

Е.А. Морозова, Е.О. Карпова, Д.В. Морозов

Кафедра детской неврологии ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России,
МУЗ ДГБ №8, Казань

Эволюция представлений врача о неонатальных судорогах и их последствиях в Республике Татарстан

Представлены данные, которые отражают изменение представлений врача о таком грозном симптоме повреждения мозга, как неонатальные судороги (НС). На основании данных литературы и результатов собственных исследований проанализированы варианты НС и их осложнения у детей разных возрастных групп. В статье отражены современные подходы к терапии и возможности предупреждения развития НС.

Ключевые слова: неонатальные судороги, перинатальная патология мозга, эпилепсия, двигательные нарушения.

Контакты: Елена Александровна Морозова ratner@bk.ru

Evolution of a physician's notion of neonatal seizures and their sequels in the Republic of Tatarstan

E.A. Morozova, E.O. Karpova, D.V. Morozov

*Department of Pediatric Neurology, Kazan State Medical Academy, Ministry of Health and Social Development of Russia;
Children's City Hospital Eight, Kazan*

The paper gives the data that reflect a change in a physician's notion of the menacing symptom of brain damage, such as neonatal seizures (NS). Based on the data available in the literature and the results of their studies, the authors analyze the types of NS and its complications in children of different age groups. The paper describes current therapeutic approaches and the possibilities of preventing the development of NS.

Keywords: neonatal seizures, perinatal brain pathology, epilepsy, movement disorders.

Contact: Elena Aleksandrovna Morozova ratner@bk.ru

Актуальность. По определению Всемирной противосудорожной лиги, эпилепсия — заболевание мозга, характеризующееся постоянной предрасположенностью к генерации приступов с их нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями. Точная диагностика эпилептического синдрома, или эпилептической болезни, необходима для подбора терапии и определения прогноза заболевания. Несмотря на это, 25—40% пациентов будут получать политерапию и приблизительно у 15—20% больных фармакотерапия будет неэффективна [1]. Известно, что в 75% случаев эпилепсия дебютирует в детском возрасте, таким образом, в дальнейшем у большинства пациентов неврологи наблюдают эволюцию эпилепсии. В связи с этим наиболее важным временем дебюта эпилепсии, ее адекватная терапия, основная цель которой — избежать трансформации одних эпилептических приступов в другие и добиться максимального контроля над болезнью.

Неонатальные судороги (НС) — один из основных неврологических синдромов у детей первых 4 нед жизни. Пожалуй, сегодня это одна из наиболее обсуждаемых проблем в неврологии. Предметом дискуссий является уже само определение НС. Если считать, что НС — генерализованная реакция нервной системы новорожденного на различные неврологические, соматические, эндокринные и метаболические расстройства [1], то можно относиться к ним как к преходящему, не требующему терапии симптому, весьма широко представленному в неонатологии. Близко по смыслу и еще одно определение НС, в соответствии с которым это пароксизмальные нарушения неврологических функций

(поведенческих, моторных, автономных). Такое определение не требует поиска ни причин, ни 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—4]. Частота НС колеблется в разных странах от 0,7 до 14%. Заболеваемость выше у недоношенных младенцев — от 57,5 до 132 на 1000 живорожденных (масса тела при рождении <1500 г). Большой разброс статистических данных чаще всего указывает на их несовершенство по многим объективным причинам. Минимальный процент НС наиболее типичен для малоразвитых стран, где НС часто оказываются не замеченными как неонатологами, так и родителями новорожденных, а методы диагностики несовершенны [5]. Немногим клиницистам известно, что для новорожденных более типичны скрытые судороги — так называемые электрографические приступы. Большинство электрических приступов не сопровождаются клиническими проявлениями. В то же время не все клинические припадки коррелируют с изменениями на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) даже в иктальном периоде. Неонатальные судороги отличаются по клинической картине от приступов у взрослых, и приступы у недоношенных детей отличаются от таковых 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 актив-

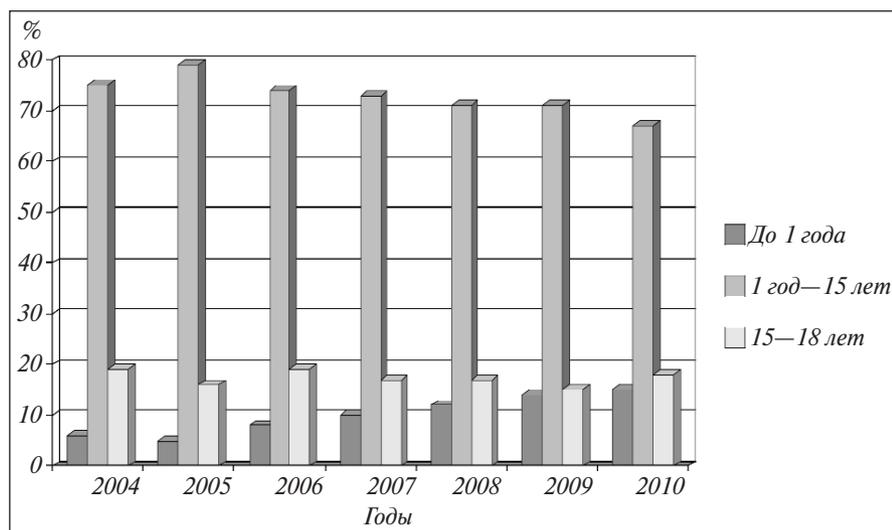


Рис. 1. Распределение детей в зависимости от возраста дебюта эпилепсии, по данным детской консультативной поликлиники Казани за 2004—2010 г.

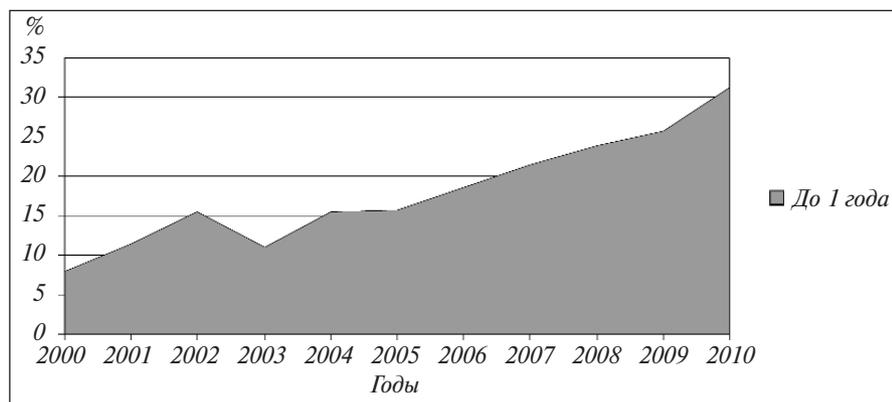


Рис. 2. Доля детей в возрасте до 1 года среди всех больных эпилепсией, леченных в ДГБ № 8 Казани в 2000—2010 г.

ность может не распространяться на поверхности электродов при 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 данных литературы последних десятилетий показывает, что большинство авторов и в России, и за рубежом склоняются к гипоксически-ишемическим поражениям мозга в перинатальном периоде как основной причине возникновения НС [6, 7]. Так, J.M. Rennie [8] считает, что судороги представляют собой общий ответ мозга на произошедший инсульт. D. Evans и M. Levene [2] особое внимание обращают на значение гипоксии-ишемии средней степени тяжести и тяжелой, когда НС появляются в первые 24 ч жизни ребенка и имеют неблагоприятный прогноз. А.Н. Tekgul и соавт. [4], исследовавшие 89 детей с НС, указывают, что у 82% новорожденных этой группы была выявлена глобальная церебральная гипоксия-ишемия, которая приве-

ла в 7% случаев к летальному исходу и в 28% к грубым неврологическим изменениям в возрасте 12—18 мес. Общепринятый в литературе термин «гипоксически-ишемическое поражение 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 мин, степень выраженности ацидоза, необходимость в искусственной вентиляции легких, судороги и др. Причинами НС являются многие патологические процессы у матери и ребенка, в том числе метаболические нарушения, врожденные корковые мальформации, инфекции, среди которых чаще всего наблюдается бактериальный менингит.

Актуальность исследования НС определяется не только их недостаточной изученностью, но и в большей степени тяжелыми неврологическими последствиями, к которым относят двигательные нарушения, когнитивный дефицит, социальную дезадаптацию и формирование поздней эпилепсии. Многие исследования посвящены поиску факторов риска развития НС, которые могли бы способствовать совершенствованию алгоритма ведения пациента в зависимости от причины возникновения НС, неврологической симптоматики в первые часы жизни,

показателей энергетического баланса организма новорожденного и инструментальных методов исследования [3, 4, 6, 9].

Общеизвестно, что во многих регионах страны врачи имеют весьма обобщенные представления о НС. Наиболее частый диагноз при клинически выраженных приступах — «судорожный синдром» без необходимой детализации их вариантов, времени дебюта, течения.

Большинство неонатологов в родильных домах не имеют опыта ведения таких новорожденных и аппаратуры для их исследования. Нет квалифицированных специалистов, проводящих ЭЭГ-мониторинг у новорожденных и младенцев.

Мы проанализировали ситуацию с НС в Республике Татарстан. Изучение возраста дебюта эпилепсии среди детей Татарстана указывает на увеличение числа младенцев с эпилепсией за последние 7 лет. Эта тенденция отражена на рис. 1 и в большей степени свидетельствует об эволюции представлений практических врачей, а не об увеличении числа больных младенцев.

Закономерно, что максимальные показатели дебюта эпилепсии зарегистрированы в возрасте от 1 года до 15 лет, однако нельзя признать достоверной малую долю детей до 1 года (5—15%) среди всех детей с дебютом эпилепсии. Это значе-

ние не соотносится ни с одним европейским показателем заболеваемости эпилепсией среди детей первого года жизни, что позволяет предположить, что существует резерв для улучшения диагностики эпилепсии в раннем возрасте. Не случайно, что в 2006 г., когда в клинике была внедрена методика видеомониторинга ЭЭГ и начала широко использоваться запись ЭЭГ во сне, доля детей в возрасте до 1 года среди всех детей с дебютом эпилепсии возросла (рис. 2). С 2007 г. отмечается увеличение и количества детей в возрасте до 1 года среди всех леченых детей с диагнозом «эпилепсия» в детском неврологическом отделении.

Цель исследования — определение роли перинатальной патологии мозга в развитии НС и их последствий.

Пациенты и методы. В исследование включены дети, перенесшие НС. Исключение составляли дети с идиопатическими НС. Тщательная оценка акушерского и раннего постнатального анамнеза сочеталась с неврологическим осмотром ребенка. Всего обследовано 126 детей в возрасте от 1 мес до 17 лет (рис. 3). Пациентов в возрасте от 1 мес до 1 года было 37 (1-я группа), от 1 года до 5 лет — 66 (2-я группа) и от 5 до 17 лет — 23 (3-я группа).

Результаты исследования. В 1-й группе у 76% пациентов в первые дни жизни, кроме НС, верифицирована церебральная ишемия II—III степени, причем у 24% новорожденных она сочеталась с внутрижелудочковыми кровоизлияниями и у 18% — с синдромом угнетения ЦНС (рис. 4).

О неврологических последствиях перинатальной патологии мозга принято говорить к возрасту 12—18 мес. У 52% пациентов с НС в 1 год установлен диагноз эпилепсии, и у 71% сформировался стойкий неврологический дефицит (рис. 5).

У всех младенцев, по данным ультразвуковой доплерографии (УЗДГ), нарушения кровотока сочетались с признаками перенесенной гипоксии. Неоспоримым общепринятым алгоритмом обследования новорожденных с НС является нейровизуализация (магнитно-резонансная томография — МРТ и компьютерная томография — КТ). Ни одному из обследованных новорожденных 1-й группы нейровизуализация не проведена. У 15 обследованных с повторяющимися эпилептическими приступами при МРТ и КТ выявлены грубые изменения — внутрижелудочковая гидроцефалия и кистозно-атрофи-

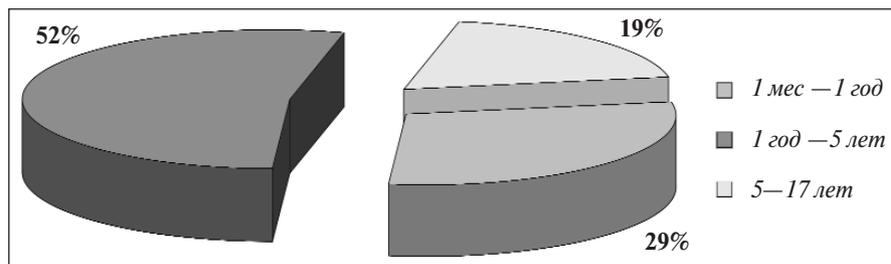


Рис. 3. Распределение пациентов по возрасту

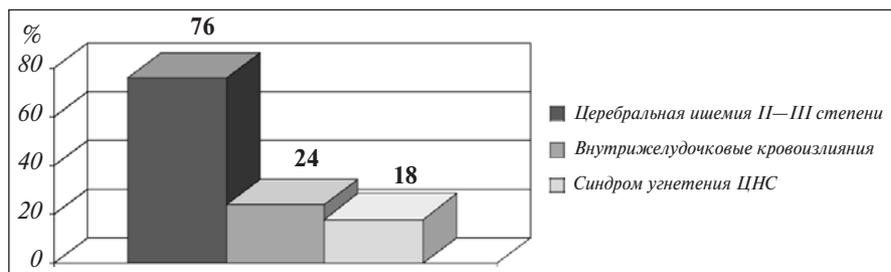


Рис. 4. Частота признаков серьезного поражения головного мозга у детей 1-й группы в первые дни жизни

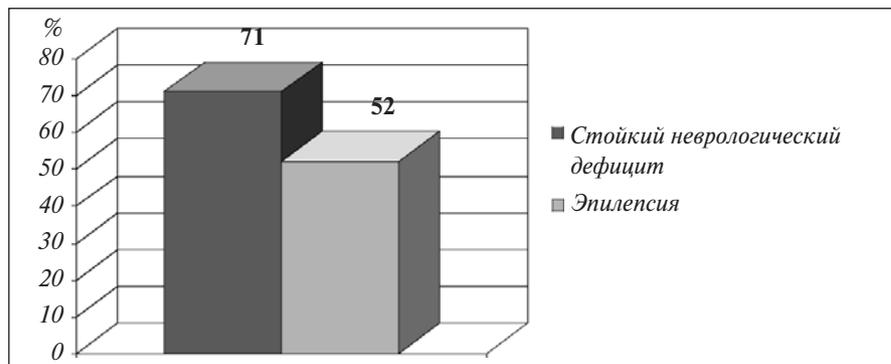


Рис. 5. Частота признаков серьезного поражения головного мозга у детей 1-й группы в возрасте 1 год

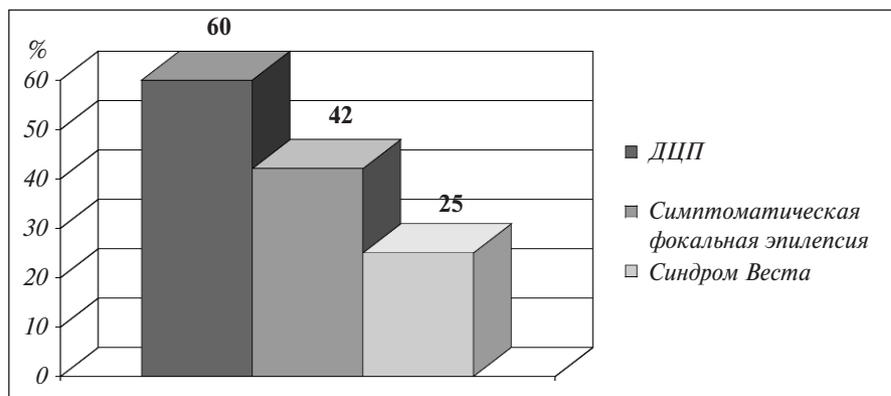


Рис. 6. Частота признаков серьезного поражения головного мозга у детей 2-й группы

ческие изменения полушарий головного мозга. Нейросонография как наиболее доступный метод диагностики проведена лишь 60% детей с НС. У обследованных преобладали перивентрикулярные кисты и внутрижелудочковые кровоизлияния в сочетании с признаками внутрижелудочковой гидроцефалии.

При офтальмоскопии, выполненной у 65% пациентов, у 30% из них обнаружена частичная атрофия зрительных нервов и у 70% — явления ангиопатии сетчатки разной степени выраженности.

При анализе анамнеза у пациентов 2-й группы (1 год — 5 лет) видимых статистических различий в симптоматике первых дней жизни не отмечено.

В дальнейшем у 60% детей сформировался детский церебральный паралич (ДЦП), у 42% пациентов он сочетался с симптоматической фокальной эпилепсией, из них у 25% — с симптоматическим синдромом Веста (рис. 6). Таким образом, к 5 годам более трети (37%) детей, перенесших НС, страдали эпилепсией.

Основными находками при МРТ были: смешанная желудочковая гидроцефалия, кистозно-атрофические изменения мозга, аномалии развития головного мозга, в частности гипоплазия мозолистого тела. По данным УЗДГ, у 30% пациентов преобладала асимметрия кровотока по позвоночным артериям более 25%, которая у 20% из них сочеталась с выраженной венозной дистонией, у 27% пациентов имелись признаки перенесенной гипоксии.

У всех обследованных 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, как и частота неврологических последствий. Данные неврологического осмотра и инструментальных методов исследования не отличались от таковых в двух предыдущих группах, что позволило нам сделать вывод о формировании неврологических исходов у детей с НС к 12—18 мес.

Значимым отличием пациентов 3-й группы мы считаем частоту головной боли (73%) и когнитивных нарушений в виде снижения памяти, восприятия, концентрации внимания (62% больных, прошедших тестирование у психолога).

Диагноз эпилепсии сегодня требует обязательного проведения ЭЭГ-мониторинга, т. е. продолженной записи ЭЭГ. К сожалению, мы обнаружили, что даже рутинная ЭЭГ проводится не всем пациентам с НС как в первые дни жизни, так и в течение первого года. Поводом для выполнения этого исследования служили только начавшиеся приступы, которые требовали дифференциации с эпилептическими. Непрерывную ЭЭГ проводят у детей с перинатальной патологией ЦНС и НС, чтобы не пропустить судороги в случае их визуального отсутствия, определить частоту и продолжительность приступов. К сожалению, возможности для ЭЭГ-мониторинга очень ограничены в большинстве клиник, и интерпретация данных во многом зависит от специалиста, проводящего ЭЭГ, который должен обладать значительным опытом. Обнаружение интериктальных нарушений на фоновой ЭЭГ полезно для определения прогноза как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных. Худший прогноз связан с паттерном «вспышка-угнетение» и персистированием стойких низкоамплитудных волн.

83 пациентам с НС в возрасте от 3 мес до 17 лет в условиях стационара проведен видео-ЭЭГ-мониторинг. При мониторинговании бодрствования в фоновой записи ЭЭГ у 60,6% детей зарегистрированы органические изменения.

У подавляющего большинства (72,7%) пациентов во время исследования наблюдалась эпилептиформная активность.

У 15,2% госпитализированных в отделение детей грудного и раннего возраста с поражением ЦНС и нарушением психики с диагнозом «симптоматический синдром Веста» отмечались изменения на ЭЭГ, характерные для различных вариантов модифицированной гипсаритмии.

При симптоматической фокальной и мультифокальной эпилепсии в 51,5% случаев регистрировались региональные и мультирегиональные эпилептиформные изменения, в 13% — комплексы, по морфологии напоминающие доброкачественные эпилептиформные паттерны детства. У 15% обследованных на ЭЭГ зарегистрировано угнетение корковой ритмики.

На первичной рутинной ЭЭГ эпилептиформная активность выявлена у 23,8% детей с НС в анамнезе. При видео-ЭЭГ-мониторинге бодрствования и сна отмечена эпилептиформная активность в 85,7% случаях, причем у 61,9% детей она зарегистрирована впервые при этом исследовании, т. е. рутинная ЭЭГ с применением стандартной методики регистрации биоэлектрической активности мозга не выявила эпилептиформных нарушений. Изолированно, только в состоянии сна, эпилептиформная активность определялась в 28,6% случаев, что увеличивает значение ЭЭГ-мониторинга при данном физиологическом состоянии.

Терапия НС зависит прежде всего от причины их возникновения. Поэтому главная цель — купирование симптомов основного заболевания и поддержание оптимальных параметров дыхания, глюкозоэлектrolитного состава крови и теплового режима. Наибольшие дебаты вызывает вопрос: лечить или не лечить НС? Длительные или плохо контролируемые НС ассоциируются с худшим прогнозом, чем редкие или легко контролируемые, но тяжесть лежащих в их основе расстройств может вести к плохому контролю приступов и неблагоприятному исходу. Нет клинических данных, указывающих на то, что лечение изменяет неврологический исход при контроле лежащих в основе НС неврологических нарушений. Многие из наиболее часто используемых схем противосудорожных препаратов (ПЭП) являются неэффективными при всех приступах, клинических или электрических. Аномальная активность на ЭЭГ сохраняется у значительной части новорожденных, у которых отмечается клинически позитивный эффект ПЭП.

Вероятно, необходимо пытаться контролировать частые или длительные приступы, особенно при нарушении гомеостаза, вентиляции легких и показателей кровяного давления. Необходимо назначать ПЭП при наличии 3 и более приступов в течение часа или при продолжительности одного приступа 3 мин и более.

После клинического контроля приступов сохраняющиеся по данным ЭЭГ приступы редко лечат, поскольку они, как правило, краткие и фрагментарные — дальнейшее наращивание дозы ПЭП увеличивает риск побочных эффектов. Многие противосудорожные средства угнетают дыхание и нарушают функцию миокарда. Длительность терапии также вызывает немалые дискуссии, но при контроле приступов в течение 1 нед и нормальном неврологическом статусе ПЭП обычно отменяют.

Препаратом первого выбора в неонатальной практике до сих пор остается фенobarбитал (ФБ) в дозе 20—40 мг/кг в сутки в 2 приема. В то же время, по последним

данным, ФБ купирует только клинический компонент судорог и не влияет на частоту и длительность электрических приступов, т. е. формируется феномен электроклинического разобщения. Препаратом второй очереди считается дифенин в дозе 10–20 мг/кг в сутки. Недавние исследования показали хороший эффект вальпроатов в дозе 20 мг/кг в сутки.

Появились данные о положительном действии топирамата в неонатальной практике. Недавний интерес к использованию лидокаина можно объяснить тем, что он, как полагают, подавляет судороги путем торможения натриевых каналов. Нагрузочная доза 2 мг/кг, затем инфузия 6 мг/кг в час эффективны при лечении НС у детей, не восприимчивых к ФБ. Длительные инфузии могут привести к накоплению метаболитов и стать причиной повторных судорог после купирования прежних. Клиренс лидокаина снижен у недоношенных, целесообразно мониторировать его концентрацию в плазме (терапевтический диапазон 3–6 мг/л). Лидокаин не должен использоваться вместе с фенитоином из-за опасности развития серьезных нарушений сердечного ритма.

Выводы:

- НС чаще всего — следствие поражения мозга новорожденного;
- большая часть НС не визуализируется и проявляется лишь скрытыми, электрическими приступами;
- не существует алгоритма ведения пациентов с НС. ЭЭГ-мониторинг и нейровизуализация в первые дни жизни ребенка проводятся исключительно редко;
- для определения клинко-инструментальных предикторов развития НС необходимо, чтобы в родильном доме каждого новорожденного с тяжелой перинатальной патологией мозга осматривал невролог и у таких детей обязательно проводят мониторинг ЭЭГ;
- лечение НС дискутируется, но требует прежде всего устранения причины развития НС, начиная с первых минут жизни;
- последствиями НС являются стойкий неврологический дефицит, когнитивные нарушения, эпилепсия.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Эпилептология в медицине XXI века. Под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. М., 2009;572 с.
2. Evans D., Levene M. Neonatal seizures. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1998;78:70–5.
3. Murrey D.M., Ryan C.A., Boylan C.B. Prediction of seizures in asphyxiated neonates: correlation with continuous video-electroencephalographic monitoring. Pediatrics 2006;118:1140–51.
4. Tekgul H., Gauvreau K., Soul J. The Current Etiologic Profile and Neurodevelopmental Outcome of Seizures in Term Newborn Infants. Pediatrics 2006;118:1270–80.
5. Mwaniki M., Mathenge A., Gweri S. Neonatal seizures in a rural Kenyan District Hospital: aetiology, Incidence and outcome of hospitalization. Medicine 2010;89:8–16.
6. Zelnik N., Konopnicki M., Castel-Deutsch T. Predictors of epilepsy in neonates with cerebral injury. Paediatr Neurol 2010;14:67–72.
7. Гусева В.И. Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей. М.: МИА, 2007;568 с.
8. Rennie J.M. Neonatal seizures. Eur J Pediatr 1997;156:83–7.
9. Arpino C., Domizio S. Prenatal and perinatal predictors of neonatal seizures on the first week of life. J Child Neurol 2001;16:17–23.