

Терапия судорог у доношенных новорожденных в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России: двухлетний ретроспективный анализ

Д.В. Новосельцев¹, Г.В. Одинцова², Д.В. Горшков¹, А.М. Щетинина¹

¹Институт перинатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Therapy of neonatal seizures: a two-year retrospective study at Almazov National Medical Research Centre

D.V. Novoseltsev¹, G.V. Odintsova², D.V. Gorshkov¹, A.M. Shchetinina¹

¹Institute of Perinatology and Pediatrics of Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia;

²Polenov Russian Research Neurosurgical Institute of Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

Введение. Неонатальные судороги – наиболее частый патологический неврологический симптом периода новорожденности, требующий безотлагательной терапии. В терапии судорог важно выделять 2 направления: купирование острых угрожающих жизни приступов и поддерживающая противоэпилептическая терапия хронического процесса. Фенобарбитал до сих пор во всем мире является препаратом первого ряда при неонатальных судорогах. Однако ряд ограничений в его применении часто требует выбора и назначения другой терапии как для купирования дебюта судорог, так и для поддерживающей терапии.

Цель исследования. Представить алгоритм стандартизированного поэтапного лечения неонатальных судорог от купирования острого дебюта до начала поддерживающей хронической терапии по клинико-электроэнцефалографическим показаниям.

Характеристика детей и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ 449 историй болезни детей, рожденных в 2016 и 2017 гг. Критерием включения в исследование была доношенность новорожденных с клинической и/или энцефалографической верификацией судорог в неонатальном периоде. Исследованы параметры распределения по времени первичной реализации судорог от момента рождения, генеза судорожной активности, эффективности проводимой противоэпилептической терапии.

Результаты. Из пролеченных 449 детей (доношенные новорожденные с соматической, хирургической и кардиохирургической патологией) у 36 (8,0%) диагностированы неонатальные судороги, из них расценены как симптоматические у 35 (97,33%) детей. Неонатальная генетическая эпилепсия диагностирована у 1 (2,77%) ребенка (синдром Отахара). Выявлено превалирование первичной реализации судорожного синдрома у новорожденных в первые 4 сут жизни. Значительно реже первичный дебют судорог происходил в возрасте старше 7 сут: у детей с врожденными нарушениями обмена веществ, представленными аминокислотурией. Судороги были купированы без применения противосудорожных препаратов (коррекция транзиторных метаболических нарушений – гипогликемии, гипокальциемии) у 3 (8,33%) детей, с применением монотерапии фенобарбиталом у 5 (13,89%), монотерапии диазепамом – у 4 (11,11%), монотерапии тиопенталом натрия – у 5 детей (13,89%), препаратами вальпроевой кислоты – у 8 (22,22%), комбинацией препаратов первого и второго ряда (тиопентал натрия + диазепам; тиопентал натрия + фенобарбитал) – у 11 (30,56%). Поддерживающая противоэпилептическая терапия осуществлялась с применением монотерапии фенобарбиталом у 16 (44,44%) детей, препаратами вальпроевой кислоты – у 7 (19,44%), леветирацетамом – у 4 (11,12%), окскарбазепином – у 2 (5,56%); без поддерживающей противоэпилептической терапии выписаны 7 (19,44%) детей.

Заключение. В настоящее время монотерапия противосудорожными препаратами эффективна не более чем в половине случаев неонатальных судорог, а препаратами первого ряда остаются фенобарбитал или диазепам. У 1/3 пациентов требуется подбор комбинации противоэпилептической терапии. Большое значение имеют диагностика и коррекция транзиторных метаболических нарушений до назначения противосудорожной терапии.

Ключевые слова: дети, неонатальные судороги, неонатальная эпилепсия, противоэпилептическая терапия, фенобарбитал, диазепам, вальпроевая кислота, леветирацетам.

Для цитирования: Новосельцев Д.В., Одинцова Г.В., Горшков Д.В., Щетинина А.М. Терапия судорог доношенных новорожденных в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России: двухлетний ретроспективный анализ. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2020; 65:(2): 117–124. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-117-124

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Новосельцев Дмитрий Владимирович – врач-анестезиолог-реаниматолог, врач-педиатр, зав. отделением анестезиологии и реанимации для детей детского лечебно-реабилитационного комплекса Института перинатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000-0002-4975-8061 novoseltsev_dv@almazovcentre.ru

Горшков Дмитрий Викторович – врач-неонатолог, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации для детей детского лечебно-реабилитационного комплекса Института перинатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра

им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000-0003-4409-2157

Щетинина Алена Михайловна – врач-педиатр детского лечебно-реабилитационного комплекса Института перинатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000-0002-0963-5315

197341 Санкт-Петербург, Коломяжский пр., д. 21, корп. 2

Одинцова Галина Вячеславовна – к.м.н., ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории эпилептологии Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000-0002-7186-0054

191014 Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12.

Introduction. Neonatal seizures are the most common pathological neurological symptom of the neonatal period, requiring immediate treatment. There are 2 directions in the treatment of seizures: relief of acute life-threatening seizures and supportive antiepileptic therapy of the chronic process. Worldwide phenobarbital is still the first-line medication for neonatal seizures. However, due to contraindications the doctors have to select and prescribe other antiepileptic therapy for both stopping seizures and supportive therapy. **Objective.** To introduce an algorithm for standardized phased treatment of neonatal seizures from stopping an acute debut to starting supportive chronic therapy according to clinical and electroencephalographic indications.

Characteristics of children and research methods. The authors retrospectively analyzed 449 patients born in 2016 – 2017. The inclusion criteria: full-term newborns with clinical and/or encephalographic verification of seizures in the neonatal period. The authors studied the time distribution parameters of the primary realization of seizures from the time of birth, the genesis of convulsive activity, the effectiveness of antiepileptic therapy.

Results. Out of 449 treated children (full-term infants with somatic, surgical and cardiosurgical pathologies) 36 (8.0%) patients had neonatal seizures, 35 (97.33%) children of them had symptomatic seizures. Neonatal genetic epilepsy was diagnosed in 1 (2.77%) child (Otar syndrome). The investigators revealed the prevalence of the primary realization of convulsive syndrome in newborns in the first 4 days of life. Occasionally the initial debut of seizures occurred in children older than 7 days with congenital metabolic disorders, represented by aminoaciduria. The seizures were stopped without anticonvulsants (correction of transient metabolic disorders – hypoglycemia, hypocalcemia) in 3 (8.33%) children, with phenobarbital monotherapy in 5 (13.89%) children, diazepam monotherapy in 4 (11.11%) children, monotherapy with sodium thiopental – in 5 children (13.89%), valproic acid preparations – in 8 (22.22%) children, a combination of first and second line drugs (sodium thiopental + diazepam; sodium thiopental + phenobarbital) – in 11 (30.56%) children. Supportive antiepileptic therapy was carried out using phenobarbital monotherapy in 16 (44.44%) children, valproic acid preparations in 7 (19.44%) children, levetiracetam in 4 (11.12%) children, oxcarbazepine in 2 (5.56%) children; 7 (19.44%) children were discharged without supportive antiepileptic therapy.

Conclusion. Currently anticonvulsant monotherapy is effective in less than 50% of neonatal seizures cases; phenobarbital or diazepam remain the first-line medications. 1/3 of the patients require a combination of antiepileptic therapy. It is of great importance to diagnose and correct transient metabolic disorders before the prescription of anticonvulsant therapy.

Key words: children, neonatal seizures, neonatal epilepsy, antiepileptic therapy (AET), phenobarbital, diazepam, valproic acid, levetiracetam.

For citation: Novoseltsev D.V., Odintsova G.V., Gorshkov D.V., Shchetinina A.M. Therapy of neonatal seizures: a two-year retrospective study at Almazov National Medical Research Centre. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* 2020; 65:(2): 118–124 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-118-124

Неонатальные судороги – наиболее частый патологический неврологический симптом периода новорожденности, при котором требуется безотлагательная терапия [1–3]. Мозг новорожденного характеризуется высоким уровнем синаптогенеза, что объясняет физиологическую гипервозбудимость и, следовательно, предрасположенность к судорогам [2–4]. По данным зарубежных исследований, распространенность неонатальных судорог у доношенных новорожденных составляет 1,1–3,6 на 1000 новорожденных [5, 6].

Патогенетически выделяют острые симптоматические и судороги неонатального периода, обусловленные эпилепсией; в этиологической структуре преобладают первые. Среди причин возникновения симптоматических судорог выделяют следующие:

- сосудистые (гипоксически-ишемическая энцефалопатия, внутричерепное кровоизлияние, травматическое поражение ЦНС);
- инфекционные (нейроинфекции);
- метаболические (транзиторные нарушения обмена веществ, в частности электролитов, врожденные заболевания обмена веществ);
- врожденные пороки развития ЦНС;
- более редкие причины (синдром абстиненции, лекарственная интоксикация, полицитемия).

Доля эпилептических синдромов (структурная и генетическая эпилепсия) в структуре неонатальных судорог составляет менее 10% [7, 8]. Такие варианты генетической эпилепсии, как доброкачественные семейные неонатальные судороги и доброкачественные идиопатические неонатальные судороги, имеют благоприятный прогноз. Однако другие вари-

анты (ранняя миоклоническая энцефалопатия и ранняя детская эпилептическая энцефалопатия) характеризуются прогрессирующим неврологическим дефицитом и высокой летальностью в младенческом возрасте (до 40% по данным различных авторов), чаще всего от интеркуррентных заболеваний [7]. Риск развития структурной эпилепсии в раннем детском возрасте после дебюта неонатальных судорог составляет около 17,9% [6, 7] и зависит преимущественно от причины их возникновения [6]. По времени дебюта симптоматических судорог наихудший прогноз, по мнению зарубежных коллег, имеют дети, у которых судороги возникли более чем через 7 сут после рождения, так как они чаще в последующем трансформируются в эпилепсию [6].

Разработка универсальной схемы ведения детей с неонатальными судорогами – сложная задача практического здравоохранения, так как в настоящее время отсутствуют единые подходы к диагностике и лечению судорожного синдрома новорожденных, а уровень инвалидизации остается высоким [1].

В течении любого судорожного синдрома условно выделяют 2 клинических этапа: острая первичная реализация с угрозой декомпенсации витальных функций и хронический процесс. Соответственно в терапии судорог важно выделять 2 направления: купирование острых угрожающих жизни приступов и поддерживающая противоэпилептическая терапия. В первую условную клиническую фазу, как правило, тактика диагностики и лечения определяется уровнем угрозы для жизни ребенка и является уделом работы реанимационной службы. Подбор, коррекция терапии, контроль и динамическое наблюдение

в фазу хронического процесса проводят неврологи-эпилептологи.

Терапия острого этапа первичной реализации неонатальных судорог на основе предполагаемой по клинико-инструментальным данным или подтвержденной этиологии – сложная задача, которая требует разработки соответствующего алгоритма. В первую очередь необходимо обеспечить поддержание гомеостаза организма: температурный режим, адекватную вентиляционную поддержку, стабильность гемодинамики, коррекцию кислотно-основного состояния, параметров метаболизма до начала противосудорожной терапии. Выбор противоэпилептических препаратов, разрешенных к применению в неонатальном периоде, во всем мире ограничен в виду отсутствия доказательной базы их эффективности и безопасности. В мировой практике все чаще для купирования судорожного синдрома начинают применять левитирацетам, топирамат, ламотриджин, однако данные об эффективности подобной противоэпилептической терапии у новорожденных ограничены [8–11].

Фенобарбитал до сих пор остается препаратом первого ряда при неонатальных судорогах во всем мире [9–13], несмотря на свидетельства ряда исследований о его потенциальной нейротоксичности в виде отрицательных реакций на когнитивное развитие и память в случае применения у детей раннего возраста [10, 11], при этом эффективность монотерапии данным препаратом составляет примерно 50%. Следует помнить, что в Российской Федерации зарегистрирована только пероральная форма фенобарбитала, поэтому существуют ограничения его использования у детей, которым по тяжести состояния (при нарушении витальных функций) или с учетом сопутствующей патологии невозможно ввести препарат перорально. Перечисленные ограничения по клинической и/или энцефалографической ситуации часто обуславливают необходимость выбора и назначения другой противоэпилептической терапии как для купирования дебюта судорог, так и для осуществления поддерживающей терапии [12].

К препаратам первого ряда для купирования угрожающих жизни острых судорог без установленной этиологии в условиях отделения анестезиологии и реанимации Института перинатологии и педиатрии Национального исследовательского медицинского центра им. В.А. Алмазова относится также диазепам, применение которого возможно при проведении кардиореспираторного мониторинга ввиду его проаритмогенного и гипотензивного эффектов. При рефрактерности судорог к противоэпилептической терапии возможно назначение препаратов второго ряда: тиопентала натрия или лидокаина, которые также дают ярко выраженные побочные эффекты: кардиореспираторную депрессию, нарушения ритма сердца.

При предполагаемой или доказанной эпилептической природе неонатальных судорог используются

вальпроаты, левитирацетам, окскарбазепин. Эти препараты относятся к поддерживающей противоэпилептической терапии и применяются длительным курсом. Все лекарственные средства данных групп дают свои побочные эффекты и имеют возрастные ограничения, что требует соблюдения правил оформления для назначения внеформулярных препаратов.

Достаточно часто требуется проведение комбинированной противоэпилептической терапии. Противосудорожная эффективность комбинации фенобарбитал + лидокаин повышается до 80% [9, 13]. Необходимо отметить, что в последние годы все чаще при подозрении на эпилептический синдром в качестве препаратов первого ряда используются пиридоксин и пиридоксальфосфат как этиотропное лечение витамин-ассоциированных приступов [6, 9, 10].

Патологические изменения при контрольном электроэнцефалографическом обследовании считаются риском рецидива судорог и требуют обязательного назначения поддерживающей противоэпилептической терапии. Риск повторных судорог в отсутствие таких изменений составляет не более 10%.

Критерии прекращения терапии должны быть как клиническими, так и электроэнцефалографическими [1]. Продолжительность противоэпилептической терапии, по нашему мнению, должна быть минимальной, однако существуют противоречивые мнения относительно последствий для нервно-психического развития детей как длительного, так и краткосрочного применения противосудорожных препаратов [6].

В статье представлены данные нашей клиники об этиологической структуре и алгоритме стандартизированного поэтапного лечения неонатальных судорог от купирования острой неотложной ситуации до начала поддерживающей хронической терапии по клинико-электроэнцефалографическим показаниям.

Цель исследования: представить алгоритм терапии верифицированного судорожного синдрома доношенных новорожденных.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проведено на базе отделения анестезиологии и реанимации Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова». Представленная в исследовании когорта пациентов характеризуется тяжелым состоянием ввиду отягощенного антенатального периода, тяжелой соматической и инфекционной перинатальной патологии, грубых врожденных пороков развития, в том числе требующих экстренной хирургической коррекции.

Проведен ретроспективный анализ данных 449 историй болезни детей, рожденных в 2016 и 2017 гг. Критерии включения в исследование: доношенность новорожденных (гестационный возраст 37–42 нед)

с клинической и/или энцефалографической верификацией судорог в неонатальном периоде. Критерии исключения: рожденные с гестационным возрастом менее 37 нед и более 42 нед, отсутствие клинической и энцефалографической верификации судорог в неонатальном периоде. В исследование включены 36 пациентов с первичной реализацией судорог в первые 28 сут жизни. Исследованы параметры распределения по времени первичной реализации судорог от момента рождения, их генеза, эффективности проводимой противоэпилептической терапии. Использована описательная статистика по программе Epi Info 7.2.2.16.

Результаты

Из пролеченных в отделении анестезиологии и реанимации новорожденных в 2016–2017 гг. 449 детей (доношенные новорожденные с соматической, хирургической и кардиохирургической патологией) у 36 (8,0%) были диагностированы неонатальные судороги. Столь высокий уровень первичной реализации судорог неонатального периода обусловлен тяжестью состояния представленной в исследовании когорты пациентов неонатально-реанимационного профиля. На рис. 1 представлено распределение новорожденных по времени дебюта приступов.

По этиологии судороги расценены как симптоматические у 35 (97,33%) детей вследствие следующих причин:

- гипоксически-ишемическое и травматическое поражение ЦНС (без или с кровоизлиянием в мозг и/или его оболочки, тромбозом корковых вен, отеком мозга) – у 14 (38,89%) детей;
- транзиторные метаболические нарушения (гипогликемия; гипокальциемия; гипомагнемия; гипербилирубинемия) – у 6 (16,67%);

– врожденные нарушения обмена веществ – у 2 (5,56%);

– нейроинфекции (менингиты, менингоэнцефалиты, вентрикулиты бактериальной, грибковой, вирусной этиологии, включая инфекции TORCH-комплекса) – у 7 (19,44%);

– другие причины (врожденные пороки развития ЦНС, синдром абстиненции) – у 6 (16,67%).

Неонатальная генетическая эпилепсия диагностирована у 1 (2,77%) ребенка (синдром Отахара), диагностический поиск и тактика ведения которого имели значительные трудности ввиду имеющейся тяжелой сопутствующей соматической патологии.

Выявлено превалирование первичной реализации неонатальных судорог, обусловленных гипоксически-ишемическим и травматическим поражением головного мозга, транзиторными метаболическими нарушениями и инфекцией ЦНС в первые 4 сут жизни у новорожденных. Значительно реже дебют судорог у детей с врожденными нарушениями обмена веществ (аминоацидурией) происходил в возрасте старше 7 сут жизни.

При дебюте судорог у пациентов в представленной группе положительный терапевтический эффект был достигнут применением следующих методов лечения:

– без антиконвульсантов (коррекция транзиторных метаболических нарушений – гипогликемии, гипокальциемии) у 3 (8,33%) детей;

– монотерапия фенобарбиталом (первый ряд противоэпилептической терапии в отсутствие нарушений витальных функций) – у 5 (13,89%);

– монотерапия диазепамом (первый ряд противоэпилептической терапии при наличии нарушений витальных функций) у 4 (11,11%);

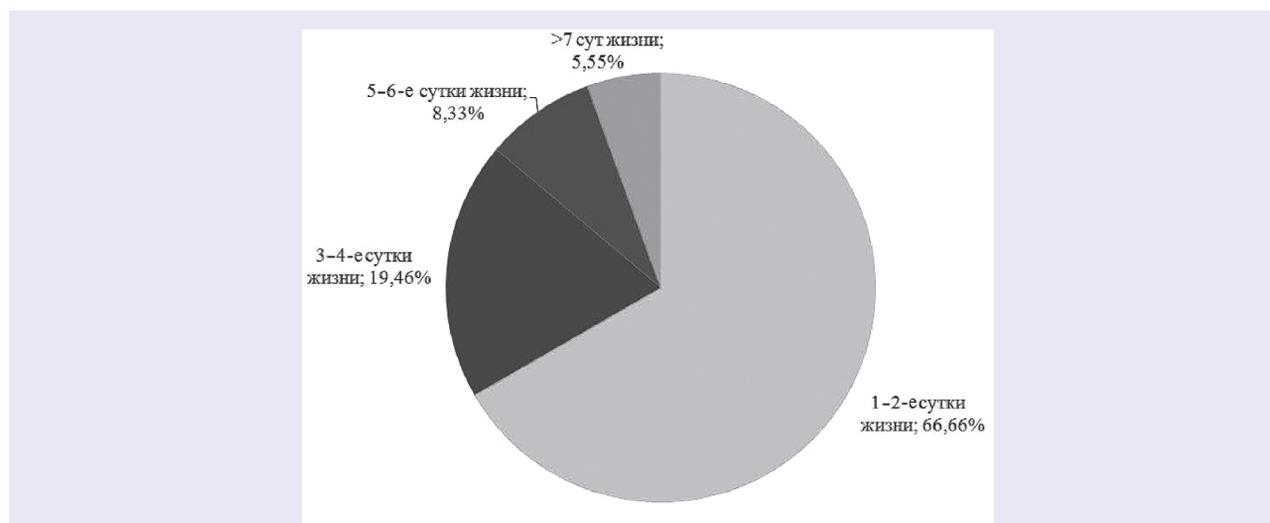


Рис. 1. Время реализации дебюта судорог у доношенных новорожденных, находившихся в отделении анестезиологии и реанимации новорожденных Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Fig. 1. Aetiology of acute symptomatic seizures by predominant time of onset in neonatal ICU Almazov National Medical Research Centre.

- монотерапия тиопенталом натрия (второй ряд противоэпилептических препаратов при наличии нарушений витальных функций) – у 5 (13,89%);
- препараты вальпроевой кислоты – у 8 (22,22%);
- комбинация препаратов первого и второго ряда противоэпилептической терапии (тиопентал натрия + диазепам; тиопентал натрия + фенобарбитал) – у 11 (30,56%).

Леветирацетам не применялся в качестве терапии второго ряда для купирования криза, резистентного к противосудорожным препаратам первого ряда в связи с наличием только пероральной формы выпуска этого лекарственного средства, ограниченной для применения в неонатальном периоде в РФ.

Распределение пациентов на момент перевода из отделения реанимации в зависимости от подобранной эффективной поддерживающей противоэпилептической терапии представлено на рис. 2. Без поддерживающей противоэпилептической терапии выписаны 7 (19,44%) детей.

Эффект от эмпирического применения пиридоксина (при исключении таких этиологических факторов неонатальных судорог, как гипогликемия, гипокальциемия, нейроинфекции, внутричерепное кровоизлияние и тяжелое гипоксически-ишемическое поражение ЦНС) не выявлено. Однако нами не был применен опыт зарубежных коллег относительно последовательного использования пиридоксина и пиродоксальфосфата, учитывая отсутствие лабораторных данных о дефиците данных коферментов.

Подбор терапии осуществлялся с учетом основного этиологического фактора судорог. В представленной группе пациентов свою терапевтическую

эффективность показали следующие противосудорожные препараты и их комбинации:

1. Гипоксически-ишемическое поражение мозга было выявлено у 15 (41,67%) детей из группы с положительным терапевтическим эффектом на фоне применения фенобарбитала, диазепама, тиопентала натрия, а также их комбинаций.

2. Нейроинфекции, врожденные пороки ЦНС диагностированы у 8 (22,22%) детей с эффектом от применения вальпроатов (в отсутствие возможности энтерального питания и при неэффективности комбинации противоэпилептических средств первого и второго ряда).

3. Врожденные нарушения обмена веществ установлены у 6 (16,67%) детей с эффектом от применения леветирацетама, окскарбазепина (при возможности энтерального питания и неэффективности комбинации противоэпилептических средств первого и второго ряда).

При транзиторных метаболических расстройствах у 6 (16,67%) детей положительный эффект достигнут в результате коррекции гипогликемии, гипокальциемии и применения фенобарбитала коротким курсом на этапе купирования и стабилизации острых нарушений гликемического статуса и уровня электролитов.

С учетом анализа частотного распределения этиологии неонатальных судорог нами разработан алгоритм их лечения (рис. 3).

Обсуждение

Полученные нами данные по распространенности и этиологической структуре неонатальных судорог сопоставимы с мировыми и российскими показателями [4–6, 10, 11]. Генетическая эпилеп-

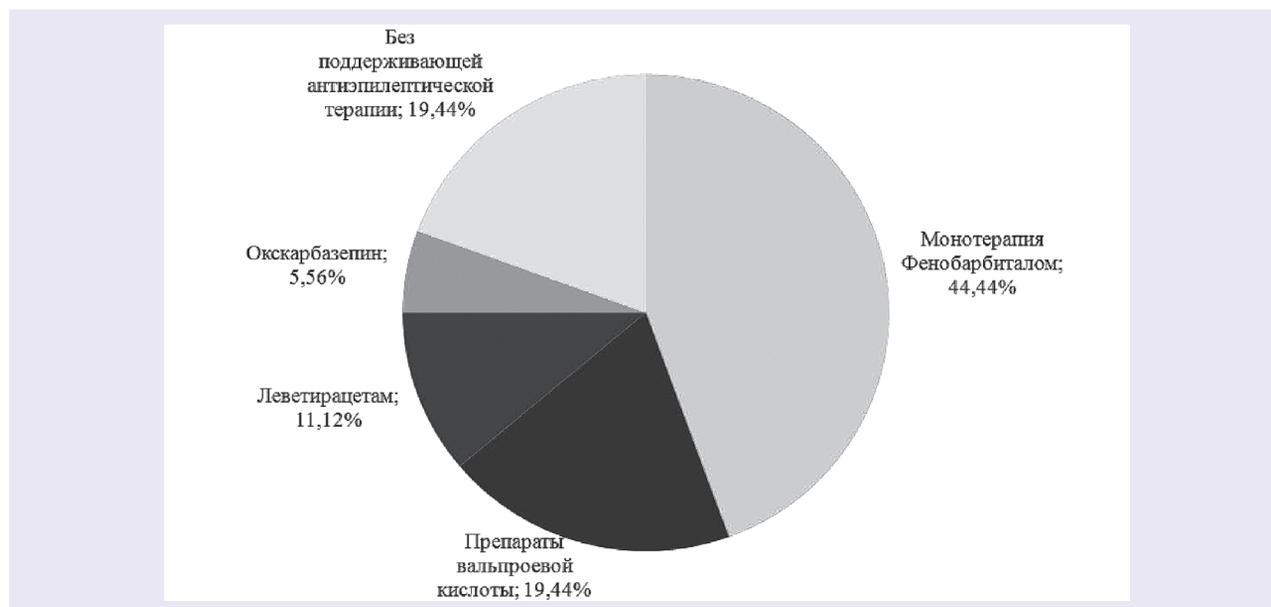


Рис. 2. Структура эффективной поддерживающей противоэпилептической терапии судорог у доношенных новорожденных в представленной группе.

Fig. 2. The structure of effective maintenance antiepileptic therapy for seizures of full-term newborns in the presented group.

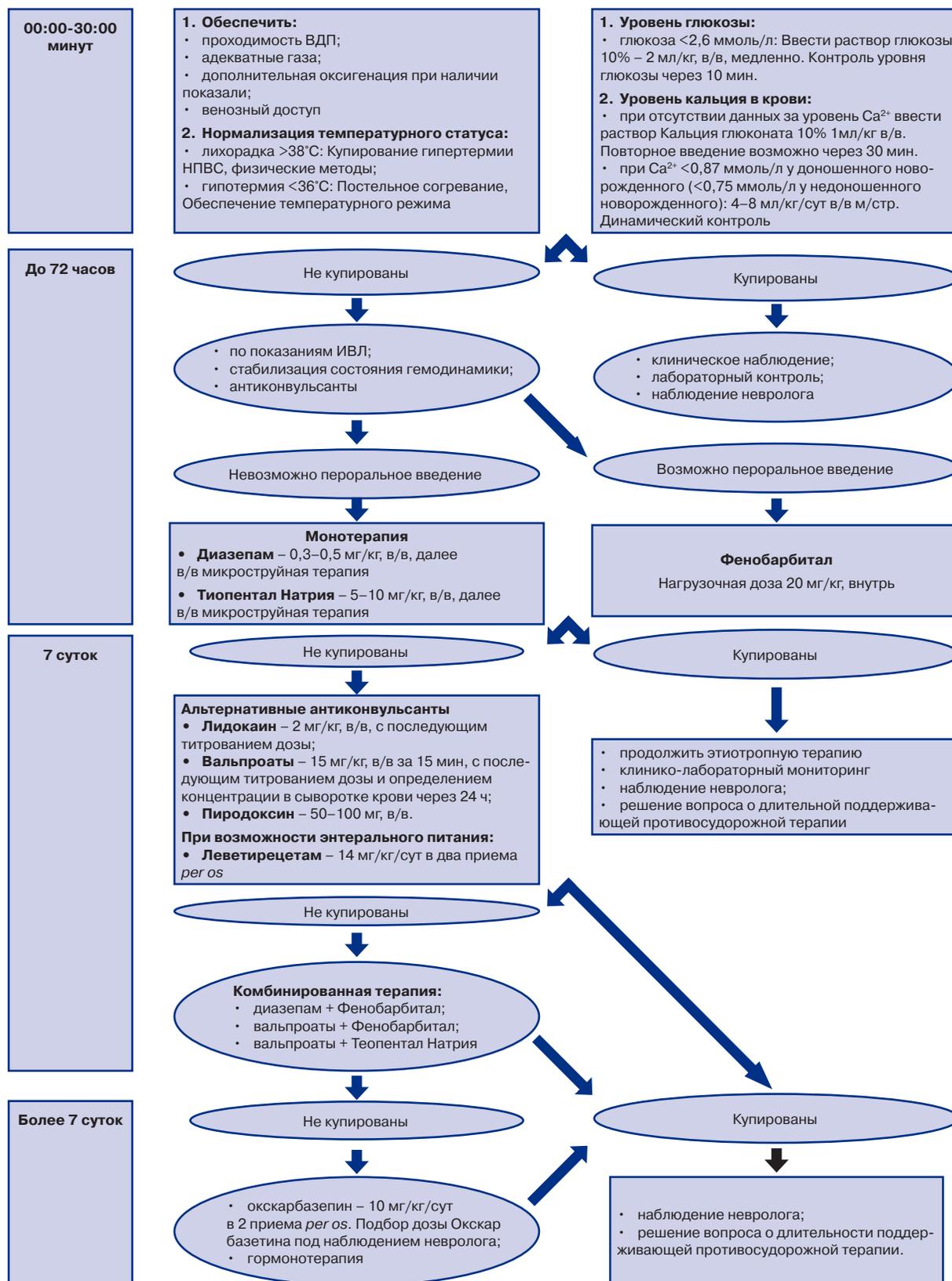


Рис. 3. Алгоритм терапии при судорожном синдроме у новорожденного.

Fig. 3. Suggested algorithm for the treatment of neonatal seizures.

в/в – внутривенно; ВДП – верхние дыхательные пути; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; м/стр – микроструйно; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.

тическая природа неонатальных судорог в условиях отделения анестезиологии и реанимации новорожденных Института перинатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова была подтверждена лишь в 2,77% случаев. Высокий уровень первичной реализации судорожного синдрома у доношенных новорожденных (8,0%) обусловлен особенностями представленной в исследовании когорты пациентов неонатально-реанимационного профиля.

Направленность современной медицины на персонализацию лечебно-диагностического процесса не исключает унификации подходов к терапии угрожающих жизни состояний, из чего следует, что необходима разработка единого стандарта лечения детей с неонатальными судорогами на основании накопленного опыта ведения данной когорты пациентов.

При симптоматических пароксизмах без нарушения витальных функций, по нашему мнению, препаратом первого ряда остается фенobarбитал, однако его эффективность составляет примерно 50%. При пароксизмах генерализованных судорог с нарушением витальных функций противосудорожным препаратом выбора является диазепам, а при его неэффективности – тиопентал натрия. Неэффективность монотерапии неонатальных судорог у 1/3 детей требует начала комбинированной противоэпилептической терапии из препаратов первого и второго рядов.

Судорожный синдром, вызванный исключительно электролитно-метаболическими нарушениями, встречается по данным нашего исследования менее чем у 10% детей. Однако нормализация параметров метаболизма является неотъемлемой первоначальной частью терапии неонатальных судорог. Эффекта от терапии пиридоксином в нашем исследовании не получено, однако не были исключены другие варианты витамин-ассоциированных судорог.

При эпилептической этиологии судорог (структурная, генетическая эпилепсия) средствами выбора у новорожденных в нашем центре являются препараты вальпроевой кислоты, при их неэффективности

и при возможности энтерального кормления – левитирацетам и окскарбазепин. К сожалению, в отличие от зарубежных коллег, у нас отсутствует опыт применения левитирацетама в качестве противосудорожной терапии дебюта судорог у новорожденных детей, как препарата off-label. Стоит отметить, что 19,44% детей с дебютом неонатальных судорог переведены из реанимационного отделения без поддерживающей противоэпилептической терапии при наличии стабильных клинических и электроэнцефалографических данных.

С учетом медико-социальной значимости раннего начала эффективной терапии острых симптоматических судорог для снижения риска развития эпилепсии и неврологического, в том числе когнитивного дефицита, а также отсутствия единых представлений о диагностике и лечении детей с неонатальными судорогами нами разработан алгоритм ведения таких детей.

Заключение

Тактика ведения новорожденных детей с судорогами индивидуальна, однако алгоритм диагностики и лечения требует унификации для каждого медицинского учреждения, что облегчит и ускорит оказание эффективной квалифицированной помощи детям. В настоящее время монотерапия противосудорожными препаратами эффективна не более чем в половине случаев неонатальных судорог, а препаратами первого ряда остаются фенobarбитал и диазепам. Препарат левитирацетам, применяемый за рубежом в терапии дебюта неонатальных судорог, не используется в России в связи с отсутствием зарегистрированной парентеральной формы. Треть пациентов нуждается в подборе комбинации антиэпилептических препаратов. Большое значение имеют диагностика и коррекция транзиторных метаболических нарушений, таких как гипогликемия и гипокальциемия, до назначения противосудорожной терапии. Витаминотерапия пиридоксином не продемонстрировала должной эффективности, вероятно, по причине малой выборки пациентов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. World Health Organization. Guidelines on neonatal seizures. Geneva: WHO; 2011; 95.
2. Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019; 896. [Neonatology. National leadership. Brief Edition. N.N. Volodin (ed.). Moscow: GEOTAR-Media, 2019; 896. (in Russ.)]
3. Volpe J.J. Volpe's neurology of the newborn. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2018; 1189.
4. Заваденко А.Н., Медведев М.И., Дегтярева М.Г., Рогаткин С.О., Заваденко Н.Н. Причины неонатальных судорог у детей различного гестационного возраста. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018; 10 (3): 19–30. [Zavadenko A.N., Medvedev M.I., Degtyareva M.G., Rogatkin S.O., Zavadenko N.N. Causes of neonatal seizures in children of different gestational age. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya. 2018; 10 (3): 19–30. (in Russ.)] DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.019-030
5. Neonatal seizures: Queensland Maternity and Neonatal Clinical guideline. Brisbane Queensland Health, 2017; 32. https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0030/143697/g-seizures.pdf (дата обращения 29.06.2019).
6. Hart A.R., Pilling E.L., Alix J.J.P. Neonatal seizures. Part 2: aetiology of acute symptomatic seizures, treatments and the neonatal epilepsy syndromes. Arch Dis Child Educ

- Pract Ed 2015; 100: 226–232. DOI: 10.1136/archdis-child-2014-306388
7. *Pisani F., Facini C., Pavlidis E., Spagnoli C., Boylan G.* Epilepsy after neonatal seizures: literature review. *Eur J Paediatr Neurol* 2015; 19 (1): 6–14. DOI: 10.1016/j.ejpn.2014.10.001
 8. *Mruk A.L., Garlitz K.L., Leung N.R.* Levetiracetam in neonatal seizures: a review. *J Paediatr Pharmacol Ther* 2015; 20 (2): 76–89. DOI: 10.5863/1551-6776-20.2.76
 9. *Benevent J., Montastruc J.L., Touati G., Hachon LeCamus C., Baudou E.* Adverse Effects of Treatment with Valproic Acid during the Neonatal Period. *Neuropediatrics* 2018; 50 (01): 031–040. DOI: 10.1055/s-0038-1676035
 10. *Dizon M.L.V., Rao R., Hamrick S.E., Zaniletti I., DiGeronimo R., Natarajan G. et al.* Practice variation in anti-epileptic drug use for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy among regional NICUs. *BMC Pediatr* 2019; 19 (1): 67. DOI: 10.1186/s12887-019-1441-7
 11. *Pearl P.L.* Amenable treatable severe pediatric epilepsies. *Semin Pediatr Neurol* 2016; 23 (2): 158–66. DOI: 10.1016/j.spen.2016.06.004
 12. *Hellstrom-Westas L., Boylan G., Agren J.* Systematic review of neonatal seizure management strategies provides guidance on anti-epileptic treatment. *Acta Paediatr* 2015; 104 (2): 123–129. DOI: 10.1111/apa.12812
 13. *Холин А.А.* Применение инъекционных форм вальпроатов при эпилептическом статусе у взрослых и детей. *Русский журнал детской неврологии* 2014; 9 (3): 23–29. DOI: 10.17650/2073-8803-2014-9-3-23-29 [*Kholin A.A.* The use of injectable forms of valproate with epileptic status in adults and children. *Russkii zhurnal detskoi neurologii* 2014; 9 (3): 23–29 (in Russ.)]

Поступила: 11.09.19

Received on: 2019.09.11

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.