длительность лечения неонатальных судорог антиконвульсантами	343

11. Прогноз	344
11.1. Общие положения	344
11.2. Прогноз в зависимости от клинической характеристики неонатальных судорог	348
11.2.1. Прогноз у новорожденных с эпилептическим статусом	348
11.2.2. Прогноз фармакорезистентности судорог новорожденных	348
11.2.3. Коморбидность судорог новорожденных	349
11.2.4. Электроэнцефалографические предикторы неблагоприятного исхода судорог новорожденных	350
Заключение	352
Приложения	353
Приложение 1. Руководство «губы–желобок»	353
Приложение 2. Четырехбалльная кодовая система диагностики фетального алкогольного синдрома Университета штата Вашингтон	354
Примеры категорий, нозологических форм и диагностического кода в соответствии с четырехбалльной кодовой системой	355
Приложение 3. Модифицированная оценка абстинентного синдрома новорожденного	356
Приложение 4. Скрининг-схема оценки состояния нервной системы новорожденного (Профиль угнетения– раздражения)	357
Литература	362

ВВЕДЕНИЕ

Период новорожденности (неонатальный период) является драматическим этапом развития, в котором сложным и противоречивым образом переплетаются физиологические, адаптационные и иногда патологические процессы в организме младенца.

Судороги новорожденных (неонатальные судороги – НС) представляют собой феномен, отражающий многочисленные изменения, разнообразно распределяющиеся по отдельным «осям» понимания существования нервной системы ребенка (генетическое/эпигенетическое; нормальное/патологическое; оптимальное/субоптимальное; структурное/функциональное; фокальное/генерализованное и т.д.).

Необходимо обозначить, что периодом новорожденности называют период от момента рождения до 28 сут. жизни после рождения включительно у доношенного ребенка (или до 44 нед. постменструального возраста [ПМВ] у недоношенного ребенка). Новорожденных детей классифицируют по сроку гестации и массе при рождении следующим образом (табл. 0.1).

Если с понятием новорожденности имеется установленная четкость, то значение термина «судороги» различается в разных языках.

В русском языке слово «судороги» носит двоякий смысл: 1) приступ с конвульсиями; 2) неконтролируемое сокращение мышц (например, икроножных). В англоязычной литературе имеется существенное различие между этими понятиями: «судороги» как конвульсивный приступ обозначаются «seizures» или «fits», «судороги» как неконтролируемое напряжение мышц – «cramps».

Существует несколько определений НС.

В соответствии с холистическим определением М.С.Victorio (2022), НС представляют собой ненормальные электрические разряды нервной системы новорожденного, обычно проявляющиеся стереотипной мышечной активностью или автономными (вегетативными) изменениями. Диагноз подтверждается электроэнцефалографией (ЭЭГ), необходим поиск причин; лечение зависит от причины.

НС – это патологические стимул-независимые, стереотипные, как правило, повторные и относительно кратковременные, имеющие отчетливое начало и окончание клинические феномены, манифестирующие в различных комбинациях пароксизмальными изменениями основных неврологических функций новорожденного, являющихся следствием чрезмерных разрядов нейронов коры головного мозга (Pressler R.M. et al., 2021).

Таблица 0.1. Классификация новорожденных по сроку гестации и массе при рождении (Karnati S. et al., 2020)

ПМВ, нед.	
Недоношенные	<37 или 259 дней с начала последней менструации
– экстремально	<28
– глубоко	28 ^{0/7} –31 ^{6/7}
– умеренно	32 ^{0/7} –33 ^{6/7}
– поздние	34 ^{0/7} –36 ^{6/7}
Доношенные	37 ^{0/7} –41 ^{6/7}
– ранние	37 ^{0/7} –38 ^{6/7}
– полностью	39 ^{0/7} –40 ^{6/7}
– поздние	41 ^{0/7} –41 ^{6/7}
Переношенные	>42 ^{0/7}
Масса тела при рождении, г	
Маловесные	<2500
Очень низкой массы	<1500
Экстремально низкой массы	<1000
Микроплоды (micro premie)	<750
Малые для срока гестации	<1 SD от среднего
Большие для срока гестации	>1 SD от среднего

Примечание: SD – стандартное отклонение.

Наиболее известным определением НС является следующее: пароксизмальное нарушение неврологических функций (моторных, поведенческих, вегетативных), которое наблюдается в первые 28 дней жизни у доношенных новорожденных и до 44 нед. гестации у недоношенных новорожденных (Volpe J.J., 1989).

В связи с этим необходимо упомянуть несколько определений пароксизма, закрепленных в русских толковых словарях.

Пароксизм, -а, м. (спец. и книжн.). Внезапный и сильный приступ (болезни, чувства). П. малярии. П. смеха. В пароксизме отчаяния. Прил. *пароксизмальный*, -ая, -ое. (Толковый словарь под ред. С.И.Ожегова и Н.Ю.Шведовой).

Пароксизм, м., греч. Приступ, припадок болезни или сильной страсти. Пароксизм лихорадки у него через день. Он в пароксизме исступленья. (Толковый словарь В.И.Даля).

Пароксизм, -а, м. (греч. *paroxysmos*; букв. раздражение) (книжн.). 1. Периодически возвращающийся приступ болезни (мед.). Пароксизм лихорадки. 2. (перен.) Внезапный приступ какого-нибудь сильного душевного возбуждения и его внешнее проявление. В пароксизме страсти. Парок-

сизмы смеха все еще схватывали его (М.Горький). (Толковый словарь русского языка под ред. Д.Н.Ушакова).

Пароксизм – усиление какого-либо болезненного припадка (лихорадки, боли, одышки) до наивысшей степени; иногда этим словом обозначают также периодически возвращающиеся приступы болезни, например болотной лихорадки, подагры. (Энциклопедический словарь Ф.А.Брокгауза и И.А.Ефрона).

НС относят 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 (Заваденко А.Н. и др., 2013).

Более чем 30-летний опыт изучения рассматриваемого состояния позволяет выделить три этапа изменений отношения к НС. В значительной степени эта этапность обусловлена изменением технической оснащенности неонатологических отделений и характером теоретических знаний. С конца 1970-х годов до начала 1990-х годов при редкой возможности проведения ЭЭГ доминировала тактика интерпретации НС как эпилепсии, требующей длительной антиконвульсантной терапии. С начала 1990-х годов при более широком использовании ЭЭГ в неонатологии было описано значительное число случаев НС, не имеющих под собой очевидных причин и электрографической основы, что сформировало более сдержанное к ним отношение и назначение короткого (не более 1 мес.) противосудорожного лечения.

Последние два десятилетия ознаменовались серией работ, раскрывающих генетическую, нейрохимическую и нейрофизиологическую основу НС и связь ряда НС с развитием эпилепсии, а также формированием когнитивных и поведенческих расстройств.

Возможная ассоциация НС с эпилепсией требует разъяснения основных понятий последнего заболевания.

В соответствии с определением ИЛАЕ, принятом в 2005 г., *эпилепсия* – расстройство головного мозга, характеризующееся стойкой предрасположенностью к эпилептическим приступам, а также нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния. Это определение эпилепсии предусматривает развитие хотя бы одного эпилептического приступа.

Эпилептический приступ – преходящие клинические проявления неспецифической патологической избыточной или синхронной нейрональной активности головного мозга (Fisher R.S. et al., 2014).

Эпилептические спазмы – эпилептические приступы с внезапным сгибанием, разгибанием или смешанного сгибательно-разгибательного типа, вовлекающие преимущественно проксимальную и туловищную мускулатуру, которые обычно длительнее миоклонических, но короче тонических приступов и длятся около 1 с (Мухин К.Ю., Миронов М.Б., 2014).

Генерализованным эпилептическим называется *приступ*, исходящий из фокального участка головного мозга, способный как к распространению в пределах одного полушария, так и к переходу на противоположное полушарие, создавая эпилептические нейрональные сети. Билатеральные нейрональные сети могут вовлекать как корковые, так и подкорковые структуры. Генерализованные приступы могут быть билатеральными, асимметричными, локализация очага может изменяться от приступа к приступу.

Фокальный эпилептический приступ определяется как приступ, исходящий из фокального участка головного мозга с формированием эпилептической нейрональной сети, ограниченной одним полушарием. При фокальном приступе возможны изменения границ нейрональной сети, а также переход на противоположное полушарие.

Эпилептический статус (ЭС) – судорожный приступ продолжительностью не менее 30 мин или повторяющиеся приступы без полного восстановления неврологического статуса между ними, опасен для жизни больного (у взрослых смертность составляет 6–18% случаев, у детей – 3–6%). По определению ЭС – иное качественное состояние (по сравнению с одиночным судорожным приступом), характеризующееся недостаточностью механизмов, ответственных за окончание эпилептического приступа или инициации механизмов, которые ведут к аномально пролонгированному приступу (Карлов В.А., 2016).

Бессудорожный ЭС – состояние продолжающихся (или не имеющих интервалов) приступов без конвульсий длительностью более 30 мин (Sutter R., Kaplan P.W., 2012).

Совокупность эпилептогенных нейронов, организованных определенным образом в нейрональные ансамбли, составляет *эпилептический очаг*. Для него характерны повышение синаптической проводимости вследствие изменения синаптического аппарата, синхронность и синфазность разрядов эпилептических нейронов (Зенков Л.Р., Ронкин М.А., 1982).

Эпилептическая система включает структуры, активизирующие эпилептический очаг, пути распространения эпилептического разряда и образования, способствующие его генерализации.

Эпилептический синдром – группа клинических симптомов, которые четко представлены устойчивой совокупностью электроклинических признаков (ЭЭГ-паттернов, нарушения развития, когнитивных, моторных функций) и в совокупности предполагают постановку особого диагноза (Berg A.T. et al., 2010).

Эпилептическая энцефалопатия (ЭЭ) – состояние, при котором эпилептическая активность сама по себе может способствовать возникновению тяжелых когнитивных и поведенческих нарушений, кроме и сверх тех нарушений, которые являются ожидаемыми при самом заболевании (например, при кортикальных мальформациях) и которые с течением времени могут ухудшаться. ЭЭ с ранним началом (ранние, или неонатальные) – состоя-

ния, при которых отмечается эпилептическая активность, ассоциируются с частыми судорожными приступами, в большинстве своем характеризуются фармакорезистентностью и значительно нарушают развитие головного мозга (Scheffer I.E. et al., 2017).

Фармакорезистентная эпилепсия – это форма заболевания, при которой противосудорожные препараты в адекватных дозах и комбинациях оказываются неэффективными, что приводит к тяжелым последствиям, связанным с ухудшением психического и когнитивного состояния человека и социальной дезадаптации.

По словам выдающегося отечественного детского врача И.М.Воронцова, педиатрия как медицинская наука радикально отличается от медицины взрослых, так как представляет собой сочетание медицины развития и медицины болезней. В соответствии с основными принципами неврологии детского возраста как неврологии развития существует представление о *преемственности неврологических функций* у плода, новорожденных и детей старшего возраста (Casaer P., 1979; Prechtl H.F.R., 1984; Casaer P., Lagae L., 1991). Значительная часть навыков возникает на самых ранних этапах онтогенеза и преемственно, континуумом, проходя через критический период родов, продолжается постнатально. В таблице 0.2 сделана попытка суммировать данные различных исследователей о формировании неврологических (в первую очередь, двигательных) функций у плода.

Как видно из таблицы, по крайней мере два феномена развития (startles, blink-рефлекс) могут быть рассмотрены как пароксизмальные, а при более широком взгляде на данный вопрос за пароксизмальные явления могут приниматься также позывы на мочеиспускание, потягивания и протрузия языка.

Между тем эволюционные пароксизмальные явления у плода необходимо отличать от заведомо патологических состояний, к которым можно отнести внезапные изменения количества движений плода и фетальные приступы. C.Einspieler и соавт. (2012) следующим образом систематизировали первый тип нарушений (табл. 0.3).

Внутриутробные, или фетальные, судороги впервые были описаны М.К.El-Din (1960). Фетальные судороги являются ультразвуковой находкой или отмечаются беременной женщиной, относятся к раритетному феномену, описываются казуистически.

Ультразвуковые исследования (УЗИ) показывают, что внутриутробно у плодов встречаются эпизоды быстрых резких подергиваний головой и всеми конечностями. Они могут длиться 5–10 с, повторяться каждые 20–30 секунд в течение 3–5 мин с интервалом 5–10 мин, в течение которого движения плода отсутствуют. В некоторых случаях судорожные приступы могут быть «мягкими», в виде множественных контрактур конечностей (Amiel-Tison C. et al., 2006; Conover W.B. et al., 1986; Skupski D.W. et al., 1996).

Таблица 0.2. Формирование основных функций у плода (Herschkowitz N., 1988; Prechtl H.F.R., Einspieler C., 1998; Einspieler C. et al., 2012)

Функции	Срок формирования, недели гестации
Нейрофибрилляция первичных эфферентных миобластов	4
Рефлекторный ответ на прикосновение	7
Startle (вздрагивание)	8
Генерализованные движения	8
Икота	8
Изолированное движение руки	9
Изолированное движение ноги	9
Нерегулярные дыхательные движения	9
Позывы на мочеиспускание	9
Анте- и ретрофлексия головы	10
Поворот головы	10
Открытие рта (опускание нижней челюсти)	10
Кистелицевой контакт	11
Stretch (потягивание)	12
Сжимание и разжимание пальцев	12
Зевание	12
Протрузия языка	13
Изолированное движение пальцами	13
Сосание – глотание	14
Временной паттерн двигательной активности	14
Координированные движения	16
Медленные движения глаз	16
Быстрые движения глаз	20
Цикличность двигательной активности	21
Blink-рефлекс (мигательный рефлекс) на виброакустическую стимуляцию	22
Латерализация положения головы	28
Формирование фаз сна	34
Регулярные дыхательные движения	35
Habituation (адаптация) к повторным вибротактильным стимулам	38

D.W.Skupski и соавт. (1996) выделяют два типа судорожных движений у плода: повторное эпизодическое движение с постоянным течением и судорожным эпизодом; регулярное движение с постоянной частотой и судорожной активностью.

Таблица 0.3. Внезапные изменения количества движений у плода

Изменение количества движений	Возможная причина
Внезапное увеличение	Острый фетальный стресс Патология пуповины Отслойка плаценты
Внезапное уменьшение	Мозжечковое кровоизлияние Фетоплацентарное кровоизлияние Обвитие пуповиной

Среди причин указывают на пороки развития мозга, приобретенные поражения мозга плода, врожденный артрогрипоз вследствие мышечной дистрофии, дефицит пиридоксина или тяжелое маловодие (Amiel-Tison C. et al., 2006; Conover W.B. et al., 1986; Skupski D.W. et al., 1996).

Вопрос о преимственности фетальных и неонатальных судорог остается открытым.

Настоящая монография явилась результатом многолетних исследований в ряде медицинских учреждений Санкт-Петербурга: Перинатального центра Санкт-Петербургского государственного педиатрического университета, детской городской больницы Св. Ольги, родильного дома №16. Авторы выражают глубокую благодарность всем сотрудникам, оказывавшим содействие на различных стадиях этой работы.

1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В литературных источниках не существует единого мнения относительно встречаемости судорог среди новорожденных (Kumar A. et al., 2007). Недостаток достоверных данных о распространении судорог среди новорожденных может быть обусловлен отсутствием единой клинической концепции, касающейся как определения НС, так и диагностически-терапевтической тактики. Различие феноменологических подходов к трактовке судорог у новорожденных в различных медицинских центрах обусловлено отсутствием устоявшегося определения НС.

Сложность диагностики НС также определяется нейрофизиологическими особенностями новорожденных детей, стертой и многообразием клинических проявлений НС, своеобразием клинико-электрографических коррелятов. В последнее время фундаментальная эпилептология рассматривает эпилепсию как болезнь нейрональных сетей (Gleichgerrcht E., 2015). Согласно современной доктрине эпилепсии, морфофункциональные особенности головного мозга у новорожденных детей, особенно у недоношенных, и прежде всего незрелость нейрональных сетей, определяют феноменологически слабую очерченность клинического проявления судорожных приступов. N.Lagoia (2000) полагает, что диагностика НС нередко вызывает трудности, поскольку феноменологически эпилептические приступы у младенцев не так хорошо оформлены и структурно организованы, как у детей более старшего возраста.

Так, у недоношенных новорожденных судорожные приступы характеризуются стертой клинической картиной: недлительные, двигательный компонент преимущественно проявляется в виде клонических приступов, моторный репертуар часто напоминает физиологическую двигательную активность (Plesko B., 2012). Отмечено, что у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела встречаются преимущественно электрографические судороги, и иктальный период может не иметь клинической манифестации, что значительно затрудняет диагностику (Boylan G.B. et al., 2013).

Во многих неонатальных центрах и отделениях диагностика НС основана преимущественно на клинических критериях, т.е. без ЭЭГ-подтверждения (Shewmon D., 1990; Massey S. et al., 2018). Последний факт также осложняет получение достоверной статистической картины встречаемости НС. Если основываться только на визуальной оценке пароксизма, существуют определенные сложности дифференциации эпилептических

и неэпилептических феноменов. Недооценка тяжести неврологических расстройств у новорожденных может быть причиной гиподиагностики НС, позднего начала лечения и, соответственно, возрастания рисков развития неблагоприятных исходов; и наоборот, гипердиагностика влечет за собой назначение патогенетически необоснованной, потенциально небезопасной терапии (Пальчик А.Б., Понятишин А.Е., 2018).

Выявленные за последние десятилетия данные указывают, что нередко при пароксизмальных феноменах, традиционно считающихся НС, отсутствуют иктальные (приступные) электрографические паттерны. С другой стороны, у новорожденных, находящихся в критическом состоянии, иногда на ЭЭГ регистрируется приступная субклиническая эпилептиформная активность при отсутствии у ребенка в этот момент каких-либо пароксизмальных проявлений. Эти состояния определяют как феномен электроклинической диссоциации (ЭКД). Установленные факты представляют трудности корректной диагностики НС и интерпретации ЭЭГ-изменений, выбора оптимальной тактики лечения, ведения новорожденных и прогнозирования исходов (Weiner S. et al., 1991; Boylan G. et al., 2002).

В исследованиях 80-х годов прошлого столетия, основанных на клинических критериях диагностики, указывалось, что судороги встречаются у 0,5–0,8% доношенных новорожденных, достигая 22,7% у детей с экстремально малым сроком гестации (Bergman I. et al., 1983). В более поздних исследованиях показано, что НС без электрографического подтверждения встречаются у 0,2–0,3% доношенных и у 1,1–2% глубоко недоношенных (Ronen G. et al., 1999).

Изучение влияния гестационного возраста на частоту развития судорог в большой когорте новорожденных показало, что самой низкой частота НС была у новорожденных, родившихся между 30-й и 36-й неделями гестации (4,8%), в то время как максимальные значения отмечались у младенцев, рожденных до 30-й (11,9%) и после 36-й недели гестации (14,1%) (Sheth R. et al., 1999). В работе L.Hellström-Westas и соавт. (2008) было показано, что встречаемость НС у недоношенных новорожденных с ПМВ менее 28 нед. составила 21,9 на 1000, а у новорожденных с ПМВ 37–41 нед. – 1,7 на 1000. Данный факт не удивителен, поскольку внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) и гипоксическое поражение мозга как наиболее вероятные триггеры судорог в неонатальном периоде чаще всего встречаются именно на полярных сроках гестационного возраста (Bassan H. et al., 2008).

НС практически в 2 раза чаще развиваются у новорожденных мужского пола (64,1%), чем у новорожденных женского пола (35,9%) (Singh S.D. et al., 2018). Схожие результаты получены D.K.Shah и соавт. (2010), которые показали, что в первые 74 часа жизни электрографические судороги регистрируются преимущественно у недоношенных новорожденных (до 30 нед. гестации) мужского пола (до 64%).

Причины гендерных различий структуры и функции головного мозга в норме и при различных поражениях у младенцев проанализированы нами ранее (Пальчик А.Б., 2021).

Различие данных о встречаемости судорог у новорожденных определяется методологией диагностики. При использовании электрографических методов подтверждения НС частота распространения значительно снижается. Электрографически подтвержденные судороги, т.е. истинные эпилептические приступы, отмечают в 0,7–2,7 случая на 1000 живорожденных (Sheth R.D. et al., 1999). В исследовании M. Carrascosa и соавт. (1996) в группе доношенных детей электрографическое подтверждение судорог отмечалось в 0,14% случаев, среди новорожденных 32–36 нед. гестации частота составила 1,3%, а среди детей с экстремально малым сроком гестации полная клинико-электрографическая корреляция была выявлена в 2,8% случаев. Показано, что в первые 3 суток среди 77 недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела электрографически подтвержденные судороги были выявлены только у одного ребенка (Weeke L.C. et al., 2017).

Следует отметить, что риск развития НС увеличивается у новорожденных, находящихся в тяжелом/критическом состоянии. Частота развития НС в отделениях реанимации возрастает до 25% (Faiz N. et al., 2009).

Частота электрографических судорог, т.е. регистрации икctalной активности при отсутствии клинических пароксизмов, неизвестна. M. Scher и соавт. (1993) отмечали икctalную активность на ЭЭГ у доношенных и недоношенных новорожденных, находящихся в критическом состоянии, достоверно чаще, чем случаи полного клинико-электрографического совпадения. Имеются сведения о высокой частоте развития электрографических судорог у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией (ГИЭ), по данным отдельных авторов – до 50–80%; многие из этих случаев остаются недиагностированными (Glass H.C. et al., 2016).

Таким образом, несмотря на различный подход к диагностике НС (клинические, клинико-электрографические, электрографические судороги), приведенные данные отражают общую тенденцию снижения частоты развития судорог с увеличением гестационного возраста новорожденных. Тот факт, что судорожный синдром чаще регистрируется у недоношенных, можно объяснить анатомо-физиологическими особенностями, а также обширным спектром и высокой частотой церебральной патологии, которая встречается у этой категории детей.

2. ЭТИОЛОГИЯ

НС в большинстве случаев являются проявлением церебральных повреждений, таких как острый церебральный инсульт, ГИЭ, внутримозговые геморрагии, сосудистые инфаркты, а также нейроинфекций, электролитно-метаболических нарушений. В этих случаях они могут характеризоваться транзиторным характером. Однако НС могут являться клиническим дебютом эпилепсии при статичных неврологических расстройствах, например при корковых мальформациях, факоматозах, системных метаболических энцефалопатиях, генетических и хромосомных синдромах (Soul J., 2018; Okumura A., 2012). Основные этиологические факторы НС представлены в таблице 2.1.

Некоторые дополнительные характеристики НС различной этиологии систематизированы в таблице 2.2.

Результаты масштабного проспективного исследования, выполненного Н.С. Glass и соавт. (2016), свидетельствуют о том, что основными причинами развития судорог у новорожденных являются перинатальное гипоксически-ишемическое повреждение головного мозга – ГИЭ (38%) и ишемический инсульт (18%). Среди более редких причин развития НС отмечены внутримозговые кровоизлияния (12%), генетические ЭЭ (6%), церебральные мальформации (4%).

Заметное место в этиологической структуре НС занимают пороки развития нервной системы. На долю нарушений развития ЦНС приходится более 30% всех пороков, обнаруживаемых у детей. При среднем показателе 2,16 на 1000 родившихся частота врожденных пороков ЦНС в различных странах значительно колеблется (Aldo R. et al., 2000).

Во многих случаях пороки развития головного мозга входят в состав того или иного генетического синдрома и характеризуются чрезвычайным полиморфизмом неврологических проявлений, характер которых зависит от локализации и степени поражения ЦНС. У большинства таких детей отмечаются резистентные эпилептические пароксизмы, дебютирующие в неонатальном периоде (табл. 2.3). Чаще всего НС бывают ассоциированы с аномалиями мозолистого тела, голопрозэнцефалией, септооптической дисплазией, гемимегалэнцефалией. Аномалии нейрональной миграции (лиссэнцефалия, пахигирия, шизэнцефалия, гетеротопии нейронов, полимикрогирия, фокальные дисгенезии коры) также являются причиной формирования судорожного синдрома (Эпилепсии и судорожные синдромы у детей, 1999).

4. КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ

4.1. Классификации неонатальных судорог

Комиссия по классификации и терминологии Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE) регулярно пересматривает терминологию и принципы классификации эпилептических приступов, эпилепсий и эпилептических синдромов (Berg A.T. et al., 2010; Scheffer I.E. et al., 2017). НС в настоящее время 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.

Как и другие судорожные приступы, НС характеризуются пароксизмальностью, стереотипностью, тенденцией к повторению. Одновременно НС обладают клиническими особенностями, отличающими их от эпилептических приступов у детей других 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 возбуждение. По той же причине не происходит перехода эпилептической активности из очага в одном полушарии за пределы соседних кортикальных зон и вторичной двусторонней генерализации (Piña-Garza E.J., 2013). 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, незавершенными синаптогенезом и миелинизацией (Gyax M.J., Moshe S.L., 2013). Дополнительное отличие НС связано с существенной ролью неэпилептических механизмов в развитии судорог, т.е. развитие НС может быть связано как с механизмами эпилептогенеза, так и с другими патофизиологическими факторами, например с феноменом высвобождения стволовых структур и реакцией двигательных автоматизмов (см. раздел 3).

Семиология судорожных приступов у новорожденных детей разнообразна, наблюдается зависимость клинической картины приступов от гестационного возраста. НС отличаются по своей семиологии от приступов, возникающих в другие возрастные периоды. Наиболее часто они имеют атипичный, фрагментарный характер (стертый, абортный, «минимальный»), что ведет к гиподиагностике, особенно у недоношенных детей (Mizrahi E.M., 2008). НС сложно отличить от физиологической двигательной активности в интериктальном периоде или двигательных феноменов неэпилептической природы. Для неонатального периода нехарактерно развитие генерализованных тонико-клонических приступов, а также постиктальных нарушений, которые отмечают у детей старшего возраста.

Исторически целью классификации НС стала необходимость выделения особенностей и отличий НС от пароксизмальных приступов у пациентов более старших возрастных групп. Первые классификации опирались на клинические характеристики судорог, выделяя моторный и поведенческий компонент. Более поздние наблюдения и исследования многообразия приступов у новорожденных позволили J.J.Volpe (1989) включить в классификацию мультифокальные клонические, фокальные клонические, тонические, миоклонические и *subtle* (фрагментарные или «мягкие» приступы – русскоязычный аналог формулировки до настоящего времени не принят). Видео-ЭЭГ-исследования, которые выявили электрографические корреляты НС, привели к выводу, что большое число пароксизмальных нарушений у новорожденных, принимаемых за судороги, являются неэпилептическими приступами (Mizrahi E., Kellaway P., 1987). К неэпилептическим приступам могут быть отнесены тонические эпизоды, а также многие фрагментарные приступы, которые не сопровождаются электрографическими коррелятами, провоцируются различными стимулами и могут уменьшать свое проявление при удержании (фиксации конечности, вовлеченной в патологическое движение).

В настоящее время отсутствует общепринятая классификация НС. Наиболее используемыми являются схожие классификации J.K.Brown и R.A.Minns (1988) и J.J.Volpe (1989), в основе которых лежит клиническая характеристика приступов.

Классификация неонатальных судорог J.K.Brown и R.A.Minns (1988)

1. Тонические
2. Клонические
 - фокальные
 - мультифокальные
 - генерализованные (билатеральные)
3. Фрагментарные (парциальные, «мягкие»)
 - моторные
 - офтальмические (глазодвигательные)

- потеря сознания
 - приступы апноэ/цианоза
4. Миоклонические

Классификация неонатальных судорог J.J.Volpe (1989)

1. Фрагментарные приступы (минимальные, субтильные, subtle seizure)
2. Клонические судороги
 - фокальные
 - мультифокальные
3. Тонические судороги
 - фокальные
 - генерализованные
4. Миоклонические судороги
 - фокальные
 - мультифокальные
 - генерализованные

Е.Mizrahi и P.Kellaway (1987) предложили дополнительно рассматривать эпилептические спазмы. В более поздней публикации (Mizrahi E.M., Hrachovy R.A., 2016) были предложены две независимых классификации, основанные на исключительно либо клинических, либо электрографических критериях (табл. 4.1, 4.2).

Итогом интегрированной работы Комиссии по классификации и терминологии ILAE и ряда ведущих специалистов эпилептологии и детской неврологии стала классификация НС, объединяющая клиническое многообразие приступов в неонатальном периоде, этиологию и возможные электрографические изменения (Pressler R.M. et al., 2021) (табл. 4.3, 4.4).

Первоначально при описании приступа НС рекомендуется определить, имеет ли этот приступ электрографическое подтверждение или не имеет. В некоторых случаях для выявления электрографических изменений требуется пролонгированная запись ЭЭГ (ЭЭГ-мониторинг), а использование полиграфической видео-ЭЭГ позволяет с высокой точностью диагностировать эпилептические приступы с вегетативными нарушениями и моторными автоматизмами. Классификация моторных приступов представлена в таблице 4.5.

В настоящее время исследователи пришли к заключению, что у новорожденных, в отличие от детей старшего возраста и взрослых, не встречаются генерализованные тонико-клонические судороги, абсансы, атонические, атонически-астатические приступы (Korff C., Nordli J., 2005). Также у новорожденных не представляется возможным диагностировать приступы с нарушением вербальной коммуникации, с эмоциональными, когнитивными, сенсорными нарушениями. У новорожденных относительно редко отмечается один вид эпилептических приступов, чаще они выявляются в различных комбинациях (Okumura A., 2012).

Представленные в разделе данные схематически суммированы на рисунке 4.1.

Таблица 4.1. Клиническая характеристика, классификация и предполагаемая патофизиология судорог новорожденных (Mizrahi E.M., Hrachovy R.A., 2016)

Судороги	Клиническая характеристика
Фокальные клонические	Повторные, ритмичные сокращения мышечных групп конечностей, лица и туловища. Фокальные, мультифокальные; синхронные или асинхронные, на одной стороне тела или вовлекают обе стороны одновременно, но асинхронно; не могут тормозиться сопротивлением или изменением положения Патофизиология: эпилептические
Фокальные тонические	Длительное напряжение (позотоническая установка) одной из конечностей: длительное асимметричное напряжение туловища; длительная девиация глазных яблок; не могут провоцироваться стимуляцией и тормозиться сопротивлением Патофизиология: эпилептические
Генерализованные тонические	Длительное симметричное напряжение (позотоническая установка) конечностей, туловища и шеи: могут быть сгибательными, разгибательными, смешанными; могут провоцироваться или усиливаться при стимуляции; тормозиться сопротивлением, изменением положения Предположительно неэпилептические
Миоклонические	Случайные, единичные, быстрые сокращения мышечных групп конечностей, лица или туловища: обычно не повторяются; если повторяются, то не сразу; могут быть генерализованными или фокальными, фрагментарными; могут провоцироваться стимуляцией Предположительно эпилептические или неэпилептические
Спазмы	Могут быть сгибательными, разгибательными, смешанными: могут протекать сериями; не могут провоцироваться стимуляцией и тормозиться сопротивлением Предположительно эпилептические
Глазодвигательные моторные автоматизмы	Движения глазных яблок случайного, блуждающего характера или нистагм (отличные от тонического поворота глазных яблок): могут провоцироваться или усиливаться тактильной стимуляцией Предположительно неэпилептические
Орально-буккально-лингвальные моторные автоматизмы	Сосание, жевание, высовывание языка: могут провоцироваться или усиливаться стимуляцией Предположительно неэпилептические
Поступательные движения	Гребущие или плавательные движения: движения ног по типу педалирования, могут провоцироваться или усиливаться стимуляцией; тормозиться сопротивлением или изменением положения Предположительно неэпилептические
Комплексные нецеленаправленные движения	Неожиданное пробуждение с преходящим нарастанием произвольной активности конечностей

Таблица 4.2. Классификация НС, основанная на электроклинических данных (Mizrahi E.M., Hrachovy R.A., 2016)

<p>Клинические судороги со стойкой электрокорковой картиной (патофизиологически: эпилептические)</p>	<p>Фокальные клонические:</p> <ul style="list-style-type: none"> • унифокальные • мультифокальные • гемиконвульсивные • аксиальные <p>Фокальные тонические:</p> <ul style="list-style-type: none"> • асимметричные туловищные постуральные • постуральные в конечностях • стойкая девиация глаз <p>Миоклонические:</p> <ul style="list-style-type: none"> • генерализованные • фокальные <p>Спазмы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • флексорные • экстензорные • смешанные (флексорно-экстензорные)
<p>Клинические судороги без стойкой электрокорковой картины (патофизиологически: преимущественно неэпилептические)</p>	<p>Миоклонические:</p> <ul style="list-style-type: none"> • генерализованные • фокальные • фрагментарные <p>Генерализованные тонические:</p> <ul style="list-style-type: none"> • флексорные • экстензорные • смешанные (флексорно-экстензорные) <p>Моторные автоматизмы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • орально-буккально-лингвальные движения • офтальмические знаки • поступательные движения • комплексные нецеленаправленные движения • электрографические судороги без клинической судорожной активности

Таблица 4.3. Классификация НС (Pressler R.M. et al., 2021)

Приступ	Клиническое описание	Предполагаемая этиология	Комментарии
Автоматизмы	Относительно координированная моторная активность, возможно нарушение познавательной деятельности	Часто наблюдается при ГИЭ, у недоношенных новорожденных	Типичны оральные автоматизмы (орально-буккально-лингвальные). Необходимо выполнение ЭЭГ
Клонические	Подергивания (симметричные, асимметричные), регулярные, вовлекающие одни и те же мышечные группы	Типичны при ишемических и геморрагических инсультах, возможны при ГИЭ	Хорошо клинически диагностируемые
Эпилептические спазмы	Внезапная флексия, экстензия или попеременно то и другое. Захватывают мускулатуру проксимальных отделов конечностей и туловища. Могут встречаться ограниченные формы: гримасы, покачивания головы или фрагментарные окуломоторные приступы	Встречаются редко (преимущественно при НБО или при ЭЭ). Возможно проявление сериями	Сложно дифференцировать от миоклоний (особенно при коротких спазмах), требуется миографический канал при проведении ЭЭГ
Миоклонии	Внезапные, кратковременные (до 100 мкс), с вовлечением отдельных мышц/мышечных групп различной топографии (аксиальных, конечностных мышц)	Типичны при НБО, у недоношенных новорожденных, при ЭЭ	Требуется миографический канал при проведении ЭЭГ
Тонические	Тоническое напряжение мышцы длительностью от нескольких секунд до нескольких минут	Фокальные, уни- или билатеральные асимметричные приступы. Типичны для ЭЭ и генетических неонатальных эпилепсий	Генерализованные тонические позы не являются эпилептическими
Вегетативные приступы	Кардиоваскулярные, гастроинтестинальные, вазомоторные приступы, изменения зрачков, терморегуляции, апноэ	Изолированное течение встречается редко. Характерны для ВЖК, геморрагического повреждения затылочных и височных долей, описаны при ЭЭ	Рекомендуется проведение полисомнографической ЭЭГ

9. ДИАГНОСТИКА

9.1. Общие положения

Обследование новорожденного с пароксизмальными состояниями должно включать тщательный сбор перинатального анамнеза, включая анамнез матери (предыдущие беременности, гестационный диабет, инфекционные заболевания, особенно герпетическая и ЦМВ-инфекции, сифилис, токсоплазмоз и любое полученное лечение).

Актуальным может быть анамнез поездок на предмет инфицирования вирусом Зика, который может вызывать врожденные аномалии, включая микроцефалию, и часто ассоциируется с НС (Russel K. et al., 2016). Икота или ощущение трепетания плода как признак судорожной активности типичны при нарушениях метаболизма (Rahman S. et al., 2013). Представляет интерес семейный анамнез эпилепсии, особенно дебютировавшей в младенчестве.

Физикальный осмотр обязательно включает оценку окружности головы, выявление микроаномалий развития, особенно дисморфий лица, пятен на коже.

Наблюдение включает мониторинг витальных функций (в том числе сатурации крови кислородом). Регистрируемые приступы следует описывать последовательно, указывая дату, время возникновения и продолжительность каждого события. Уточнять, являются ли приступы стереотипными, с четким началом и распространением. Описать тип пароксизма (фрагментарный, тонический, клонический, миоклонический; фокальный или билатерально-синхронный), его развитие. Отметить аномальные движения глаз, вегетативные изменения (например, апноэ, гипо-, гипертензия), любые провоцирующие раздражители (тактильные или звуковые). Указать, можно ли остановить или изменить течение приступа при перемене позы или ограничении движений конечностей. Реакция на принимаемые лекарственные средства также документируется.

Минимальными диагностическими тестами являются клинический и биохимический (уровень глюкозы, мочевой кислоты, электролитов) анализы крови (Rahman S. et al., 2013), анализ ЦСЖ (микроскопия, бактериологическое и вирусологическое исследования) (Glass H.C., 2014; Loman A. et al., 2014). Безусловно, ЭЭГ с применением длительного видео-ЭЭГ-мониторинга является основным методом диагностики в неонатальной эпи-

Таблица 9.1. Рекомендуемые диагностические тесты при НС («Queensland Clinical Guidelines...», 2019)

Анализ крови	Лактат, аммоний, трансаминазы, маркеры тромбофилии, метаболический скрининг: ацетилкарнитин, биотинидаза, медь, церулоплазмин, аминокислоты
Анализ ЦСЖ	Аминокислоты, нейротрансмиттеры, лактат и пируват; вирусологические исследования, включая энтеровирусы
Моча	Органические кислоты, кетоны, α-аминоадипиновая полу-анальдегидная синтаза, посев
Скрининг на внутри-амниотические инфекции	Токсоплазмоз, краснуха, ЦМВ-инфекция, герпетическая инфекция, ветряная оспа/опоясывающий герпес, сифилис, энтеровирусная, парвовирусная В19-инфекции

лептологии. Нейровизуализация с применением нейросонографии и МРТ позволяет уточнить этиологию приступов и является диагностически более значимым методом, чем компьютерная томография (Sankar J. et al., 2010; Guidelines on neonatal seizures, 2011).

На основании рекомендаций, предложенных в 2019 г. Queensland Clinical Guidelines, представляем перечень необходимых при неонатальных приступах диагностических тестов (табл. 9.1).

Генетическое тестирование рекомендовано всем младенцам с неонатальными приступами (Scher M., 2012; Glass H.C., 2014; Hart A.R. et al., 2015a, b).

Дифференциальную диагностику симптоматических НС необходимо проводить с формами эпилепсии, дебютирующими в неонатальном периоде, а также с моторными, поведенческими и вегетативными феноменами неэпилептического генеза (Пальчик А.Б., Понятишин А.Е., 2018).

9.2. Электроэнцефалография

9.2.1. Рутинная электроэнцефалография

ЭЭГ не является нозологически специфическим методом исследования. Известно, что при различных патологических интракраниальных состояниях могут отмечаться однотипные изменения на ЭЭГ, в равной мере как и разнообразные электрографические паттерны встречаются при патоморфологически однородном процессе.

Классическая ЭЭГ и ее многочисленные модификации (полиграфия, видео-ЭЭГ-мониторинг, амплитудно-интегративная ЭЭГ и др.) остаются основными, объективными методами диагностики и дифференциации эпилептических и неэпилептических пароксизмов у детей, включая новорожденных (Понятишин А.Е., Пальчик А.Б., 2010; Massey S. et al., 2018).

Выполнение ЭЭГ у новорожденных детей регламентировано рекомендациями Американского общества клинической нейрофизиологии (American Clinical Neurophysiology Society) (Shellhaas R.A. et al., 2011). Согласно протоколу, перед выполнением исследования обязательным является предоставление информации о пациенте, позволяющей адекватно оценить ЭЭГ-запись. Необходимые сведения в отчете следующие:

- 1) ПМВ младенца;
- 2) сведения об использовании на момент записи ЭЭГ следующих лекарственных препаратов: седативных, гипнотиков, анксиолитиков, наркотических, противосудорожных;
- 3) при проведении терапевтической гипотермии – сведения о ее глубине и длительности;
- 4) информация о гемодинамическом, респираторном состоянии, наличии кардиореспираторной недостаточности;
- 5) информация о длительности записи ЭЭГ;
- 6) детальное описание основной биоэлектрической активности; в случае длительной (суточной) записи ЭЭГ – в течение каждого часа; в случаях изменений основной активности в суточном интервале записи – предоставление сведений об этих изменениях;
- 7) информация о начале и окончании судорог, характеристика моторного компонента судорог, изменение кардиореспираторных функций во время судорог;
- 8) характеристика поведения новорожденного во время записи: учитываются состояние бодрствования, сна (фаза активного сна, глубокого сна), цикл сон–бодрствование.

В неонатальной ЭЭГ-записи применяют только неинвазивные, скальповые электроды. В рутинной записи ЭЭГ у новорожденных применяется два основных типа электродов: приклеивающиеся и накладные, неприклеивающиеся. Хорошо себя зарекомендовали чашечковые хлорсеребряные электроды с небольшим отверстием для инъекции электролитного раствора. Фиксация электродов на голове ребенка производится с помощью специальных электродных шапочек, нетравматичного лейкопластыря, сетчатого эластичного бинта или адгезивной электропроводящей пасты. Неоспоримые преимущества имеют шапочки с вмонтированными электродами, которые позволяют сократить время подготовки к выполнению ЭЭГ, а также уменьшить травматизацию кожных покровов лейкопластырем. В последнее время активно исследуется возможность применения у новорожденных «сухих» электродов, выполненных из неметаллических материалов и не требующих использования паст, гелей.

Скальповые электроды располагаются в стандартных точках согласно рекомендациям Международной федерации клинических нейрофизиологов (IFCN). Схема расположения электродов получила название междуна-

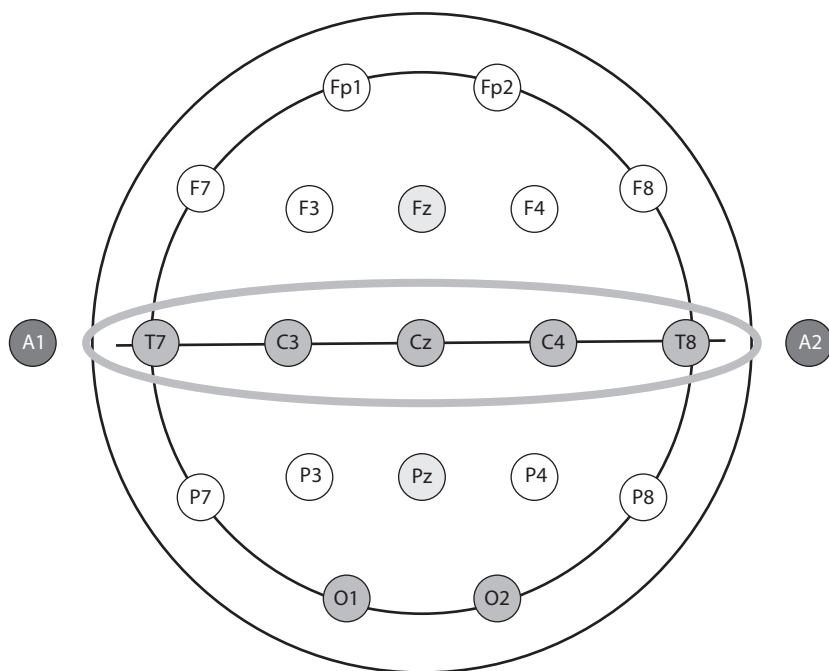


Рис. 9.1. Система расположения электродов «10–20». Основную биоэлектрическую активность у новорожденных регистрируют в центральных отделах мозга, однако неонатальный монтаж покрывает достаточно значимые центрально-височные области.

родной системы «10–20», в неонатологии применяется ее неонатальная модификация (рис. 9.1).

При рутинном исследовании общая продолжительность записи ЭЭГ в среднем должна составлять около 40–60 мин. За это время, как правило, удастся зафиксировать электрографические паттерны основных физиологических состояний ребенка, что позволяет проанализировать полный цикл стадий сна/бодрствования (Scher M., 1994). Необходимо отметить, что длительность записи ЭЭГ у новорожденных определяется задачами и состоянием пациента.

Мониторирование ЭЭГ-записи (продолженная запись ЭЭГ). При необходимости перманентного наблюдения (мониторинга) за функциональным состоянием головного мозга ребенка регистрация ЭЭГ продолжается длительное время (мониторирование ЭЭГ-записи, или продолженная запись ЭЭГ). ЭЭГ-мониторинг рекомендуют проводить следующим категориям новорожденных.

1. Новорожденным, у которых выполнение неврологического осмотра в силу объективных причин возможно не в полном объеме. Это, в первую очередь, дети, находящиеся на ИВЛ с использованием нейромышечных блокаторов (миорелаксантов), и дети в искусственно вызванной барбитуровой коме, при лечении интракраниальной гипертензии.

2. Новорожденным с повторяющимися пароксизмальными клиническими феноменами, моторными стереотипиями с целью исключения или подтверждения их эпилептического происхождения.

3. Новорожденным с высоким риском выявления субклинических (электрографических) судорог.

4. Новорожденным с ГИЭ.

5. Новорожденным с синдромом угнетения ЦНС любой этиологии.

6. Новорожденным при диагностике состояния смерти мозга.

7. Для определения прогноза (особенно у новорожденных, находящихся в критическом состоянии, у незрелых недоношенных детей).

Применяют два способа мониторингования. Первый – непрерывный, когда регистрация ЭЭГ продолжается постоянно, несколько часов/суток, и второй способ – прерывистый, когда в течение продолжительного времени, периодически 3–6 раз в сутки в течение нескольких десятков минут фиксируют электроэнцефалограмму ребенка. ЭЭГ-мониторинг может проводиться параллельно с видеозаписью, что позволяет детально анализировать все клинические феномены, поведенческие автоматизмы и двигательные реакции ребенка в сопоставлении с ЭЭГ. В современных условиях видео-ЭЭГ-мониторинг считается наиболее информативным в практической и научной деятельности.

Противопоказаниями к длительному мониторингованию являются инфекции или мацерация кожи.

Предложенная исследователями из Великобритании техническая модификация шапочки с встроенными электродами Neon EEG electrode для записи ЭЭГ у новорожденных позволяет проводить длительную запись (до 72 ч) ЭЭГ в условиях реанимации и интенсивной терапии новорожденных без длительной подготовки к записи и без участия специально подготовленного технического персонала во время самой записи. Такое оборудование также исключает появление осложнений (кожных повреждений) при использовании поверхностных электродов у новорожденных в случаях длительной записи ЭЭГ («Neon EEG electrode...», 2018).

Первая регистрация ЭЭГ может быть выполнена в любой момент постнатальной жизни ребенка. Однако оптимальным сроком для оценки функционального состояния головного мозга и прогнозирования исходов считается проведение исследования на 1–5-й день после рождения, поскольку в большинстве случаев различные церебральные инсульты, а также судороги развиваются и манифестируют у новорожденных именно в первые дни жизни (Mizrahi E. et al., 2005). Установлено, что особенности и степень

тяжести изменений фоновой биоэлектрической активности ЭЭГ детей в раннем неонатальном периоде позволяют прогнозировать как ближайшие, так и отдаленные исходы нервно-психического развития. Кроме того, известно, что в ряде случаев заведомо патологические изменения на ЭЭГ, выявленные на 1-й неделе жизни ребенка, впоследствии исчезают, что может создать ложные представления о нормализации состояния ребенка. Соответственно, проведение первой регистрации ЭЭГ у младенца после месячного возраста может быть причиной диагностических ошибок.

Возраст новорожденного для выполнения ЭЭГ приобретает особую важность у незрелых недоношенных новорожденных. Раннее выполнение ЭЭГ у недоношенных новорожденных позволяет выявить риски развития неблагоприятного исхода. К. Maquama и соавт. (2002), исследовав 295 детей с ПМВ 27–32 нед., показали наибольшую корреляцию между данными ЭЭГ и формированием впоследствии ДЦП, в случаях если регистрация биоэлектрической активности у недоношенных проводилась в первые 2 суток жизни. Прогностическая ценность ЭЭГ у незрелых недоношенных новорожденных возрастает при повторном выполнении записи.

Выполнение повторных, контрольных, исследований через 1–2 нед. после первой регистрации рекомендуется при обнаружении любых патологических паттернов на ЭЭГ. В некоторых случаях кратность повторных записей ЭЭГ может возрасть. При лечении НС кратность выполнения ЭЭГ определяется ответом пациента на терапию. В случаях нарушения сознания пациента возможно более частое исследование нейрофизиологической активности головного мозга.

Динамическое наблюдение за функциональным состоянием головного мозга новорожденного необходимо для формулирования более точного отдаленного прогноза и контроля эффективности противоэпилептической терапии у детей с судорогами. Динамические ЭЭГ-исследования в еще большей мере важны при наблюдении за недоношенными детьми. Сопоставление данных ЭЭГ, выполненных в первые 72 часа жизни недоношенных, с результатами контрольных исследований в 40 нед. ПМВ в высокой степени коррелировало как с нормальным, так и с девиантным развитием детей в первые годы жизни (Ferrari F. et al., 1992; Biagioni E. et al., 1996; Hayakawa F. et al., 1997; Okumura A. et al., 2002).

При анализе ЭЭГ необходимо типировать основные варианты биоэлектрической активности (Хомутов В.Е. и др., 2013).

1. Генерализованная активность определяется как билатеральный и симметричный паттерн даже в случае его ограничения определенной областью (например, при бифронтальной активности).

2. Латерализованная активность – унилатеральные и билатеральные синхронные колебания, являющиеся асимметричными, при этом к структуре данной активности относятся фокальные, регионарные и полушарные паттерны.

3. Билатерально независимая активность отражает наличие двух независимых (асинхронных) латерализованных паттернов, по одному на уровне каждого полушария.

4. Периодические разряды: термин «периодические» отражает повторяемость волнообразных колебаний с относительно единообразной морфологией и продолжительностью с определяемыми межразрядными интервалами между отдельными волнами, а также повторяемость волнообразных колебаний через практически регулярные интервалы времени.

На ЭЭГ новорожденных с судорогами должны быть оценены 3 основных параметра (Mizrahi E. et al., 2005; Tsuchida T. et al., 2013):

- 1) характер фоновой (базовой) активности;
- 2) островолновая активность в межприступный период;
- 3) приступная (иктальная) эпилептиформная активность.

Нарушения фоновой активности, задержка формирования коркового электрогенеза и электрографической организации циркадного ритма цикла сон–бодрствование являются неспецифическими маркерами дисфункции головного мозга младенца и достоверными предикторами прогноза психомоторного развития детей. Ряд патологических паттернов фоновой ЭЭГ, например изоэлектрическая и стойкая низковольтная активность, паттерн «вспышка–угнетение», прерывистая и диффузная медленноволновая активность и некоторые другие, часто соотносятся с крайне неблагоприятным отдаленным исходом.

Острые волны на ЭЭГ новорожденных являются, с одной стороны, характерной и частой находкой, а с другой – наиболее сложной проблемой интерпретации, особенно у детей с судорогами в межприступном периоде. Заостренная активность на неонатальной ЭЭГ может быть проявлением как нормальной (δ -сетки, фронтальные острые волны, спорадические спайки и др.; рис. 9.2, 9.3), так и патологической активности (позитивные роландические и височные спайки, избыточное количество фокальных/мультифокальных острых волн) (Scher M. et al., 1993; Massey S. et al., 2018).

Регистрация в межприступном периоде острых волн на ЭЭГ у детей старшего возраста и взрослых, страдающих эпилепсией, часто является критерием подтверждения диагноза. Однако острые волны на ЭЭГ встречаются у новорожденных, у которых никогда не отмечались судорожные приступы. Кроме того, интериктальная патологическая «острая» активность нередко имеет фокальное/мультифокальное распределение и часто не совпадает с фокусом приступной активности у новорожденных с судорогами. E. Mizrahi и соавт. (2005) полагают, что одиночные, неритмичные, особенно мультифокальные острые волны и спайки, а также короткие (менее 10 с) пробеги фокальных ритмичных острых волн (комплексы BRD – brief rhythmic discharge) не всегда должны рассматриваться в контексте эпилептиформной активности (рис. 9.4). В таких случаях патологическую активность в большей степени считают неспецифическим маркером парен-

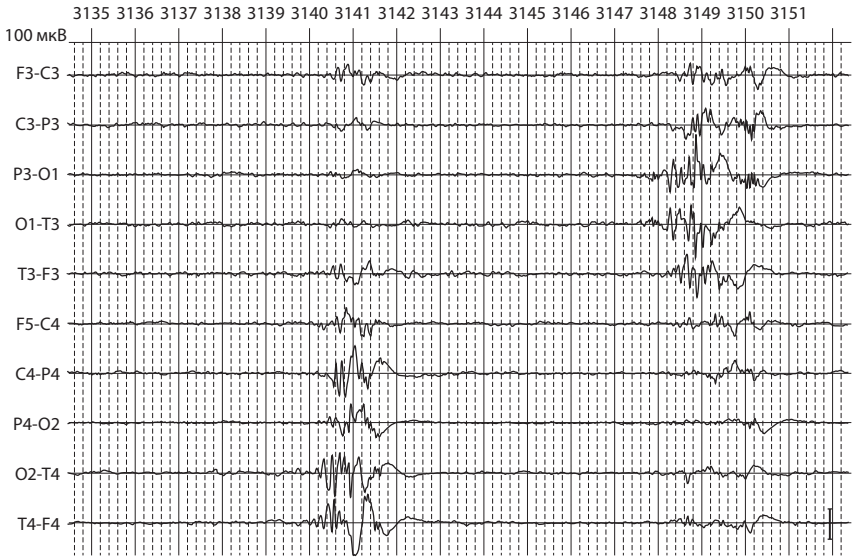


Рис. 9.2. ПМВ 27 нед. Фоновая активность в норме (прерывистая кривая – tracé discontinu), в составе асинхронных вспышек регистрируются δ -щетки.

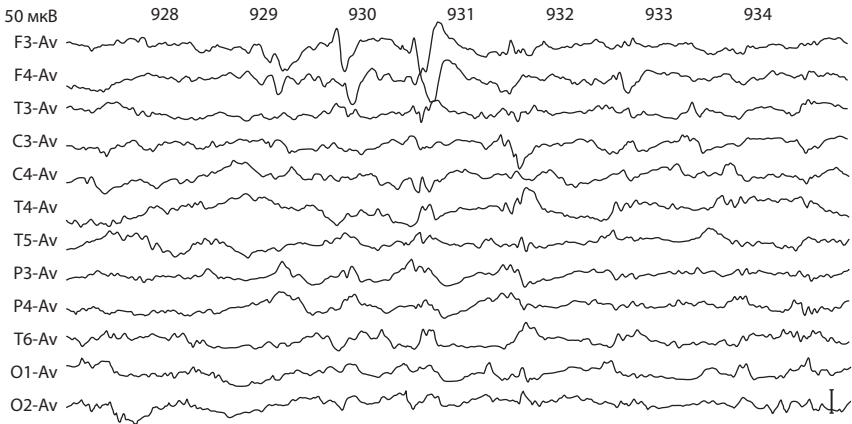


Рис. 9.3. ПМВ 37 нед. Стадия активного сна (аналог REM). Билатерально синхронные разряды фронтальных острых волн (F3; F4). Норма.

химатозного повреждения и в меньшей соотносят с истинными эпилептиформными разрядами (Okumura A. et al., 2002; Oliveira A. et al., 2000). Соответственно, только обнаружение иктального (приступного) паттерна является безусловным электрографическим критерием подтверждения судорожного синдрома у новорожденных (Mizrahi E. et al., 2005).