



Е.А. МОРОЗОВА

Казанская государственная медицинская академия

616.8-009.24-053.3

Современный подход к пониманию и лечению неонатальных судорог

Морозова Елена Александровна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской неврологии

420000, г. Казань, ул. Галеева, д. 11, тел. (843) 273-49-09, e-mail: ratner@bk.ru

В статье приведены результаты обследования 85 пациентов с неонатальными судорогами (НС). Обсуждаются вопросы патогенеза и терапии этих состояний, показана важность современных инструментальных методов обследования и наиболее частые отдаленные последствия НС.

Ключевые слова: неонатальные судороги, перинатальная патология мозга, церебральная ишемия, ЭЭГ-мониторинг.

E.A. MOROZOVA

Kazan State Medical Academy

Modern approach to the understanding and treatment of neonatal seizures

Article conducted the results of the survey 85 patients with neonatal seizures (NS). Discussed questions the pathogenesis and treatment of these conditions, the importance of modern instrumental methods of examination and the most frequent long-term consequences of NA.

Keywords: neonatal seizures, perinatal pathology of the brain, cerebral ischemia, EEG-monitoring.

Несмотря на то, что неонатальные судороги (НС) являются следствием множества причин, основные из них, по мнению большинства исследователей, ишемически-гипоксическая энцефалопатия, интракраниальный геморраж, инфекции и конгенитальные мальформации. Все перечисленные диагнозы являются весьма обобщенными и не соответствуют требованиям современной классификации перинатальных поражений нервной системы [8]. Несмотря на тот факт, что судороги новорожденных достоверно считаются признаком серьезного неврологического повреждения мозга, они вызывают множество научных споров о патогенезе. Например, НС — следствие повреждения мозга или то, что называют судорогами, повреждает мозг? К сожалению, факторы риска НС еще недостаточно изучены. Неонатальные судороги часты и могут быть первыми проявлениями неврологических дисфункций после различных повреждений. Приступы у новорожденных клинически значимы, прежде всего, потому, что очень немногие из них являются идиопатическими. Дальнейшие исследования, ведущие к своевременной диагностике основного состояния, важны, т.к. раннее начало может улучшить прогноз. Неонатальные судороги приводят к нефизиологическому апоптозу, но не ясно, ведет ли это к дальнейшему клинически значимому повреждению нейронов при всех типах судорог, возможно ли предотвратить негативные последствия с помощью проводимой терапии. Поэтому многие клиницисты не уверены, когда требуется лечение припадков и как оценивать адекватность лечения.

Незрелый мозг кажется более склонным к судорогам; они более распространены в период новорожденности, чем в любое

другое время в течение жизни. Это может свидетельствовать о более раннем развитии возбуждающих синапсов, преобладающих над тормозными влияниями, на ранних стадиях созревания. Распространенность клинических судорог у младенцев, родившихся в срок, составляет 0.7-2.7 на 1000 живорожденных. Заболеваемость выше у недоношенных младенцев — от 57,5 до 132 на 1000 живорожденных (вес при рождении <1500 г).

У 75% больных эпилепсия дебютирует в детском возрасте. Таким образом, в дальнейшем в большинстве случаев неврологи наблюдают эволюцию эпилепсии. Поэтому наиболее значимо время дебюта эпилепсии, ее адекватная терапия с основной целью — избежать трансформации одних эпилептических приступов в другие, добившись максимального их контроля.

Неонатальные судороги достоверно признаны одним из основных неврологических синдромов детей первых 4 недель жизни. На сегодняшний день это одна из наиболее дискуссионных проблем неврологии, начиная с определения. Если считать, что НС — генерализованная реакция нервной системы новорожденного на различные неврологические, соматические, эндокринные и метаболические расстройства [9], то можно отнести к ним как к преходящему, не требующему терапии симптому, весьма широко представленному в неонатологии. Известны и многие другие определения неонатальных судорог. К сожалению, ни одно из них не требует ни поиска причин, ни исследования последствий НС. Мы отдаем предпочтение точке зрения большинства неврологов, которые считают НС первым достоверным признаком тяжелого поражения мозга новорожденного, за исключением идиопатических судорог, встречающихся

значительно реже [2, 3, 6]. Большой разброс в статистике чаще всего указывает на ее несовершенство по многим объективным причинам. Минимальная частота НС наиболее типична для малоразвитых стран, где НС часто оказываются незамеченными ни неонатологами, ни родителями новорожденных, а методы диагностики несовершенны [4]. Очень важен для клиницистов и малоизвестен тот факт, что для новорожденных более типичны скрытые судороги, их также называют электрографическими приступами. Большинство электрических припадков не сопровождаются клиническими коррелятами. В то же время не все клинические припадки коррелируют с изменениями ЭЭГ. Неонатальные судороги отличаются по клиническому описанию от приступов у взрослых, и приступы у недоношенных детей отличаются от приступов у детей, рожденных в срок. Организация коры головного мозга, синаптогенез и миелинизация эфферентных нейронов слабо развиты у новорожденных, что редко приводит к бисинхронному распространению возбуждения. Поэтому для новорожденных более типичны фрагментарные припадки, и электрическая активность может не распространяться на поверхности электродов ЭЭГ. Только с помощью такого метода исследования как видео-ЭЭГ-мониторинг возможна дифференциальная диагностика различных вариантов апноэ [2]. Феномен электроклинического разобщения чаще всего определяется у новорожденных с фрагментарными приступами, генерализованными тоническими и фокальными миоклоническими пароксизмами, которые могут не сопровождаться одновременными ЭЭГ-коррелятами.

Анализ литературы последних десятилетий показывает, что большинство авторов и в России, и за рубежом склоняется к гипоксически-ишемическим поражениям мозга в перинатальном периоде как основной причине возникновения НС [7, 8]. J.M. Rennie (1997) считает, что судороги представляют собой общий ответ мозга на произошедший инсульт [5]. D. Evans, M. Levene (1998) обращают особенное внимание на значение гипоксии-ишемии средней степени тяжести и тяжелой, когда НС появляются в первые 24 часа жизни ребенка и имеют неблагоприятный прогноз [2]. А.Н. Текгул, К. Гаувгеау с соавторами (2006), проведя исследование 89 детей с НС, указывают, что в 82% случаев у новорожденных этой группы была выявлена глобальная церебральная гипоксия-ишемия, которая привела к летальному исходу у 7% детей и у 28% к грубым неврологическим изменениям в возрасте 12-18 месяцев [6]. Общепринятый в литературе термин гипоксически-ишемического поражения мозга иногда заменяют устаревшим понятием «гипоксически-ишемическая энцефалопатия». Так или иначе, критерии этого наиболее частого и угрожающего жизни состояния в перинатологии до сих пор не определены. Это совокупность показателей, к которым относятся оценка по шкале Апгар не только при рождении, но и через 5 минут, степень выраженности ацидоза, необходимость в ИВЛ, судороги и другие. Причинами НС являются многие патологические процессы матери и ребенка, в том числе метаболические нарушения, врожденные корковые мальформации, инфекции, из которых чаще всего бактериальный менингит.

Актуальность исследования неонатальных судорог определяется не только их недостаточной изученностью, но и в большей степени их тяжелыми неврологическими последствиями, к которым относят двигательные нарушения, когнитивный дефицит, социальную дезадаптацию и формирование поздней эпилепсии. Многие научные исследования посвящены поиску факторов риска развития НС, которые могли бы способствовать совершенствованию алгоритма ведения пациента с НС в зависимости от причины возникновения, неврологической симптоматики в первые часы жизни, показателей энергетического баланса организма новорожденного и инструментальных методов исследования [1, 3, 6, 7].

Учитывая симптоматический характер большинства неонатальных судорог, мы поставили перед собой основную задачу — определить удельный вес перинатальной патологии мозга и, в частности интранатальной, в развитии НС. Не менее важным нам представляется оценка современных подходов к наблюдению и лечению пациентов с НС в практическом здравоохранении. Одной из задач мы считаем создание алгоритма ведения новорожденного с НС.

Материалы и методы. В исследование включены 85 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет, перенесших неонатальные судороги. Исключение составляли новорожденные с идиопатическими НС. Тщательная оценка акушерского и раннего постнатального анамнеза сочеталась с неврологическим осмотром ребенка. Пациентов в возрасте от 1 мес. до 1 года было 33 (1-я группа), от 1 года до 5 лет — 40 (2-я группа) и от 5 лет до 17 лет — 12 (3-я группа).

В 1-й возрастной группе у 76% пациентов в первые дни жизни, кроме НС, была верифицирована церебральная ишемия II-III степени, причем у 24% новорожденных она сочеталась с внутрижелудочковыми кровоизлияниями и у 18% — с синдромом угнетения ЦНС. О неврологических последствиях перинатальной патологии мозга принято говорить к возрасту 12-18 мес. У 52% пациентов с НС к 1 году жизни установлен диагноз эпилепсии и у 71% сформировался стойкий неврологический дефицит. У всех младенцев, по результатам УЗДГ, нарушения кровотока сочетались с признаками перенесенной гипоксии. Неоспоримым общепринятым алгоритмом обследования новорожденных с НС в мире является нейровизуализация (МРТ и КТ). Ни одному новорожденному из обследованных нами детей первой группы нейровизуализация на первом месяце жизни проведена не была. У 29% обследованных детей с повторяющимися эпилептическими приступами, по данным МРТ и РКТ, выявлены грубые изменения — к возрасту 1 года превалировала картина внутренней желудочковой гидроцефалии и кистозно-атрофические изменения полушарий головного мозга. НСГ, как наиболее доступный метод диагностики, была проведена у 60% пациентов с НС. У 9 обследованных детей преобладали перивентрикулярные кисты, у 4 — внутри-желудочковые кровоизлияния, еще у 5 — признаки внутрижелудочковой гидроцефалии. Данные офтальмоскопии, проведенной 65% пациентам, показали у 30% частичную атрофию зрительных нервов, у 70% — явления ангиопатии сетчатки разной степени выраженности.

При анализе данных анамнеза пациентов 2 возрастной группы (1 год — 5 лет) больших статистических различий в симптоматике первых дней жизни мы не отметили. В дальнейшем у 60% детей сформировался детский церебральный паралич, у 22% пациентов он сочетался с симптоматической фокальной эпилепсией и у 18% — с симптоматическим синдромом Веста. То есть к 5 годам более трети (40%) детей, перенесших НС, страдали эпилепсией. По данным МРТ, проведенной 13 детям из 40, у 13% обнаружена смешанная желудочковая гидроцефалия, у 10% — кистозно-атрофические изменения, у 7% отмечалась аномалия развития головного мозга, в частности, гипоплазия мозолистого тела. По результатам УЗДГ, у 30% пациентов преобладала асимметрия кровотока по позвоночным артериям, причем, у 20% из них она сочеталась с выраженной венозной дистонией, у 7% пациентов описаны признаки перенесенной гипоксии.

У всех 12 пациентов 3-й группы (5-17 лет) в периоде новорожденности отмечалась церебральная ишемия II-III степени; 100% показатель ишемических нарушений в этой группе, на наш взгляд, не имеет объективных причин, но еще раз позволяет отметить высокую частоту гипоксии-ишемии у новорожденных с НС. Степень ишемии преобладала у глубоко недоношенных детей, так же как и частота неврологических последствий. Дан-



ные неврологического осмотра и инструментальных методов исследования не отличались от двух предыдущих групп, что позволило нам сделать вывод о формировании неврологических исходов к возрасту 12-18 месяцев у детей с НС. Значимым отличием 3-й возрастной группы от первых двух мы считаем частоту головных болей (73%) и когнитивных нарушений в виде снижения памяти, восприятия, концентрации внимания у 62% пациентов, прошедших тестирование у психолога. Именно в этой группе пациентов можно достоверно судить об отдаленных последствиях неонатальных судорог. И наиболее частыми из поздних осложнений оказались цефалгии, по сути, перинатально обусловленные, и синдром дефицита внимания.

Диагноз эпилепсии сегодня требует обязательного проведения ЭЭГ-мониторинга, то есть продолженной записи ЭЭГ. К сожалению, мы обнаружили, что даже рутинная ЭЭГ не проводится всем пациентам с НС ни в первые дни жизни, ни в течение первого ее года. Поводом для проведения этого исследования послужили только начавшиеся приступы, которые требовали дифференциации с эпилептическими. Непрерывная ЭЭГ рекомендована для детей с перинатальной патологией ЦНС и НС, чтобы не пропустить судороги в случае их визуального отсутствия, определить частоту и продолжительность приступов. К сожалению, доступ к ЭЭГ-мониторингу ограничен в большинстве клиник, и интерпретация во многом зависит от специалиста, проводящего ЭЭГ, требуя значительного опыта. Обнаружение интериктальных нарушений фоновой ЭЭГ полезно для определения прогноза как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных. Худший прогноз связан с паттерном «выскачка-угнетение» и персистированием стойких низкоамплитудных волн.

33 пациентам с НС в возрасте от 3 мес. до 17 лет в условиях стационара проведен видео-ЭЭГ-мониторинг. При мониторинге бодрствования в фоновой записи в 60,6% случаев (20 человек) на ЭЭГ зарегистрированы органические изменения. У подавляющего большинства — 72,7% пациентов (24 человека) во время исследования зарегистрирована эпилептиформная активность. У 15,2% (5 человек), госпитализированных в отделение детей грудного и раннего возраста с поражением центральной нервной системы и нарушением психики с диагнозом симптоматический синдром Веста, отмечались электроэнцефалографические изменения, характерные для различных вариантов модифицированной гипсаритмии.

При симптоматической фокальной и мультифокальной эпилепсии регистрировались региональные и мультирегиональные эпилептиформные изменения в 51,5% (17 человек) случаев, в 3% случаев (1 человек) отмечались комплексы, напоминающие доброкачественные эпилептиформные паттерны детства. У одного ребенка на ЭЭГ зарегистрировано угнетение корковой ритмики. 21 пациенту видео-ЭЭГ-мониторинг проводился после получения результатов рутинной ЭЭГ. При первичном проведении рутинной ЭЭГ эпилептиформные нарушения были выявлены у 23,8% детей с неонатальными судорогами в анамнезе. Видео-ЭЭГ мониторинг бодрствования и сна выявил эпилептиформную активность в 85,7% случаях, причем в 61,9% случаях эпилептиформная активность была выявлена впервые лишь при проведении ЭЭГ-мониторингового обследования, то есть метод рутинной ЭЭГ с применением стандартной методики регистрации биоэлектрической активности мозга не выявил эпилептиформных нарушений. Изолированно, только в состоянии сна, эпилептиформная активность выявлена в 28,6% случаев, что увеличивает значимость проведения ЭЭГ мониторинговых исследований в данном физиологическом состоянии.

Главная цель в терапии неонатальных судорог — это купирование симптомов основного заболевания и поддержание оптимальных параметров дыхания, глюкозо-электролитного

состава крови и теплового режима. Наибольшие дебаты вызывает вопрос — лечить или не лечить НС? Длительные или плохо контролируемые неонатальные судороги ассоциируются с худшим результатом, чем редкие или легко контролируемые припадки, но тяжесть лежащих в их основе расстройств может вести к плохому контролю приступов и неблагоприятному исходу. Нет никаких клинических данных, которые показывают, что противосудорожное лечение изменяет неврологический исход при контроле лежащих в основе неврологических нарушений. Многие из наиболее часто используемых схем АЭП являются неэффективными в купировании всех приступов, клинических или электрических. Аномальная активность ЭЭГ сохраняется у значительной части новорожденных, которые показывают клинически позитивный ответ на АЭП.

Вероятно, необходимо пытаться контролировать частые или длительные приступы, особенно, если нарушаются гомеостаз, вентиляция легких и показатели кровяного давления. Считается необходимым назначать АЭП при наличии трех приступов в час и больше, или если один приступ продолжается 3 минуты и более. После клинического контроля приступов сохраняющиеся ЭЭГ приступы редко лечат, поскольку они, как правило, краткие и фрагментарные — дальнейшее наращивание дозировок увеличивает риск побочных эффектов. Многие противосудорожные средства угнетают дыхание и нарушают функции миокарда. Длительность терапии также вызывает немалые дискуссии, но при контроле приступов в течение недели и нормальном неврологическом статусе обычно АЭП отменяют.

Препаратом первого выбора в неонатальной практике до сих пор остается фенobarбитал (ФБ) в дозе 20-40 мг/кг/сут в 2 приема. В то же время последние исследования показывают, что ФБ купирует только клинический компонент судорог и не влияет на частоту и длительность «электрических приступов», то есть формируется феномен электроклинического разобщения. Препаратом второй очереди выбора считается дифенин в дозе 10-20 мг/кг/сут. Исследования последних лет показывают хороший эффект вальпроатов в дозе 20 мг/кг/сут. Появились данные о положительном действии топирамата в неонатальной практике. Достоверных сравнительных данных о преимуществе определенного АЭП в терапии НС на сегодняшний день не получено.

Выводы

1. Неонатальные судороги в большинстве случаев являются следствием перинатального поражения мозга новорожденного, а наиболее часто гипоксии-ишемии.
2. Большая часть НС не визуализируется и проявляет себя лишь скрытыми, «электрическими» приступами.
3. На сегодняшний день не существует алгоритма ведения пациентов с НС. ЭЭГ-мониторинг и нейровизуализация проводятся исключительно редко в первые дни и месяцы жизни ребенка.
4. Лечение НС дискутируется, но требует прежде всего устранения причины развития НС, начиная с первых минут жизни.
5. Последствиями НС являются стойкий неврологический дефицит, когнитивные нарушения, эпилепсия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arpino C. Prenatal and perinatal predictors of neonatal seizures on the first week of life C. Arpino, S. Domizio // Journal of Child Neurology. — 2001. — № 9. — P. 17-23.
2. Evans D. Neonatal seizures / D. Evans, M. Levene // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. — 1998. — № 78. — P. 70-75.
3. Murrey D.M. Prediction of seizures in asphyxiated neonates: correlation with continuous video-electroencephalographic monitoring / D.M. Murrey, C.A. Ryan, C.B. Boylan // Pediatrics. — 2006. — № 1. — P. 1140-1151.

Полный список литературы на сайте www.parchive.ru