

Т. М. Клименко, О. Ю. Карапетян

НЕОНАТАЛЬНІ СУДОМИ

Навчальний посібник

*для слухачів циклів післядипломного навчання,
лікарів-інтернів, лікарів-стажерів*

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Харківський національний медичний університет

Т. М. Клименко, О. Ю. Карапетян

НЕОНАТАЛЬНІ СУДОМИ

Навчальний посібник
для слухачів циклів післядипломного навчання,
лікарів-інтернів, лікарів-стажерів

Харків
ХНМУ
2025

УДК 616.8-009.24-053.31

К49

Затверджено Вченою радою ХНМУ.

Протокол № 16 від 27.11.2025.

Рецензенти:

В. І. Похилько – д-р мед. наук, проф. (Полтавський державний медичний університет).

Н. С. Шевченко – д-р мед. наук, проф. (Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна).

Клименко Т. М., Карапетян О. Ю.

К49 Неонатальні судоми : навч. посіб. для слухачів циклів післядипломного навчання, лікарів-інтернів, лікарів-стажерів. Харків : ХНМУ, 2025. 108 с.

Посібник присвячений сучасним стандартам ведення новонароджених з неонатальними судомами. У посібнику наведено погляд на причини, частоту, класифікацію, алгоритми діагностики та лікування, а також сучасний інтегрований менеджмент патології згідно з положеннями міжнародних протоколів та стандартів. Відображені варіанти катамнестичного ведення дитини з неонатальними судомами. Навчальний посібник підготовлено для післядипломного навчання лікарів неонатологів, педіатрів, дитячих неврологів, лікарів загальної практики – сімейної медицини, а також лікарів-інтернів з педіатрії та стажерів з неонатології. Навчальний посібник містить питання проблемно-пошукового характеру для первинного та заключного контролю. Наприкінці посібника наведено перелік літератури, рекомендований для поглибленого вивчення цього матеріалу.

УДК 616.8-009.24-053.31

© Харківський національний
медичний університет, 2025.

© Т. М. Клименко, О. Ю. Карапетян, 2025.

ЗМІСТ

1.	Абревіатури	4
2.	Питання для первинного контролю знань	5
3.	Вступ	6
4.	Патофізіологія судом у новонароджених	7
5.	Визначення, поширеність та класифікація неонатальних судом	14
6.	Етіологія неонатальних судом	24
7.	Клінічні прояви неонатальних судом	40
8.	Діагностика неонатальних судом	42
8.1.	Неврологічний статус новонародженого	42
8.2.	Електроенцефалограма та електроенцефалографічний моніторинг	67
9.	Медикаментозна терапія	75
10.	Прогноз та катамнестичне ведення дітей з неонатальними судомами	95
11.	Питання для підсумкового контролю знань з еталоном відповідей	101
12.	Рекомендована література	106

1. АБРЕВІАТУРИ

АБТ	– антибактеріальна терапія
АВМ	– артеріовенозна мальформація
аЕЕГ	– амплітудна енцефалограма
АТ	– артеріальний тиск
АДФ	– аденозиндифосфат
АТФ	– аденозинтрифосфат
ВЕРХ	– високоефективна рідинна хроматографія
ВПГ	– вірус простого герпесу
ВУІ	– внутрішньоутробні інфекції
ВШК	– внутрішньошлуночковий крововилив
ГАМК	– гамма-аміномасляна кислота
ГІЕ	– гіпоксично-ішемічна енцефалопатія
відео-ЕЕГ	– тривалий моніторинг ЕЕГ з цифровою відео фіксацією поведінки пацієнта
ДММТ	– дуже мала маса тіла
ЕЕГ	– електроенцефалограма
ЕКГ	– електрокардіограма
ЗВУР	– затримка внутрішньоутробного розвитку
МРТ	– магнітно-резонансна томографія
НС	– неонатальні судоми
ПРЛ	– полімеразна ланцюгова реакція
СМР	– спинномозкова рідина
УЗД	– ультразвукова діагностика
ЦНС	– центральна нервова система
ЧД	– частота дихання
ЧСС	– частота серцевих скорочень
α -ААSА	– α -аміноадипіновий напівальдегід
ASM	– протисудомні препарати
CMV	– цитомегаловірус
ЕМЕ	– рання міоклонічна енцефалопатія
ЕІЕЕ	– рання інфантильна епілептична енцефалопатія
ІLAE	– Міжнародна ліга проти епілепсії
HSV	– вірус простого герпесу
SpO ₂	– сатурація (насиченість крові киснем)

2. ПИТАННЯ ДЛЯ ПЕРВИННОГО КОНТРОЛЮ ЗНАНЬ

1. Надайте визначення неонатальним судомам.
2. Назвіть загальну частоту неонатальних судом.
3. Назвіть найчастіші причини неонатальних судом.
4. Опишіть особливості патофізіології неонатальних судом.
5. Перелічить клінічні варіанти неонатальних судом.
6. Перелічить спадкові синдроми, що клінічно проявляються неонатальними судомами.
7. Перелічить основні групи антиконвульсантів та принципи призначення протисудомної терапії у новонароджених.
8. Назвіть антиконвульсанти першої лінії та основні принципи їх призначення.
9. Назвіть антиконвульсанти другої лінії та основні принципи їх призначення.
10. Назвіть ускладнення, результати неонатальних судом та принципи катамнестичного спостереження.

3. ВСТУП

Судоми є поширеним і важливим клінічним проявом неврологічної дисфункції у новонароджених. Неонатальні судоми (НС) – важкий неврологічний стан, який часто складно піддається діагностиці та лікуванню. Клінічні прояви НС дуже варіабельні, часто відсутні або є неспецифічними. Це призводить як до недостатньої їх діагностики, так і до гіпердіагностики. Рухи новонародженого можуть бути помилково прийняті за судоми, при цьому електроенцефалограма (ЕЕГ) буде нормальною. Спираючись на традиційні знання про судоми у новонароджених, останнє десятиліття принесло нові знання про клініко-електроенцефалографічні кореляції, патофізіологію та лікування.

У новонароджених ризик виникнення судом особливо високий порівняно з іншими віковими групами. Частота судом залежить від гестаційного віку та маси тіла при народженні та найчастіше зустрічається у немовлят з дуже малою масою тіла (ДММТ) при народженні.

Причини виникнення судом мультифакторні і включають високу збудливість мозку новонародженого, а також високий ризик пошкодження головного мозку внаслідок гіпоксії, ішемії, інсульту, внутрішньочерепного крововиливу і порушення обміну речовин. Найчастіше НС супроводжують гіпоксично-ішемічна енцефалопатія – (32 %), внутрішньочерепні крововиливи – 17 %, внутрішньо-утробні інфекції (ВУІ) з ураженням центральної нервової системи – 14 %, церебральні мальформації – 7 %, метаболічні порушення – 6 %, вроджені порушення метаболізму – 3 %, факоматози – 2 % і у близько 10 % випадків причина судом залишається невідомою.

Судоми у новонароджених відрізняються за клінічними проявами, електрографічними характеристиками, етіологією та лікуванням порівняно з дітьми інших вікових категорій. Таким чином, розпізнавання судом у періоді новонародженості може бути дуже складним через не виражені або відсутні клінічні прояви. У точному виявленні судом і успішному лікуванні за допомогою проти-епілептичної медикаментозної терапії вирішальну роль у відділенні інтенсивної терапії новонароджених зараз відіграє електрофізіологічний моніторинг (звичайний або обмежений моніторинг каналів). Лікування судом у новонароджених зазвичай

вважається необхідним, оскільки вони можуть призвести до вторинного ураження головного мозку. Судоми асоціюють з високим ризиком стійких неврологічних порушень та інвалідності. І клінічні, і ЕЕГ прояви судом пов'язують із неврологічним дефіцитом, що включає рухові і когнітивні розлади, збільшений ризик формування епілепсії в майбутньому.

Мета даного посібника – систематизувати сучасну інформацію про неонатальні судоми. Посібник буде корисний для удосконалення теоретичних знань лікарів неонатологів, педіатрів, лікарів педіатричного профілю та загальної практики.

4. ПАТОФІЗІОЛОГІЯ СУДОМ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

Судомний напад є результатом надмірного синхронного електричного розряду (тобто деполяризації) нейронів у центральній нервовій системі. Деполяризація нейронів спричинена надходженням натрію (Na^+), а реполяризація – витоком калію (K^+). Для підтримки потенціалу через мембрану потрібен енергозалежний (аденозинтрифосфат, АТФ) насос, який екструдує натрій і приймає калій. Виявляється, що в мозку новонародженого може виникнути надмірна деполяризація через дисбаланс нейронного збудження над гальмуванням. Фактори, що сприяють цьому, включають чинники розвитку, унікальні для незрілого мозку з надлишком збудливих нейромедіаторів (особливо щодо основного збудливого нейромедіатора), глутамату, і відносний дефіцит гальмівних нейромедіаторів. З точки зору розвитку, це посилене збудження є важливим для залежного від діяльності синаптогенезу, але схиляє до збудження та судом. Крім того, загальні патологічні процеси в головному мозку новонародженого, такі як гіпоксемія-ішемія та гіпоглікемія, можуть призвести до збою АТФ-залежного натрій-калієвого насоса, внаслідок чого клітина не зможе підтримувати стабільний мембранний потенціал. Нарешті, інші молекули можуть впливати на чутливість мембрани до деполяризації, такі як кальцій і магній, які взаємодіють з нейронною мембраною, щоб перешкоджати руху Na^+ . Таким чином, гіпокальціємія або гіпомагніємія збільшують приплив Na^+ , що призводить до деполяризації.

Щоб зрозуміти, чому та як явища судом у новонароджених відрізняються від тих, що спостерігаються у людей старшого віку, важливо розуміти, що

в переважній більшості неонатальних нападів електричний початок є вогнищевим або мультифокальним із поширенням нападу в одній півкулі та вторинним, генералізація контралатеральної півкулі трапляється рідко. Таким чином, у новонароджених нечасто виявляють добре організовані генералізовані тоніко-клонічні судоми, а у недоношених немовлят судоми ще гірше організовані, ніж у доношених дітей. Точні причини цих відмінностей пов'язані зі станом нейроанатомічного та нейрофізіологічного розвитку в перинатальному періоді. Нейроанатомічно поширення судом пов'язане із завершеним розшаруванням та організацією кори з мієлінізацією кіркових еферентних систем і міжпівкульних спайок. Відносно просунутий кірковий розвиток проявляється в лімбічних структурах у новонародженої людини та зв'язках цих структур із проміжним мозком і стовбур мозку може лежати в основі частоти та домінування орально-щічних рухів (наприклад, смоктання, жування або слинотеча), окорухових рухів та апное як клінічних проявів НС.

З нейрофізіологічної точки зору, зв'язок між збудливими та гальмівними синапсами є важливим для визначення здатності фокального розряду формуватися, а потім поширюватися на суміжні та віддалені ділянки мозку. Переконливі докази вказують на те, що швидкість розвитку збуджувальної та гальмівної синаптичної активності відрізняється в корі головного мозку новонароджених (рис. 1). Збудлива активність опосередковується глутаматом через два ключові типи рецепторів: N-метил-D-аспартат (NMDA) і альфа-аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонову кислоту (AMPA). Ці два збудливих рецептори є переважними рецепторами нейромедіаторів, виявленими в незрілому мозку, з відносною нестачею основних інгібіторних рецепторів для гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК). Дійсно, період новонародженості характеризується рівнями експресії та функції збуджувальних нейромедіаторів, які перевищують ті, що спостерігаються у кортикальних нейронів у дорослому віці, тоді як гальмування ще не досягає рівня дорослих.

Крім того, властивості цих двох глутаматних рецепторів посилюють їх збудливу функцію. NMDA-рецептори в неонатальному періоді демонструють подовжену тривалість NMDA-опосередкованого збудливого постсинаптичного

потенціалу, знижену здатність магнію блокувати активність NMDA-рецепторів, зменшені інгібіторні сайти зв'язування поліаміну та більшу чутливість до посилення гліцину. В неонатальному періоді незрілі рецептори AMPA проникні для кальцію, що посилює збудження.

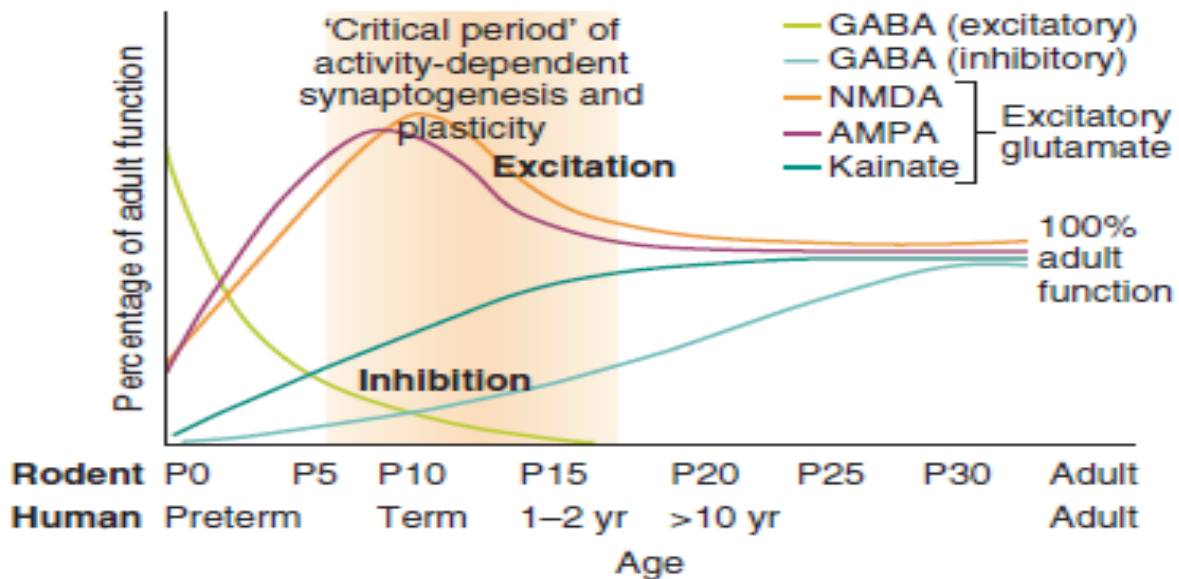


Рис. 1. Схематичне зображення змін дозрівання функції рецепторів глутамату та ГАМК у мозку, що розвивається*

Примітка. * Еквівалентні періоди розвитку відображаються для щурів і людей на верхній і нижній осях відповідно. Активація ГАМК-рецепторів деполяризує у щурів на початку першого постнатального тижня та у людей до неонатального періоду включно. Проте функціональне гальмування поступово досягається протягом розвитку у щурів і людей. Перед повним дозріванням ГАМК-опосередкованого інгібування підтипи NMDA- і AMPA-глутаматних рецепторів досягають піку між першим і другим тижнями постнатального періоду у щурів і в неонатальний період у людей. Зв'язування з каїнатними рецепторами спочатку є низьким і поступово підвищується до рівня дорослих до четвертого тижня після пологів (Rakhade S. N., Jensen F. E. Epileptogenesis in the immature brain : emerging mechanisms. *Nat Rev Med.* 2009. № 5. P. 380–391).

На початку розвитку основний гальмівний нейромедіатор ГАМК викликає збудження головного постсинаптичного рецептора, а не гальмування, як це відбувається пізніше в розвитку. Згідно з цими явищами розвитку, легше викликати епілептичну активність у незрілих тварин, ніж у дорослих. Уявлення про критичний взаємозв'язок розвитку між рівнями нейронального хлориду (Cl⁻) і транспортом Cl⁻ у перинатальному періоді мають велике значення для розуміння основи збудження ГАМК і, отже, ключових клінічних і терапевтичних аспектів НС. Активація головного постсинаптичного рецептора ГАМК викликає потік Cl⁻. У зрілому нейроні відбувається приплив Cl⁻ вниз за електрохімічним градієнтом.

Однак у мозку, що розвивається, на стадіях дозрівання, які можна порівняти з перинатальним періодом людини, активація ГАМК викликає відтік Cl^- і є збудливою. Основа цього парадоксального ефекту пов'язана з невідповідністю розвитку між двома транспортерами Cl^- , які визначають нейрональні рівні Cl^- . Так, у перинатальному періоді в корі головного мозку людини експресія $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Cl}^-$ котранспортера (NKCC1), відповідального за надходження Cl^- , досягає піку, тоді як експресія $\text{K}^+ - \text{Cl}^-$ котранспортера (KCC2), відповідального за Cl^- відтік, відносно низька. Результатом є високий внутрішній нейрональний рівень Cl^- , тому, коли рецептор GABA_A активується, відбувається відтік (а не приплив) Cl^- , що призводить до деполяризації та збудження. Ці висновки можуть пояснити терапевтичну невідповідність агоністів ГАМК, таких як фенobarбітал і бензодіазепіни, як ефективних протисудомних засобів у новонароджених із судомами. Інгібітор NKCC1, буметанід, має потужні протисудомні властивості, посилюючи ГАМК-опосередковане інгібування через блокування поглинання Cl^- і зниження рівня Cl^- у нейронах. Крім того, оскільки відбувається дозрівання двох котранспортерів і рівнів Cl^- у нейронах в каудально-ростральному напрямку, рухові нейрони спинного мозку та стовбура головного мозку, як очікується, проявлятимуть опосередковане ГАМК гальмування перед ділянками кори головного мозку. Цей процес дозрівання може пояснити часте виникнення електроклінічного роз'єднання/дисоціації, при якому протисудомні препарати з механізмами агоністів ГАМК (тобто фенobarбітал і бензодіазепіни) пригнічують моторні прояви судом (через пригнічення спинного мозку та стовбура головного мозку), але не кіркові прояви ЕЕГ (через відсутність гальмування кори).

Біохімічні та фізіологічні наслідки судом у незрілому мозку мають клінічне значення. Найпомітніші гострі біохімічні наслідки судом включають енергетичний метаболізм. Судоми пов'язані зі значно підвищеною швидкістю енергозалежної іонної накачки, що супроводжується падінням концентрації АТФ і фосфокреатину, форми зберігання високоенергетичного фосфату в мозку (рис. 2). У результаті підвищення рівня аденозиндифосфату (АДФ) призводить до стимуляції гліколізу та зсуву окисно-відновного стану в цитоплазмі в бік відновлення (тобто NADH). Надлишок лактату має сприятливий ефект, викликаючи місцеву

вазодилатацію та, як наслідок, збільшення місцевого кровопостачання та припливу субстрату. Крім того, судоми пов'язані з підвищенням кров'яного тиску, що сприяє посиленню церебрального кровотоку і припливу субстрату. Вважається, що цей пресорний ефект є центральним вегетативним компонентом нападу, оскільки він може бути перерваний перетином спинного мозку або введенням симпатичних гангліоблокаторів. Незважаючи на ці важливі компенсаторні фактори, НС у експериментальних тварин супроводжуються зниженням концентрації глюкози в мозку. У новонароджених щурів, кроликів, собак і мавп, незважаючи на нормальну або трохи підвищену концентрацію глюкози в крові, концентрація глюкози в мозку різко падає в межах 5 через 30 хв після початку судом до майже невизначеного рівня. Паралельно зі зниженням рівня глюкози в мозку підвищується рівень лактату, який легко використовується як метаболічне паливо в мозку новонародженого. Це падіння концентрації глюкози та підвищення лактату прямо нагадують гіпоксично-ішемічну мозкову травму та, ймовірно, пов'язані з прискоренням утилізації глюкози в спробі зберегти запаси фосфокреатину та АТФ. Перетворення глюкози на лактат, яке прискорюється під час НС, призводить до утворення лише двох молекул АТФ на кожен молекулу глюкози, на відміну від 38 молекул АТФ, які утворюються, коли піруват потрапляє в мітохондрії та окислюється до вуглекислого газу. Судоми можуть призвести до вторинного ураження головного мозку в уже пошкодженому неонатальному мозку, отже, вони мають важливе значення для прогнозу та терапії.

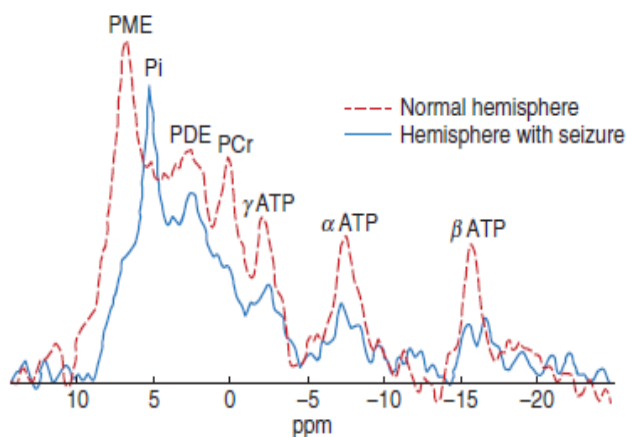


Рис. 2. Спектри магнітного резонансу (фосфор-31) від доношеної дитини під час ледь помітної судомної активності (рото-щічно-мовні рухи, тобто цмокання губами та жування)*

Примітка. * На електроенцефалограмі судомна активність виходить з лівої скроневої ділянки. Спектр магнітного резонансу від нічної півкулі (пунктир) нормальний. Спектр іктальної півкулі (суцільна лінія) показує помітне зниження фосфокреатину (PCr) і АТФ та відповідне збільшення неорганічного фосфату (Pi).

Шкідливі наслідки судом можна розділити на ті, що пов'язані з тривалими нападами (при яких найбільш помітною ознакою є втрата клітин), та ті, що пов'язані з короткочасними повторними нападами (при яких найбільш помітною ознакою є зміна розвитку). У той час як доступні мінімальні дані щодо новонароджених людей, є багато експериментальних досліджень, в основному на моделях гризунів. Важливо відзначити, що хоча поріг для виникнення судом нижчий у мозку, що розвивається, ніж у зрілому мозку, нейрони, що розвиваються, менш вразливі до пошкодження внаслідок поодиноких тривалих нападів, ніж зрілі нейрони. Це може бути пов'язано з меншою щільністю активних синапсів, меншим споживанням енергії та незрілістю відповідних біохімічних каскадів до смерті клітини.

Для тривалих нападів найкраще задокументовані механізми, які призводять до пошкодження мозку, включають гіповентиляцію та апное, що може призвести до гіпоксемії та гіперкапнії; серцева дисфункція та зниження серцевого викиду як пізні ускладнення судом, які призводять до гіпотензії, зниження церебрального кровотоку та порушення енергетичного обміну. Хоча прискорення церебрального кровотоку при судамах спочатку може бути адаптивною реакцією на збільшення надходження субстрату в мозок під час надмірної метаболічної потреби, ця відповідь може стати дезадаптивною у деяких новонароджених, наприклад, у передчасно народжених немовлят при ішемічних ураженнях мозку, у доношених новонароджених, що народилися з асфіксією. Повторні тривалі судоми можуть бути шкідливими для мозку навіть за відсутності помітних порушень вентиляції або перфузії. Такі тривалі та повторювані напади зрештою сприяють зниженню концентрації АТФ і фосфокреатину в мозку, що може призвести до прогресуючої та непоправної травми головного мозку. Тим не менш, більшість досліджень виявляє, що мозок новонароджених більш стійкий до некрозу нейронів, спричиненого нападами, ніж мозок дорослої людини.

Додатковий механізм генезу ураження головного мозку з важкими судомами пов'язаний зі збудливими амінокислотами. Пошкодження дендритів нейронів і клітинних тіл, найбільш помітні гострі прояви ураження внаслідок судом відбуваються, зокрема, в лімбічних структурах (наприклад, гіпокампі) та

у віддалених ділянках, тісно пов'язані з лімбічними структурами (наприклад, окремі ділянки таламуса та мозочка). Коли додається зменшення запасів енергії, енергозалежні системи зворотного захоплення збуджуючих амінокислот у пресинаптичних нервових закінченнях і астроцитах порушуються, а локальне накопичення нейромедіаторів посилюється. Особлива вразливість мозку новонародженого, що розвивається, може бути пов'язана з багатою експресією в ньому рецепторів глутамату, які, здається, відіграють важливу роль у диференціації та пластичності нейронів.

Хоча більшість доказів не свідчить про серйозні структурні чи функціональні дефекти внаслідок одного неонатального нападу, повторні напади, навіть якщо вони не тривалі, здається, пов'язані з довгостроковими функціональними, морфологічними та фізіологічними дефіцитами, зокрема функціональними дефіцитами пізнання. Особливо задіяні зорово-просторова пам'ять і навчання, і ці дефіцити узгоджуються з місцем основних структурних дефіцитів у гіпокампі. Морфологічні кореляти функціональних порушень включають аномалії розвитку нейронів, а не втрату нейронних клітин. Найсерйозніші порушення відбуваються в гіпокампі та включають втрату дендритних шипів у пірамідних клітинах CA3 та характерну структуру синаптичної реорганізації аксонів і терміналів зубчастих зернистих клітин (тобто мохових волокон). Ступінь цього «проростання» мохових клітин волокон корелює з тяжкістю когнітивного дефіциту. Крім того, нейрогенез зубчастих гранульованих клітин, який, на відміну від інших ділянок кори, зберігається в неонатальному періоді, порушується після повторних нападів. Останні також призводять до фізіологічних і молекулярних змін, які сприяють подальшій збудливості нейронів і, отже, епілептогенезу (рис. 3), а також виникненню нейронального пошкодження з подальшими інсультами. Зміни включають збільшення рецепторів збудливих амінокислот (NMDA та AMPA/каїнат), зменшення рецепторів ГАМК, посттрансляційні зміни в рецепторах AMPA (які призводять до зменшення субодиниці GluR2), що робить їх проникними для кальцію, незбалансовані системи збудження та гальмування, і змінені властивості внутрішньої мембрани нейронів, усі вони сприяють збудженню. Важливим питанням, звичайно, є те,

якою мірою ці зміни відбуваються у новонародженого, який відчуває повторні напади, і який тягар нападів може спричинити такі несприятливі нейробіологічні наслідки. Хоча це питання залишається без відповіді, є все більше доказів того, що напади пов'язані з менш сприятливими нейроповедінковими наслідками.

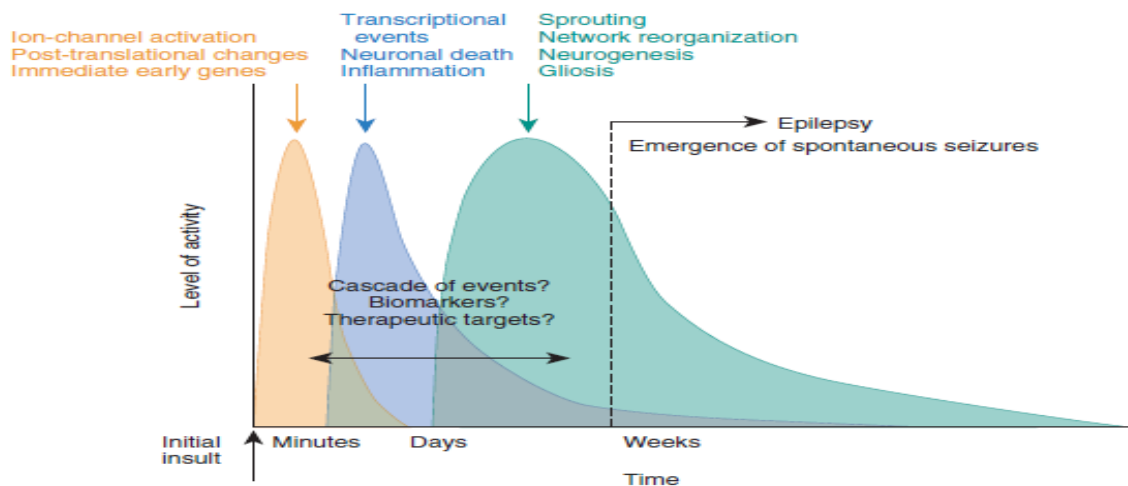


Рис. 3. Хід епілептогенезу*

Примітка. * Початковий напад, такий як черепно-мозкова травма та/або епілептичний статус, супроводжується латентним періодом, який триває від тижнів до місяців або навіть років до початку спонтанних нападів. Протягом цього латентного періоду відбувається каскад молекулярних і клітинних подій, які змінюють збудливість нейронної мережі, що в кінцевому підсумку призводить до спонтанної епілептиформної активності. Зміни, які відбуваються протягом латентного періоду, можуть надати гарну можливість для розробки біомаркерів і терапевтичного втручання. Каскад подій, які на даний момент запропоновані експериментальними даними, можна класифікувати за часом після початкового впливу. Ранні зміни, що включають індукцію перших генів і посттрансляційну модифікацію білків, пов'язаних з рецептором та іонним каналом, відбуваються протягом декількох секунд або хвилин. Протягом декількох годин або днів може відбутися загибель нейронів, запалення та зміна регуляції транскрипції генів, наприклад тих, що кодують фактори росту. Пізніша фаза, яка триває від тижнів до місяців, включає такі морфологічні зміни, як проростання мохових волокон, гліоз і нейрогенез (Rakhade S. N., Jensen F. E. Epileptogenesis in the immature brain : emerging mechanisms. *Nat Rev Med.* 2009. № 5. P. 380–391)

5. ВИЗНАЧЕННЯ, ПОШИРЕНІСТЬ ТА КЛАСИФІКАЦІЯ НЕОНАТАЛЬНИХ СУДОМ

Судоми – це мимовільні м'язові скорочення, викликані підвищеною збудливістю або подразненням рухових нейронів на різних рівнях нервової системи. У свою чергу НС – це судоми, які спостерігаються протягом неонатального періоду, тобто з народження до 28 діб життя включно.

У періоді новонародженості судоми зустрічаються частіше, ніж у будь-якому іншому віці. У передчасно народжених дітей частота судом зворотно пропорційна терміну гестації та масі тіла при народженні, що пов'язано з такими ушкодженнями

мозку, як внутрішньошлуночкові крововиливи і перивентрикулярна лейкомаляція. Загалом частота НС коливається від 0,7 до 16 на 1000 живонароджених дітей і суттєво залежить від зрілості новонародженого та супутньої патології.

- Серед доношених новонароджених: 1,5–5 на 1000 живонароджених.
- Серед недоношених: маса тіла при народженні:
 - 1500,0–2500,0: 4,4/1000 живонароджених;
 - менше 1500,0: 55–130/1000 живонароджених;
 - менше 1000,0: до 64/1000 живонароджених.
- Серед дітей із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією (ГІЕ): 37 %–57 %.

Судомний напад клінічно визначається як пароксизмальна зміна неврологічної функції (тобто поведінкової, моторної або вегетативної). Таке визначення включає клінічні явища, які тимчасово пов'язані з судомною активністю, яку можна ідентифікувати на ЕЕГ, і, отже, явно епілептичні (тобто пов'язані з гіперсинхронними електричними розрядами, які можуть поширюватися та активувати інші структури мозку). Визначення клінічного нападу також включає пароксизмальні клінічні явища, які не є постійно пов'язаними тимчасово з ЕЕГ-активністю судом. Скільки з цих клінічних явищ без ідентифікованих ЕЕГ-корелятів є епілептичними і просто не ідентифікуються на поверхневій записаній ЕЕГ, а скільки є неепілептичними, не вирішено. Представлена у *табл. 1* класифікація класифікує клінічні напади та позначає ті, які, ймовірно, пов'язані з епілептичною активністю ЕЕГ.

Таблиця 1

Класифікація судом у новонароджених

Клінічні прояви судом	ЕЕГ-патерни судом	
	присутні	відсутні
Субклінічні	+	
Клонічні		
Фокальні	+	
Мультифокальні	+	
Тонічні		
Фокальні	+	
Генералізовані		+
Міоклонічні		
Фокальні, мультифокальні		+
Генералізовані	+	

Схеми класифікації судом у новонароджених змінювалися з часом і, як було визначено, мають загальні та рідкісні електроенцефалографічні кореляти.

Американське товариство клінічної нейрофізіології в консенсусній заяві щодо термінології ЕЕГ новонароджених визначило три типи НС:

1) лише клінічні напади, при яких виникає раптовий пароксизм аномальної клінічної зміни, яка не корелює з одночасним нападом на ЕЕГ;

2) електроклінічні напади, при яких на ЕЕГ спостерігається клінічний напад у поєднанні з асоційованим;

3) на ЕЕГ фіксується лише напад, який не пов'язаний із жодними зовнішніми видимими клінічними ознаками.

Судоми, лише виявлені на ЕЕГ, також називаються субклінічними, неконвульсивними або прихованими. ЕЕГ-судоми у новонароджених описуються наступним чином:

1) раптова зміна ЕЕГ;

2) повторювані форми хвиль, що змінюються за морфологією, частотою та/або місцем;

3) амплітуда не менше 2 мікрвольт;

4) тривалість не менше 10 с.

Електрографічні критерії нападів наведені у *табл. 2*.

Таблиця 2

Електрографічні критерії судом у новонароджених

- Раптова зміна на ЕЕГ.
- Повторювані форми хвиль, які змінюються за морфологією, частотою та/або місцем.
- Амплітуда не менше 2 мкВ.
- Тривалість не менше 10 с.
- Щоб вважатися окремими, напади повинні бути розділені принаймні 10 с.
- Клінічні ознаки можуть бути присутні або ні

American Clinical Neurophysiology Society standardized EEG terminology and categorization for the description of continuous EEG monitoring in neonates : report of the American Clinical Neurophysiology Society Critical Care Monitoring Committee / C. J. Wusthoff et al. *J Clin Neurophysiol.* 2013. № 30. P. 161–173

Важливо розрізняти електрографічні напади та інші пов'язані з ними моделі ЕЕГ. Хоча на ЕЕГ напад складається з еволюції епілептиформних розрядів, не всі епілептиформні розряди є нападами. Епілептиформні розряди –

це короткочасні аномалії, які виділяються на фоні ЕЕГ, зазвичай гострою появою. Через такий вигляд ЕЕГ їх іноді називають «гострими хвилями» або «спайками». Для новонароджених гострі хвилі є нормальними і багато немовлят з епілептиформними виділеннями не відчувають судом. Однак епілептиформні розряди, що виникають як серії або згруповані в одній ділянці мозку, пов'язані з підвищеним ризиком виникнення судом.

Неонатальні судоми є клінічними або електроенцефалографічними (якщо ЕЕГ показує епілептичну активність). Клінічно розрізняють наступне:

- клонічні м'язові скорочення;
- тонічні м'язові скорочення;
- міоклонічні м'язові скорочення;
- тонкі автоматизми, автономні феномени, очні феномени, які включають напади із задишкою;
- фокальні – залучення однієї частини мозку і впливу однієї сторони тіла;
- мультифокальні – залучення більше ніж однієї частини мозку, що виявляє вплив на кілька частин тіла, асинхронні і міграційні;
- генералізовані – із залученням симетричних мозкових структур, синхронні і неміграційні.

Однією з найбільш детальних класифікацій НС є феноменомічна класифікація неонатальних судом за J. Volpe (2001)

1. Фрагментарні НС (м'які, атипові, стерті, абортівні).

1.1. Окулярні феномени: а) тонічна девіація; б) ритмічні ністагмоїдні посмикування очей; в) мигання, відкривання очей, завмирання погляду. Ці напади необхідно диференціювати з проявами лікворної дистензії, парезами очорухових нервів, метаболічною енцефалопатією (синдром Leigh), синдромом «танцюючих очей» при латентній нейробластомі.

1.2. Ороаліментарні (орально-букально-лінгвально-фасціальні) автоматизми: а) нав'язливі рухи жування, ковтання, смоктання, чмокання; б) пароксизмальні рухи язика; в) незвичайні гримаси, пароксизмальна посмішка.

1.3. Моторні феномени: а) «педалюючі», «боккуючі» або загребаючі рухи у кінцівках із короткотривалою зміною м'язового тону; б) адверсивні шийні атаки; в) хаотичні рухи верхніх та нижніх кінцівок.

1.4. Напади: а) обм'якнення; б) завмирання; в) втрати свідомості; г) дифузного зниження м'язового тону; д) припинення рухової активності.

1.5. Вегетативні реакції: короткотривалі зміни: а) частоти серцевих скорочень і артеріального тиску; б) кольору шкіри (ціаноз); в) слинотеча; г) гикавка.

1.6. «Судомні» апное. На окрему увагу заслуговує питання про апное як судомний прояв. Хоча цей симптом було продемонстровано як прояв судом у недоношених немовлят, більшість епізодів не мають епілептичного походження. Проте апное було задокументовано з електричними нападами, частіше у доношених новонароджених. Додаткову цінність у клінічній ідентифікації апное як нападу має спостереження, коли апное супроводжується ЕЕГ судомною активністю (тобто судомне апное).

Генез: ПЕ, аномалії головного мозку, токсико-метаболічні порушення, церебральні крововиливи (інфратенторіальні, паренхіматозні), ВУІ.

Іктальна ЕЕГ – повільні хвилі та зміни за типом комплексів «пік – хвиля».

Клінічні прояви деяких НС можуть бути пропущені навіть досвідченими спостерігачами, і ці пароксизмальні зміни в неонатальній поведінці та моторних або вегетативних функціях визначаються як ледве помітні судоми. Доступна інформація з досліджень із використанням запису ЕЕГ одночасно з відеозаписом або прямим спостереженням свідчить про те, що, по-перше, ледь помітні судоми частіше зустрічаються у недоношених, ніж у доношених дітей; по-друге, деякі непомітні клінічні явища у доношених немовлят не пов'язані постійно із судомною активністю на ЕЕГ (тобто лише клінічні напади). Загальні іктальні клінічні прояви, підтверджені одночасними аномальними розрядами ЕЕГ, у групі недоношених дітей 26–32 тиж вагітності включали тривале відкривання та рухи очей, жування, педалювання та різноманітні вегетативні явища. Подібні тонкі клінічні прояви явища виникають у зв'язку з судомною активністю ЕЕГ у доношених новонароджених, хоча трохи рідше, ніж у недоношених. Таким чином, відкриття та рухи очей (часто тривале відкриття очей із фіксацією ока у недоношених дітей і горизонтальне відхилення у доношених), специфічні рухи кінцівок (наприклад, такі, що нагадують рухи «боксування» або «підхоплення»), рухи рота та апное були задокументовані у зв'язку з епілептичною активністю

ЕЕГ. Частота, з якою незначні клінічні напади пов'язані з супутньою ЕЕГ судомною активністю, невідома. В одному дослідженні 22 новонароджених, приблизно 85 % з яких були старше 36 тиж вагітності, демонстрували пароксизми таких очних аномалій, як відкривання очей або моргання, орально-щічні та язикові рухи, педалювання або крокові рухи. Лише тонічне горизонтальне відхилення очей постійно асоціювалося з епілептичною активністю ЕЕГ. В іншому звіті про 44 новонароджених (28 недоношених) непомітні клінічні явища становили 70–75 % усіх клінічних епілептичних нападів з одночасними кореляціями ЕЕГ. Ще більш загальним для незначних клінічних подій є електрографічний корелят (тобто електроклінічні напади), якщо у новонародженого є інші типи судом; ці події дещо рідше будуть судомами, коли вони є єдиною поведінкою, що викликає клінічне занепокоєння.

2. Клонічні НС (КНС): ритмічне м'язове посмикування окремих частин тулуба, обличчя та кінцівок звичайно з частотою 1–3 за секунду. Зустрічаються у дітей більше 36 тиж гестації. Клонічний напад визначається як судомний напад, що характеризується «ритмічними рухами груп м'язів у фокусному розподілі, які складаються зі швидкої фази, за якою слідує повільний зворотний рух». Клонічні судоми проявляються як повторювані та ритмічні посмикування, які можуть впливати на будь-яку частину тіла, зокрема обличчя, кінцівки та навіть м'язи діафрагми чи глотки. Клонічні судоми являють собою клінічний тип нападів, який найбільше пов'язаний із судомною активністю ЕЕГ.

Клонічні судоми у новонароджених часто класифікують як фокальні або мультифокальні. Фокальні клонічні судоми охоплюють обличчя, верхні або нижні кінцівки з одного боку тіла або осьові структури (шию або тулуб) з одного боку тіла. Новонароджені зазвичай не втрачають свідомість під час або після фокального нападу. Невропатологічний стан часто є вогнищевим (наприклад, церебральний інфаркт), хоча фокальні клонічні судоми можуть виникати при метаболічних енцефалопатіях. Мультифокальні клонічні судоми охоплюють кілька частин тіла, часто мігруючи, хоча міграція найчастіше «марширує» неджексоновською манерою (наприклад, посмикування лівої руки може супроводжуватися посмикуванням правої ноги). Генералізовані клонічні судоми (тобто дифузно двосторонні,

зазвичай симетричні та синхронні рухи) у новонароджених виникають рідко, якщо взагалі трапляються. Клонічні судоми часто надійно розпізнаються під час клінічного спостереження, але їх слід відрізнити від інших повторюваних рухів, таких як нервові збудження, тремтіння та міоклонус. На відміну від цих неепілептичних рухів, посмикування м'язів при клонічних судомах не можна припинити м'яким тиском, виникають вони спонтанно.

2.1. Фокальні КНС: ритмічні клонічні посмикування обличчя та кінцівок із чіткою латеризацією поєднуються з адверсією голови та очей. У ряді випадків формують фокальний епілептичний статус. Після нападу можуть розвиватися тимчасові моно- або геміпарези кінцівок.

Генез: інфаркт мозку, гематоми, бактеріальний менінгіт, АВМ, пухлина мозку та ін. *На ЕЕГ* – фокальні вогнища епілептичної активності за типом комплексів «пік – хвиля».

2.2. Мультифокальні КНС: судомні напади, що захоплюють окремі групи м'язів, нестійкі, фрагментарні, мігрують з однієї кінцівки до іншої і з одного боку тіла до протилежного. Нерідко поєднуються з апное.

Генез: електролітні порушення (гіпомагнеземія, гіпокальціємія), низький рівень піридоксину, порушення кіркового диференціювання та міграції. Рідко виникають у відновлювальній фазі після гострої асфіксії.

2.3. Генералізовані КНС. Генералізовані клонічні напади у 95 % випадків у новонароджених мають фокальну природу зі вторинною генералізацією. При сформованому генералізованому клонічному нападі спостерігається втрата свідомості, можуть виникати порушення ритму дихання з ціанозом, гіперсалівацією. Подібні напади свідчать про зрілість мозку новонародженого і зустрічаються переважно у доношених дітей.

Генез: ГІЕ, пологова травма, метаболічні розлади.

3. Міоклонічні НС (МНС)

Фокальні/мультифокальні МНС: а) аксіальні МНС – блискавичне згинання голови та шиї типу «клевків», «кивків» із частотою 1–8 за секунду або рідше, можуть збігатися з вегетативно-вісцеральними порушеннями, розширенням зіниць; б) МНС кінцівок – ритмічні симетричні згинання кінцівок, частіше рук,

з частотою один раз за секунду або 1–2 за 10 с. Часто імітують спонтанний рефлекс Моро.

Генералізовані МНС – поєднання «клевків» із флексорним згинанням або розгинанням кінцівок, киванням головою. Відносно симетричні, синхронні міоклонічні здригання.

Генез: тяжке дифузне ураження мозку, термінальна фаза асфіксії, спадкові хвороби обміну речовин, спадкові дегенеративні захворювання, церебральні мальформації. У подальшому міоклонічні напади можуть стати складовою частиною синдромів West, Otahara, Ajkardi, Lennox – Gastaut.

Міоклонус визначається як швидкий, ізольований поштовх, який може вражати одну або кілька груп м'язів, може бути іктальним або неніктальним за етіологією та виникнути внаслідок пошкодження будь-якого рівня нервової системи. Міоклонічні напади – це клінічні епізоди, які зазвичай не пов'язані з розрядами ЕЕГ. Міоклонічні рухи відрізняються від клонічних більшою швидкістю міоклонічного поштовху та перевагою груп м'язів-згиначів. Існує три категорії міоклонічних нападів: фокальні, мультифокальні та генералізовані міоклонічні напади. Фокальні міоклонічні судоми зазвичай охоплюють м'язи-згиначі верхньої кінцівки. Генералізовані міоклонічні напади характеризуються двосторонніми ривками згинання верхніх, іноді нижніх кінцівок. Ці напади можуть виглядати ідентичними інфантильним спазмам, які спостерігаються у старших немовлят. Генералізовані міоклонічні напади частіше пов'язані з епілептичними розрядами ЕЕГ, ніж фокальні або мультифокальні міоклонічні напади. Усі три різновиди міоклонічних нападів можуть виникати як ознака тяжких неонатальних епілептичних синдромів. Міоклонічні судоми слід відрізнити від неепілептичних міоклонусів, які можуть виникати при пошкодженні будь-якого рівня нервової системи, і від нормальних фізіологічних міоклонусів, які виникають у здорових новонароджених. На відміну від таких інших форм, міоклонії та міоклонічні напади не викликаються подразниками і не можуть бути пригнічені тиском на уражену частину тіла. Крім того, новонароджені з міоклонічними нападами майже завжди мають патологічні неврологічні прояви, тоді як новонароджені з доброякісним міоклонусом в іншому випадку нормальні.

4. Тонічні НС (ТНС) свідчать про пошкодження структур передньої частини мозку.

Фокальні ТНС: а) стереотипні, часто короткотривалі тонічні зміни положення й м'язового тону однієї кінцівки, тонічна напруга м'язів шиї, флексія або екстензія однієї кінцівки (імітація асиметричного шийно-тонічного рефлексу); б) адверсія голови – супроводжуються апное, тонічною девіацією очних яблук або фіксацією погляду.

Генералізовані ТНС: а) напади за типом децеребраційної ригідності тривалістю менше хвилини, які проявляються ретракцією шийних м'язів та екстензією рук і ніг; б) флексія рук та екстензія ніг за типом декортикаційної пози, поєднуються з девіацією очних яблук доверху та нападоподібним порушенням дихання, яке подібне до вдиху, що затягнувся.

Генез: частіше зустрічаються у першій добі життя у дітей з малою масою тіла з неонатальною ГІЕ, внутрішньошлуночковими крововиливами. **Іктальна ЕЕГ:** специфічна повільнохвильова активність, яка походить зі стовбурових структур і базальних гангліїв.

Тонічні напади визначаються як «тривале згинання або розгинання осьових або апендикулярних груп м'язів». Слід розрізняти дві категорії тонічних судом: фокальні та генералізовані. Фокально-тонічні напади складаються з тривалого положення кінцівки або асиметричного положення тулуба чи шиї. Мізрахі та Келлавей також класифікували горизонтальне відхилення ока як фокальний тонічний напад, хоча деякі класифікують ці події як легкі напади. Фокальні тонічні напади послідовно асоціюються з епілептичними розрядами ЕЕГ. Генералізовані тонічні напади характеризуються тонічним розгинанням як верхніх, так і нижніх кінцівок (імітація «децеребральної» пози), а також тонічним згинанням верхніх із розгинанням нижніх (імітація «декортикатної» пози). Ймовірність того, що такі клінічні напади представляють позу і не є іктальними, була розглянута через частий зв'язок із серйозним внутрішньошлуночковим крововиливом і часто слабку відповідь на протисудомну терапію. Приблизно 85 % таких клінічних нападів не супроводжувалися електрографічною активністю або вегетативними явищами. Інші 15 % генералізованих тонічних нападів з електрографічною

судомною активністю також супроводжувалися вегетативними явищами. Таким чином, ці генералізовані тонічні явища можуть представляти «вивільнення стовбура мозку» та нестримну позицію розгиначів, яка виглядає подібною до тонічної жорсткості у пацієнтів з важким мозковим розладом. Як додаткова імітація генералізованих тонічних судом, для гіперекплексії характерні епізоди генералізованої гіпертонії, спровоковані незначними тактильними або іншими стимулами.

Ідіопатичні НС, або нозологічно самостійні епілептичні синдроми, розподіляють на такі:

- доброякісні ідіопатичні: доброякісні сімейні НС та доброякісні ідіопатичні НС невідомої етіології;
- злоякісні ідіопатичні НС: рання міоклонічна енцефалопатія, рання інфантильна епілептична енцефалопатія, мігруюча парціальна епілепсія дітей раннього віку.

Доброякісні сімейні неонатальні судоми (P. Plouin, 1985) успадковуються за аутосомно-домінантним типом, генетичний маркер локалізований на 8-й або довгому плечі 20-ї хромосоми. Дебют у другій або третій добі життя на фоні відносного благополуччя. Виникають судоми переважно під час сну із частотою 35 разів на добу. Тривалість нападу – 1–3 хв. Короткі мультифокальні клонічні напади поєднуються із апное, окорухомими та вегетативними феноменами, оральними автоматизмами. Тривалість періоду конвульсій – від 5–7 днів до 6 тиж незалежно від призначення антиконвульсантів. *Іктальна ЕЕГ*: супресія амплітуди, генералізовані спайк-хвилі. ЕЕГ поза нападом відповідає віковій нормі.

Доброякісні ідіопатичні неонатальні судоми («напади п'ятого дня»). Основна причина – гострий дефіцит цинку. Виникають у доношених дітей на фоні повного благополуччя. Шкала Апгар на 5-й хвилині – не менше 8 балів. Маніфестація на 5–7-ій добі життя. Частота нападів – до 15–20 на добу або у вигляді неонатального епілептичного статусу генералізованих мультифокальних, рідше – вогнищевих клонічних судом тривалістю до 20 год. Судоми резистентні до терапії, супроводжуються апное до хвилини, ціанозом. *Іктальна ЕЕГ*: θ – гострі хвилі або альтернуючі спалахи θ -хвиль. Проспективно – нормальний нервовий розвиток.

Рання міоклонічна енцефалопатія дебютує у перші 28 днів, спостерігається серійність нападів до безперервного епілептичного статусу. Судоми у вигляді фрагментарних хаотичних міоклонічних посмикувань у м'язах обличчя та кінцівок. Характерно приєднання фокальних феноменів (відведення очей, апное, почервоніння обличчя) і тонічного екстензійного розгинання кінцівок. ЕЕГ-патерн: «спалах – пригнічення» з модифікацією у гіпсаритмію й фокальні спайки через 3–5 міс.

Рання інфантильна епілептична енцефалопатія (синдром Отахара) дебютує у перші 20 діб життя. Напади тонічні генералізовані або фокальні моторні, серійні (10–20 серій), з частотою 100–300 раз на добу. Виникають як під час сну, так і у стані неспання. Спостерігаються також клонічні судоми і міоклонії. ЕЕГ-патерн: «спалах – пригнічення». Супроводжується грубим неврологічним дефіцитом.

Мігруюча парціальна епілепсія дітей раннього віку. Дебют – від 13 діб до 7 міс. Моторні напади з вегетативним компонентом (апное, ціаноз, гіперемія обличчя), вторинний поліморфізм з генералізацією, окоруховими симптомами. Частота – від 5 до 30 атак декілька раз на добу або періодами по 2–5 діб. ЕЕГ-патерн: мультифокальна активність переважно скроневої локалізації, сповільнення фонової активності. Прогресуючий неврологічний дефіцит.

6. ЕТІОЛОГІЯ НЕОНАТАЛЬНИХ СУДОМ

Судоми розвиваються внаслідок надмірної та синхронізованої деполяризації в численній групі нейронів. Більшість судом у новонароджених виникають на тлі гострих неврологічних розладів і включають зниження мозкової перфузії (включаючи ГІЕ), крововилив, гіпоглікемію, травми голови, електролітний дисбаланс, інсульт, нейроінфекції (менінгіт або енцефаліт) та інші причини. Таким чином, більшість НС можна вважати гострими симптоматичними нападами, які визначаються як напади, що виникають під час системного інсульту або в тісному часовому зв'язку із задокументованим ураженням головного мозку. Сучасна Міжнародна ліга проти епілепсії класифікує такі причини нападів, як генетичні, структурні/метаболічні та невідомі.

Визначення етіології нападу має вирішальне значення, оскільки це дає можливість забезпечити специфічне лікування та важливу прогностичну інформацію. Хоча НС виникають через різні причини, відносно обмежена група

етіологій припадає на більшість уражених новонароджених. Найбільш поширені причини НС та звичайний час їх виникнення у недоношених або доношених немовлят наведено в *табл. 3*.

Найпоширенішими причинами НС є гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ), інсульт, внутрішньочерепні крововиливи, внутрішньочерепні інфекції та церебральна дисгенезія. Менш поширені, але важливі етіології включають вроджені порушення метаболізму та неонатальні епілептичні синдроми, такі як доброякісна сімейна неонатальна епілепсія, доброякісні несімейні неонатальні судоми, рання міоклонічна епілепсія, рання інфантильна епілептична енцефалопатія та злаякісні мігруючі парціальні напади в дитинстві.

Таблиця 3

Етіологія судом у новонароджених стосовно часу початку нападу та відносної частоти

Етіологія	Час початку		Відносна частота	
	0–3 дні	> 3 дні	Недоношені	Доношені
Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія	+		+++	+++
Цереброваскулярний інсульт	+		+	+++
Внутрішньочерепний крововилив	+	+	++	+
Внутрішньочерепна інфекція	+	+	++	++
Вади розвитку	+	+	++	++
Гіпоглікемія	+		+	+
Гіпокальціємія	+	+	+	+
Інші метаболічні порушення	+			+
Синдроми епілепсії	+	+		+
Відносна частота нападів: +++ – значно поширені; ++ – менш поширені; + – незначно поширені				

Консорціум Реєстру судом у новонароджених, що складається з семи педіатричних центрів третинної медичної допомоги в США, проспективно зібрав дані, пов'язані з етіологією в когорті з 426 новонароджених із судомами, які були зафіксовані на ЕЕГ (подовжена, безперервна ЕЕГ). Найпоширенішими етіологіями судом були ГІЕ у 38 %, ішемічний інсульт у 18 %, епілепсія у новонароджених у 13 %, внутрішньочерепний крововилив у 11 %, синдром генетичної епілепсії новонароджених у 6 %, вроджені вади розвитку головного мозку у 4 % та доброякісна сімейна неонатальна епілепсія у 3 %. Крім того, для всіх цих етіологій

тягар судом був високим: 59 % суб'єктів мали > 7 електрографічних нападів і 16 % мали епілептичний статус. Не було суттєвої різниці в тягарі судом у недоношених і доношених новонароджених або між трьома найпоширенішими причинами судом (ГІЕ, ішемічний інсульт і внутрішньомозковий крововилив). Майже 75 % судом у новонароджених припадає на три ключові умови: гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку (40–50 %), артеріальний інсульт (10–15 %) і внутрішньочерепний крововилив (10–20 %). Наступними двома найпоширенішими етіологіями є внутрішньочерепна інфекція (5 %) і церебральна дисгенезія (5 %). Решта менш поширених станів, на які припадає 5–10 % усіх нападів, залишаються важливими через потенційні терапевтичні втручання при тимчасових метаболічних розладах і вроджених порушеннях метаболізму. Етіологія судом залишається невідомою у 12 %.

Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія є найпоширенішою причиною судом як у доношених, так і в недоношених дітей, вона спричиняє близько половини випадків. У доношених новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією часто спостерігається високий рівень нападів, що може призвести до електрографічного епілептичного статусу в 10–15 % випадків. Багатоцентрове обсерваційне дослідження 90 новонароджених, які отримували терапевтичну гіпотермію з приводу гіпоксично-ішемічної енцефалопатії та проходили звичайний моніторинг ЕЕГ, виявило електрографічні судоми у 48 %, зокрема 10 % з електрографічним епілептичним статусом. Подібним чином, аналіз захворювань 26 новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією, які проходили терапевтичну гіпотермію та безперервний звичайний ЕЕГ-моніторинг, виявив електрографічні судоми у 65 %, які були повністю безконвульсивними у 47 % із судомами та складала електрографічний епілептичний статус у 23 % із судомами. Щодо часу виникнення судом при ГІЕ, загальноприйняте вчення стверджує, що напади зазвичай виникають у перші 24 год життя та стають частішими через 12–24 год після народження. Нещодавні дослідження з використанням ЕЕГ-моніторингу у послідовних новонароджених з ГІЕ підтвердили, що судоми найчастіше виникають у перші 24 год, але вони можуть виникнути під час гіпотермії, зігрівання та рідше – після повернення до нормотермії. Є деякі докази того, що

терапевтична гіпотермія може зменшити вплив електрографічних нападів у новонароджених. Однак порівняння частоти нападів у дослідженнях, проведених до та після застосування терапевтичної гіпотермії, може не відобразити зменшення частоти нападів, оскільки більшість проведених спочатку досліджень спиралася на клінічне спостереження для ідентифікації нападів, тоді як більшість проведених пізніше досліджень використовували моніторинг ЕЕГ для ідентифікації нападів. Дані, отримані до застосування терапевтичної гіпотермії як нейропротекторної стратегії, повідомляли про електроенцефалографічні напади у 22–64 % новонароджених. У немовлят із середньою та важкою ГІЕ, яких лікували за допомогою терапевтичної гіпотермії, судомі були виявлені у 30–65 %.

Ішемічний інсульт є другою за поширеністю причиною НС у доношених новонароджених, що становить від 10 до 20 % випадків. Частота перинатального артеріального інсульту становить приблизно 1 з 1 600–5 000. Принаймні половину випадків неонатального інсульту не розпізнають у період новонародженості, але до 97 % дітей цього віку, у яких він діагностований, мають судомі, а у 50 % судомі є єдиною розпізнаною ознакою. Порівняно з новонародженими з більшою кількістю інсультів, дифузними ураженнями головного мозку, такими як ГІЕ, пацієнти з неонатальним інсультом як причиною судом частіше виглядають активними та настороженими між нападами. Крім того, викликані артеріальним ішемічним інсультом судомі звичайно виникають після перших 12 год життя, тобто дещо пізніше, ніж напади, викликані ГІЕ. Ризик подальшого розвитку епілепсії коливається приблизно від 10 до 50 %, залежно від часу до спостереження та критеріїв включення.

Венозний тромбоз церебрального синуса у новонароджених трапляється рідше, ніж артеріальний інсульт. Він уражає приблизно 1 з 8 000–3 8000 дітей на рік, 42–78 % цих новонароджених перенесли венозний інфаркт. Судомі є основним симптомом або ускладненням венозного тромбозу церебральних синусів у 55–80 % випадків, але зазвичай також виявляють дифузні та вогнищеві неврологічні порушення.

Внутрішньочерепний крововилив може бути важко остаточно встановити як причину судом, відмінну від гіпоксично-ішемічного або травматичного

ушкодження через те, що один або обидва ці фактори часто пов'язані з крововиливом. Тим не менш, приблизно у 15 % доношених новонароджених основною причиною судом є внутрішньочерепний крововилив. У сучасному багатоцентровому неонатальному дослідженні реєстру судомних нападів, описаному раніше, його виявили як причину у 12 % новонароджених із судомами, а у великій раніше описаній одноцентровій когорті 12 % мали внутрішньочерепний крововилив як етіологію.

Первинний субарахноїдальний крововилив, хоча і дуже поширений, зазвичай не має великого клінічного значення. Однак, судоми можуть виникати внаслідок субарахноїдального крововиливу у доношеної дитини, і в цьому контексті напади найчастіше починаються на другий день після пологів. У новонароджених із субарахноїдальним крововиливом у зв'язку з ГПЕ зазвичай судоми виникають у перший день після пологів, ймовірно, в результаті енцефалопатії, а не крововиливу. У період між нападами новонароджені з судомами, вторинними стосовно неускладненого субарахноїдального крововиливу, часто виглядають напрочуд добре.

Внутрішньошлуночковий крововилив (ВШК) у зародковий матрикс, що походить із дрібних кровоносних судин, в основному виникає у недоношеної дитини в перші 3 дні життя. Судоми, пов'язані з цим типом крововиливу, зазвичай зазнають серйозних уражень, часто з супутнім ураженням паренхіми. Нещодавні дослідження задокументували високу частоту судом у недоношених немовлят упродовж перших 72 год життя, і вони були тісно пов'язані з наявністю ВШК високого ступеня.

Субдуральний крововилив часто пов'язаний із травматичною подією. Імовірно, пов'язаний з цим забій головного мозку призводить до судомних явищ. Найпоширенішим різновидом субдурального крововиливу є опуклий тип, і судоми в цьому випадку часто є вогнищевими. Історично в одній великій серії судомні явища виникали у 50 % новонароджених із субдуральними крововиливами та з'являлися в перші 48 год життя. Однак у останніх серіях із менш серйозними крововиливами переважна більшість субдуральних крововиливів протікає безсимптомно. У більшості новонароджених із екстрааксіальним

крововиливом нейрохірургічне втручання не потрібне, і після зникнення гострих симптоматичних нападів прогноз є відмінним.

Внутрішньочерепна інфекція (бактеріальна та небактеріальна) не є рідкісною причиною НС. У сучасному багатоцентровому дослідженні реєстру судом у новонароджених, описаному раніше, інфекція була етіологією у 4 % новонароджених із судомами. Існує однакова частота у недоношених і доношених немовлят. Інфекції можуть включати вроджені (такі як TORCH-інфекція) або гострі інфекції центральної нервової системи. Серед бактеріальних інфекцій найпоширенішими збудниками є менінгіти, викликані стрептококами групи В і кишковою паличкою. Початок нападів у цих випадках зазвичай припадає на другу половину першого тижня та після цього періоду. Відповідні небактеріальні інфекції включають різні неонатальні енцефаліти: токсоплазмоз, простий герпес, інфекцію вірусу Коксакі В, краснуху та цитомегаловірусну інфекцію. При внутрішньоутробному токсоплазмозі або цитомегаловірусній інфекції, які є досить серйозними, щоб призвести до НС, епізоди виникають у перші три дні життя. Судоми, пов'язані з енцефалітом, викликаним простим герпесом, зазвичай виникають після 7 днів життя. Захворювання, викликане вірусом простого герпесу (ВПГ), що починається на ранніх стадіях, зазвичай не проявляється судомами, які частіше спостерігаються у доношених новонароджених із локалізованим захворюванням ЦНС, а не з дисемінованим захворюванням. Немовля з таким різновидом неонатальної ВПГ-інфекції зазвичай виписують із лікарні до початку захворювання. Звичайними ознаками є ступор і дратівливість, які переростають у судоми (часто вогнищеві) і, можливо, кому.

Вади розвитку. Багато аберацій розвитку мозку можуть призвести до судом, які починаються в будь-який час у період новонародженості. У сучасному багатоцентровому неонатальному дослідженні реєстру судомних нападів, описаному раніше, вади розвитку головного мозку були етіологією у 4 % новонароджених із судомами. Подібним чином, у попередніх дослідженнях вади розвитку кори головного мозку становили 5–9 % НС. Часто вади розвитку включають туберозний склероз, вогнищеву кортикальну дисплазію, гемімегаленцефалію, лісенцефалію, гетеротопію субкортикальної смуги, перивентрикулярну вузлову гетеротопію,

шизенцефалію та полімікрогірію. Хоча ці розлади можуть бути причиною значного відсотка судом у новонароджених, у більшості пацієнтів із цими вадами розвитку відсутні судоми в період новонародженості. При туберозному склерозі лише у 5 % дітей виникають судоми в неонатальному періоді. Результати залежать насамперед від типу та тяжкості вади розвитку.

Метаболічні порушення. У сучасному багатоцентровому неонатальному дослідженні реєстру судом у новонароджених, описаному раніше, етіологією було транзиторне метаболічне порушення у 4 % і вроджена помилка метаболізму у 3 % новонароджених із судомами.

Гіпоглікемія найчастіше зустрічається у маленьких новонароджених, більшість з яких малі для гестаційного віку, а також у немовлят, матері яких страждають на діабет або переддіабет. Вважається, що гіпоглікемія є причиною приблизно 3 % судом у новонароджених, хоча захворюваність знижується з покращенням неонатального догляду. Найважливішими визначальними факторами для виникнення неврологічних симптомів при неонатальній гіпоглікемії є її тривалість та, як наслідок, час, що минув до початку лікування. Неврологічні симптоми найчастіше включають збудження, ступор, гіпотонію, апное та судоми. Зазвичай починається на другий день після пологів. Досить значна гіпоглікемія, що може спровокувати напади, часто пов'язана з несприятливими результатами розвитку нервової системи.

Гіпокальціємія має два основних піки захворюваності у новонароджених. Перший пік, який припадає на перші 2–3 дні життя, найчастіше буває у новонароджених як із середньою, так і з недостатньою масою тіла для гестаційного віку, а також у дітей, матері яких хворі на діабет. В останній серії досліджень гіпокальціємія була причиною 3 % судом у новонароджених. Коли вона з'являється пізніше в неонатальному періоді, без складних супутніх факторів раннього початку гіпокальціємії, легше її визначити як основний етіологічний фактор у судомних явищах. Зазвичай, такі новонароджені з гіпокальціємією – це великі доношені немовлята, які жадібно споживають молочний продукт із субоптимальним співвідношенням фосфору до кальцію та фосфору до магнію (наприклад, коров'яче молоко або синтетичну суміш з високим вмістом фосфору).

Гіпомагніємія є частим супроводом або рідше може бути без гіпокальціємії. Неврологічний синдром є послідовним і характерним, основними симптомами є гіперактивні сухожилкові рефлекси; клонус коліна, щиколотки та щелепи; нервовість і судоми. Судомні явища часто мають вогнищевий характер як клінічно, так і електроенцефалографічно. Гіпокальціємічні напади, що виникають пізніше, частіше пов'язані з ендокринопатією (гіперпаратиреоз у матері чи у новонародженого) або зі вродженою вадою серця (з синдромом Ді Джорджи або без нього).

Вроджені порушення метаболізму також можуть проявлятися у вигляді судом у новонароджених. Порушення метаболізму амінокислот або органічних кислот можуть призвести до НС практично завжди в контексті інших неврологічних особливостей. Найбільш поширеними з них, пов'язаними з НС є некетоїчна гіпергліцинемія, дефіцит сульфітоксидази, дефіцит карбоксилази та ацетилкоензиму А дегідрогенази (глутарова ацидурия, тип II) і порушення циклу сечовини. Гіперамоніємія або ацидоз (або обидва) найчастіше супроводжують ці розлади. Тимчасове порушення ферменту розщеплення гліцину може спричинити НС. Діагноз можна пропустити, якщо рівень гліцину в лікворі не визначено, оскільки рівень гліцину в плазмі може бути нормальним. Процес зникає спонтанно після приблизно 6-тижневого віку.

Додаткові незвичайні причини НС у цьому контексті включають мітохондріальні або пероксисомні порушення. Із перших найбільш поширеними є дефіцит піруватдегідрогенази та дефіцит цитохром-с-оксидази з підвищеним вмістом лактату в крові та спинномозковій рідині. Хоча це не суто «метаболічний» розлад, пероксисомна хвороба, особливо синдром Цельвегера або неонатальна адренолейкодистрофія, пов'язана з підвищенням рівня в крові дуже довголанцюгових жирних кислот та іншими біохімічними змінами, з важкими НС, викликаними асоційованою міграцією церебральних нейронів.

Залежність від піридоксину, порушення метаболізму піридоксину можуть викликати важкі судоми, які не піддаються звичайній терапії. Зазвичай вони починаються в перші години життя, але спостерігаються внутрішньоутробні судоми, а також вони можуть початися після неонатального періоду. Здебільшого судоми мультифокальні клонічні та не піддаються будь-яким терапевтичним

методам. Існує супутня енцефалопатія новонароджених, яка може проявлятися у вигляді підвищеної активності, тремтіння або гіпотермії. Описано продромальний стан неспокою, дратівливості та блювання, що передує судомам. Якщо не розпочати лікування, настає прогресуюча енцефалопатія та, зрештою, смерть.

Клінічні дослідження також доводять, що розлад може початися через кілька днів або тижнів, судоми можуть спочатку реагувати на протисудомні препарати і для припинення нападів можуть знадобитися дози піридоксину понад 100 мг. Будь-яка підозра щодо розладу повинна призвести до терапевтичного випробування піридоксину. Діагноз можна запідозрити на основі ЕЕГ, яка зазвичай демонструє незвичайну пароксизмальну картину, яка складається з генералізованих спалахів двосторонньої синхронної високовольтної активності з частотою від 1 до 4 Гц зі змішаними спайками або різкими хвилями. Діагноз підтверджується документальними даними щодо припинення судом і нормалізації результатів ЕЕГ протягом декількох хвилин після внутрішньовенної ін'єкції 50–100 мг піридоксину. Результати ЕЕГ можуть не нормалізуватися протягом кількох годин, навіть якщо спостерігається миттєва відповідь на напад. Згодом повний контроль судом при монотерапії піридоксином і рецидив при відміні визначають діагноз. Більшість немовлят демонструють подальшу інтелектуальну недостатність, незважаючи на терапію з перших днів життя. Однак рання терапія може зменшити ймовірність або тяжкість (або обидва) інтелектуального дефіциту – справді, 8 із 10 немовлят із нормальним інтелектом були виявлені та проліковані в перший місяць життя. Молекулярний дефект включає активну форму піридоксину, піридоксаль-5-фосфат, необхідну для дії декарбоксилази глутамінової кислоти (GAD), що призводить до синтезу інгібіторного нейромедіатора GABA.

Дефіцит піридоксамінфосфатоксидази (PNPO) є спорідненим неонатальним епілептичним розладом, що включає синтез піридоксаль-5-фосфату. Клінічні прояви часто включають судоми у плода, і немовлята часто є недоношеними та демонструють енцефалопатію, а також судоми. Розлад вимагає лікування піридоксаль-5-фосфатом. Піридоксин, як не дивно, не є ефективним методом лікування. Судоми, що реагують на фолієву кислоту, відносяться до

клінічного синдрому судом у новонароджених, які починаються вже в перші години життя. Розлад супроводжується переривчастою картиною ЕЕГ з мультифокальними різкими хвилями та прогресуючою атрофією кори головного мозку та білої речовини. Судоми реагують на пероральний прийом фолієвої кислоти в дозах від 2 до 20 мг двічі на день, найнижчі дози застосовувалися в період новонародженості. Щонайменше 50 % немовлят мали подальший когнітивний дефіцит. Останні дані доводять, що судоми, які реагують на фолієву кислоту, і судоми, залежні від піридоксину, є синдромами, спричиненими тими самими генетичними дефектами.

Порушення транспорту глюкози з крові в мозок важливо розпізнати, оскільки швидке лікування може призвести до припинення нападів і покращання неврологічного розвитку. Цей розлад викликаний аутосомно-домінантною гетерозиготною мутацією транспортера GLUT1 (ген SLC2A1). Приблизно у 25 % випадків судоми виникали в перші 2 міс життя. Середній вік початку нападів становить 5 міс. Вражаючими метаболічними результатами є низькі концентрації глюкози в спинномозковій рідині (СМР) при нормальній концентрації глюкози в крові. Середнє співвідношення глюкози в СМР і в крові становило 37 %. Те, що гіпоглікорахія була результатом не посиленого гліколізу, а скоріше, порушення транспорту глюкози, підтверджується постійним виявленням низького (а не високого) рівня лактату в СМР. Порушення транспорту глюкози пов'язане з дефектом транспортера глюкози (Glut1), відповідального за полегшену дифузію глюкози через гематоенцефалічний ендотеліальний бар'єр і через плазматичну мембрану нейронів. Лікування за допомогою кетогенної дієти, яка постачає додатне для використання метаболічне паливо для енергетичного метаболізму мозку, що не транспортується транспортером глюкози, загалом є ефективним для контролю судом і може притупити порушення неврологічного розвитку, що є послідовною ознакою захворювання. Однак загалом сприятливий ефект кетогенної дієти найбільш очевидний для контролю судом.

DEND-синдром характеризується затримкою розвитку, епілепсією та неонатальним діабетом. Характерними ознаками є важка неонатальна епілептична енцефалопатія та цукровий діабет, пов'язані з каналопатією, що вражає

ендокринну підшлункову залозу та головний мозок. Молекулярний дефект залучає АТФ-залежний калієвий канал, що реагує на співвідношення внутрішньоклітинних концентрацій АТФ/АДФ. Цей канал зазвичай закривається, коли співвідношення АТФ/АДФ підвищується (тобто у зв'язку зі збільшенням рівня глюкози в крові). При цьому калій залишається внутрішньоклітинним, і клітина деполяризується. Деполяризація призводить до припливу Ca^{2+} і, таким чином, до фізіологічного вивільнення інсуліну. Цей механізм регулює вивільнення інсуліну миттєво у відповідь на рівень глюкози в крові. При DEND-синдромі канали не можуть закритися належним чином. Лікування інсуліном є неадекватним і не полегшує неврологічні прояви. Швидке розпізнавання та лікування цього синдрому пероральними гіпоглікемічними засобами, а не системним введенням інсуліну, має важливе значення для хорошого неврологічного результату.

Відміна препарату. Рідкісною причиною судом є пасивна залежність новонародженого та відміна наркотиків, незважаючи на зростаючу проблему неонатального абстинентного синдрому. Зокрема, йдеться про наркотичні анальгетики (наприклад, метадон), заспокійливі та снодійні (наприклад, барбітурати короткої дії), пропоксифен, трициклічні антидепресанти, кокаїн та алкоголь. Зазвичай напади починаються в перші кілька днів життя.

Епілептичні синдроми новонароджених. Як описано раніше, більшість НС є гострими симптоматичними (спровокованими) судомами, але зустрічаються новонароджені з епілепсією. Кілька неонатальних синдромів розрізняють головним чином за їх клінічними ознаками. Сучасна класифікаційна система Міжнародної ліги проти епілепсії визначає кілька електроклінічних синдромів, які починаються в неонатальному та інфантильному періодах. Синдром епілепсії визначався як «комплекс клінічних ознак, ознак і симптомів, які разом визначають відмінний, впізнаваний клінічний розлад». Ці відмінні розлади можна ідентифікувати на основі типового віку початку захворювання, специфічних характеристик ЕЕГ, типів нападів та інших факторів, які в сукупності дозволяють встановити конкретний діагноз. Класифікація та термінологія, що використовуються для опису цих синдромів, з часом змінювалися. Далі обговорюються п'ять основних синдромів неонатальної епілепсії.

Доброякісна сімейна неонатальна епілепсія – аутосомно-домінантне захворювання, що проявляється судомами на першому тижні життя. Судомний напад зазвичай починається на другий–третій день після пологів, а в міжнападний період новонароджений виглядає добре. Найчастіше напади є фокально-клонічними, фокально-тонічними або апное, можуть виникати з частотою 10–20 на день або більше. Електроклінічні характеристики є типовими і складаються з початкового короткого періоду вирівнювання ЕЕГ, який супроводжується апное та руховою активністю з подальшим двостороннім розрядом спайок та повільних хвиль, що супроводжується клонічною активністю. Розлад зазвичай минає самостійно, з припиненням судом через 1–12 міс. Неврологічний розвиток зазвичай нормальний, проте приблизно у 10–15 % дітей епілепсія розвивається пізніше в житті. Сімейні історії вказують на аутосомно-домінантне успадкування з неповною пенетрантністю. Однак через доброякісний перебіг розладу може бути пропущений анамнез членів сім'ї, які раніше хворіли, якщо спеціально не запитувати батьків, а іноді й бабусь і дідусів. Було ідентифіковано два окремих хромосомних локуси (тобто хромосома 20q13.3 і хромосома 8q24). Обидва гени кодують напруго-залежні калієві канали (KCNQ2 на хромосомі 20 і KCNQ3 на хромосомі 8), які можуть функціонувати в тому самому гетеромерному комплексі для регулювання порогу збудливості нейронів. Також повідомлялося про BFNE у пацієнтів з мутаціями в PRRT2 і генах, що кодують субодиницю натрієвого каналу (SCN2A). Мутації в цих генах пов'язані зі спектром захворювань, що включають неонатальну епілептичну енцефалопатію. Дослідження 36 сімей, яке включало 33 сім'ї з BFNE, виявило, що 27 із цих родин мали мутації KCNQ2, одна мала мутацію KCNQ3, а дві мали мутації SCN2A.

Доброякісні несімейні неонатальні судоми – синдром, який також називають «судомними нападами п'ятого дня» або доброякісними ідіопатичними НС. Він характеризується початком судом у другій половині першого тижня життя у зовні здорових доношених немовлят. Пік появи припадає на п'ятий день, і приблизно у 80–90 % вони почалися між четвертим і шостим днями життя. Судоми зазвичай мультифокальні клонічні, часто з апное. Епілептичний статус

виникав приблизно у 80 % випадків. Незважаючи на раптовий початок і частий епілептичний статус, у більшості пацієнтів напади припиняються через 24 год, а у всіх пацієнтів – протягом 15 днів. Пацієнт нормальний між нападами; діагностичне тестування, що включає стандартні лабораторні дослідження та нейровізуалізацію, є нормальним і прогноз незмінно сприятливий. Між нападами ЕЕГ загалом нормальна, хоча у деяких пацієнтів описано неспецифічний тета-патерн, т. зв. «альтернат тета-поінту». Протисудомні препарати часто призначають невідкладно з огляду на епілептичний статус, але довгострокова терапія зазвичай не потрібна з огляду на саморозв'язання судом у цих пацієнтів. Можливість того, що деякі випадки доброякісних несімейних НС пов'язані з *de novo* мутаціями KCNQ2, K⁺-каналу, який найчастіше уражається при доброякісних сімейних НС (описаних раніше), припускають попередні дані.

Рання міоклонічна енцефалопатія (ЕМЕ) і рання інфантильна епілептична енцефалопатія (ЕІЕЕ) або синдром Охтахи характеризуються клінічними ознаками в перші тижні життя (*табл. 4*). Однак у деяких пацієнтів вони можуть проявлятися лише через кілька тижнів або навіть кілька місяців життя. Задokumentовано внутрішньоутробний початок. Ці розлади характеризуються важкими рецидивуючими нападами, головним чином міоклонічними та клонічними на початку ЕМЕ та тонічними спазмами на початку ЕІЕЕ, а також яскравою картиною ЕЕГ із пригніченням і спалахом. Пацієнти з ЕМЕ здебільшого страждають від міоклонічних нападів, що охоплюють будь-яку частину тіла, але також можуть спостерігатися фокальні моторні напади та тонічні судоми. Пацієнти з ЕІЕЕ зазвичай мають часті кластери тонічних судом, але також у них можуть виникати фокальні моторні напади. Проте характеристики ЕЕГ-патерну пригнічення–вибуху відрізняються. У ЕМЕ функція пригнічення спалаху посилюється під час сну та має тенденцію включати спалахи високої амплітуди, за якими слідують короткі періоди пригнічення, тоді як у ЕІЕЕ шаблон не змінюється під час сну чи неспання і є більш типовим шаблоном пригнічення спалаху.

Гени, залучені до ранньої епілептичної енцефалопатії

Ген	Тип / спадковість	Клінічна маніфестація	Функція протеїнів
ARX	EEIE1 / XLR	Синдром Отахара	Репресор і активатор транскрипції
SLC25A22	EIEE3 / X homozygous	Синдром Отахара	Транспорт глутамату в мітохондрії
STXBP1	EEIE4 / AD	Синдром Отахара	Модулятор вивільнення синаптичних везикул
SCN1A	EEIE6 / X de novo	Синдром Дравета	Субодиниця потенціалзалежного натрієвого каналу
PNKP	EEIE10 / AR	Мікроцефалія, судоми, порушення розвитку	Фермент, який бере участь у репарації ДНК
PLCB1	EIEE12 / AR homozygous	Злоякісні мігруючі парціальні напади в дитинстві	Роль фосфоліпази-С у внутрішньоклітинній трансдукції позаклітинних сигналів
KCNT1	EEIE14 / sporadic	Злоякісні мігруючі парціальні напади в дитинстві	Субодиниця калієвого каналу, що активується натрієм

Data adapted from Hwang S. K., Kwon S. Early-onset encephalopathies and the diagnostic approach to underlying causes. *Korean J Ped.* 2015. № 58. P. 407–414.

Крім того, еволюція патерну ЕЕГ відрізняється. При ЕМЕ зберігається картина пригнічення спалаху, тоді як при ЕІЕЕ картина розвивається до гіпсаритмії та синдрому Веста. Первинна етіологія також відрізняється: при ЕМЕ причини в основному метаболічні (особливо некетотична гіпергліцинемія, а також інші амінокислотні та органічні кислотні розлади), тоді як при ЕІЕЕ причини в основному структурні, переважно дисгенетичні (тобто міграційні дефекти, мікроенцефалія або гемімегаленцефалія), а також енцефалокластичні (тобто гіпоксично-ішемічні розлади). Визначення етіологічного механізму можливе в більшості випадків ЕІЕЕ, тоді як до 50 % випадків ЕМЕ є криптогенними. Крім того, незважаючи на те, що структурні вади є найпоширенішими причинами ЕІЕЕ, повідомлялося, що багато генетичних мутацій викликають ЕІЕЕ. Переважаючим генетичним дефектом ЕІЕЕ є STXBP1, який виявляється у 20–30 % пацієнтів. STXBP1 сприяє утворенню функціональних комплексів

злиття везикул шляхом взаємодії з двома N-кінцевими доменами синтаксину 1a, і мутація втрати функції погіршує цю взаємодію. Пацієнти з енцефалопатією STXBP1 у період новонародженості мають важку епілепсію та патерн пригнічення на ЕЕГ. У той час як рефрактерні напади є типовими, ядром фенотипового спектра є енцефалопатія, яка присутня в неонатальному періоді. Ураження ЦНС, які асоціюються з неонатальними судомами, зазначені в *табл. 5*, а інші причини – в *табл. 6*.

Таблиця 5

Ураження ЦНС, які асоціюються з неонатальними судомами

Причини	Коментарі
ГІЕ	<ul style="list-style-type: none"> • Спостерігаються у недоношених та доношених дітей, хоча клінічні симптоми можуть не корелювати з терміном гестації. • Зазвичай проявляються протягом перших 72 год після народження, найчастіше – між 4-ю і 24-ю годинами після народження. • Клонічні або міоклонічні судоми іноді складно розрізнити. • Можуть бути наслідком надмірної деполяризації, викликані руйнуванням аденозину трифосфату (АТФ)-залежних каналів. • Надання допомоги відповідно до рекомендацій ведення новонароджених з ГІЕ
Внутрішньо-черепні крововиливи	<ul style="list-style-type: none"> • У цілому частіше зустрічаються у недоношених дітей. • Субдуральний крововилив зазвичай асоціюється з внутрішньочерепною травмою і частіше зустрічається у доношених новонароджених. • Внутрішньошлуночкові крововиливи (більш поширені у недоношених новонароджених). • Паренхіматозні, підпапоневротичні, субарахноїдальні крововиливи (більш поширені у доношених новонароджених). • Внутрішньошлуночкові крововиливи гермінального матриксу (більш поширені у недоношених дітей, особливо народжених до 34 тиж гестації), часто представлені фокальними і важко помітними судомами
Нейроінфекції	<ul style="list-style-type: none"> • Гостра інфекція вимагає ургентного обстеження та лікування відповідно до їх результатів. • Важливі причини, що вимагають термінового обстеження: <ul style="list-style-type: none"> • бактеріальний менінгіт (розглядають <i>Escherichia Coli</i> і <i>Streptococcus agalactiae</i> (група <i>B. Streptococcus</i>) і моноплазмогени <i>Listeria</i>); • сепсис без менінгіту (може супроводжуватися судомами); • енцефаліт, викликаний наступними агентами: <ul style="list-style-type: none"> – вірусами, що включають герпес простий (HSV), ентеровірус або цитомегаловірус (CMV); – паразитарними інфекціями, такими як токсоплазма <i>gondii</i>;

Причини	Коментарі
	<p>– бактеріальними інфекційними агентами, такими як кишкова паличка і <i>Streptococcus pneumoniae</i>.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Підозра на вроджені інфекції вимагає термінового обстеження і лікування. • Розглядають вірус простого герпесу, CMV, токсоплазмоз, сифіліс (трепонема <i>pallidum</i>), оперізуючий лишай, вітряну віспу, <i>Parovirus B19</i>, вірус краснухи
Інші цереброваскулярні причини	Порушення мозкового кровообігу

Таблиця 6

Інші причини неонатальних судом

Причини судом	Коментарі
Біохімічні	<ul style="list-style-type: none"> • Гіпоглікемія. • Гіпокальціємія. • Гіпомагніємія. • Гіпонатріємія. • Гіпернатріємія. • Накопичення аміаку внаслідок порушення в циклі обміну сечовини
Вроджені порушення метаболізму	<ul style="list-style-type: none"> • Мультифокальні і генералізовані міоклонічні судоми, часто з тонічним компонентом; патологічні рухи очей, гримаси або занепокоєння (синдром збудження). • Час початку нападу судом: <ul style="list-style-type: none"> • залежить від виду порушення метаболізму: <ul style="list-style-type: none"> – порушення, що призводить до ключового дефіциту метаболітів, може розвинутися дуже рано (наприклад, судоми, пов'язані з дефіцитом піридоксину); – порушення, що призводять до накопичення токсичного продукту, можуть проявлятися пізніше; • може змінюватися залежно від поєднання кількох причин (наприклад, гіпоксія, інфекція тощо); • зазвичай після початку харчування дитини, рідко спостерігаються вроджені порушення метаболізму (зокрема піридоксин-залежні та інші залежні від вітамінів судоми). • Дитина може бути у важкому стані при народженні. • Судоми можуть супроводжуватися наступним: <ul style="list-style-type: none"> • метаболічним ацидозом, електролітними порушеннями, здуттям живота, зниженням толерантності до ентерального харчування; • можливий помилковий діагноз при гіпердіагностиці ГІЕ або сепсису. • Можуть розвинутися внутрішньоутробно: відомі повідомлення про патологічні внутрішньоматкові рухи плода (тріпотіння або гикавку)

Причини судом	Коментарі
Інші	<ul style="list-style-type: none"> • Синдром відміни лікарського препарату. • Доброякісні сімейні судоми новонароджених, обумовлені генною мутацією, спостерігаються протягом перших кількох місяців життя і асоціюються з хорошими неврологічними наслідками. • Доброякісні судоми новонароджених: типовий прояв на п'ятій добі життя дитини, часто мультифокальні, спинномозкова рідина зазвичай не змінена. • Діапазон генетичних відхилень, що викликають синдроми епілепсії, наприклад, рання вихідна епілептична енцефалопатія, синдром Отахара
Природжені	Аномалії розвитку головного мозку.

7. КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ НЕОНАТАЛЬНИХ СУДОМ

Клінічний менеджмент – надання дитині з певною патологією необхідного обстеження та лікування у межах можливостей конкретного закладу. Принципи клінічного менеджменту дітей з НС залежно від рівня надання допомоги новонародженим наведені у *табл. 7*.

Таблиця 7

Принципи клінічного менеджменту дітей з неонатальними судомами залежно від рівня надання допомоги новонародженим

Рівень	Заходи
I–III	<ul style="list-style-type: none"> • Забезпечити терапію відповідно до рівня надання допомоги
I	<ul style="list-style-type: none"> • Забезпечити дитині основні принципи життєзабезпечення. • Зв'язатися з клінікою більш високого рівня надання допомоги для можливості отримання консультації та переведення дитини. • Обговорити з батьками переведення дитини до закладу вищого рівня надання допомоги новонародженому, оформлення документів
II	<ul style="list-style-type: none"> • Зв'язатися з клінікою більш високого рівня надання допомоги для можливості отримання консультації та переведення дитини. • Корекція порушень (залежно від умов) включає надання допомоги при наступних станах: <ul style="list-style-type: none"> • гіпоглікемія; • неонатальний абстинентний синдром (синдром відміни); • необхідність серцево-легеневої підтримки; • наявність патологічної соматичної або неврологічної симптоматики; • наявність у перші години після народження важких судом, стійких до протисудомних засобів першої лінії; • подальше обстеження включає нейрофізіологію і патологію головного мозку.

Рівень	Заходи
	<ul style="list-style-type: none"> • Обговорити з батьками переведення дитини до закладу вищого рівня надання допомоги новонародженому, оформлення документів
III	<ul style="list-style-type: none"> • Обстеження та надання допомоги дітям з клінічними проявами судом. Дослідження, що включає МРТ і ЕЕГ, у т. ч. передчасно народженим дітям з малою та надзвичайно малою масою. • Зв'язатися з клінікою більш високого рівня надання допомоги (спеціалізовані клініки) для можливості отримання консультації, якщо не доступні подальші дослідження, що включають МРТ і ЕЕГ або виникають ускладнення у діагностиці та терапії

Розвиваються НС протягом деякого часу. Піковий рівень відзначається у віці 12–24 год, але більшою мірою залежить від етіології та лікування. Часто судоми припиняються у віці 72 год. У *табл. 8* описано типовий час прояву НС.

Таблиця 8

Типовий час прояву неонатальних судом залежно від причини

Типовий час початку	Причини
1-а доба	<ul style="list-style-type: none"> • Травматичні ураження головного мозку: <ul style="list-style-type: none"> • субарахноїдальні, інтравентрикулярні, інтрацеребральні крововиливи; • субдуральні гематоми; • субгалеальні гематоми. • Гіпоксичні ішемічні інсульти. • Нейроінфекції: вірусні або бактеріальні. • Гіпоглікемія: <ul style="list-style-type: none"> • недоношені діти; • маленький гестаційний вік; • цукровий діабет у матері (у т. ч. гестаційний); • поліцитемія. • Важкі нейрометаболічні порушення: <ul style="list-style-type: none"> • дефіцит сульфат-оксидази; • некетонна гіпергліцинемія; • порушення обміну циклу сечовини. • Синдроми відміни лікарського препарату. • Піридоксинзалежні судоми
2-а доба	<ul style="list-style-type: none"> • Інсульт (венозний тромбоз). • Дефіцит транспорту глюкози. • Електролітні порушення: <ul style="list-style-type: none"> • гіпонатріємія; • гіпернатріємія; • гіпокальціємія; • гіпомагніємія. • Нейроінфекція.

Типовий час початку	Причини
3-я доба	<ul style="list-style-type: none"> • Нейрометаболічні порушення. • Церебральні мальформації: <ul style="list-style-type: none"> • лізенцефалія; • полімікрогірія; • шизенцефалія. • Інші генетичні розлади. • Нейроінфекції

8. ДІАГНОСТИКА НЕОНАТАЛЬНИХ СУДОМ

Судоми іноді важко діагностувати, тому що патологічні рухи у новонародженої дитини можуть свідчити про активні судоми (підтверджені на ЕЕГ) або це можуть бути просто патологічні рухи без підтвердження на ЕЕГ. Однак підтверджені на ЕЕГ судоми можуть не проявлятися патологічними рухами або іншими клінічними еквівалентами. Тільки близько однієї третини випадків клінічних НС корелюють з одночасними відеозаписами на ЕЕГ. Відповідні діагностичні процедури у новонародженого з судомами можна припустити з обговорення причин. Однак діагностична оцінка часто надмірно складна і багато діагнозів можна серйозно запідозрити за допомогою таких нескладних маневрів, як отримання повної пренатальної та пологової історії та проведення ретельного фізичного та неврологічного огляду.

8.1. НЕВРОЛОГІЧНИЙ СТАТУС НОВОНАРОДЖЕНОГО

Обстеження неврологічного статусу – важлива складова загального огляду новонародженої дитини. Основне завдання – виявлення дітей з помірними та вираженими неврологічними порушеннями для подальшої цілеспрямованої діагностики та оптимізації лікування з урахуванням етіології та характеру ураження нервової системи дитини. За результатами обстеження виділяють групу новонароджених з високим ризиком розвитку стійких неврологічних відхилень для постійного спостереження та раннього абілітаційного та реабілітаційного втручання. Якщо дитині потрібна інтенсивна терапія, динаміку змін у неврологічному статусі потрібно відстежувати щодня (при цьому обов'язковими є вимірювання окружності голови, опис стану швів і тім'ячок, оцінювання гематокриту і динаміки зміни маси тіла). Оцінка анамнезу (стан здоров'я матері,

перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду, гестаційний вік і відповідність йому зрілості дитини) передують огляду новонародженого. Виділяють шість ключових етапів неврологічного обстеження новонародженої дитини:

- загальний опис (особливості фенотипу, череп, кістки, шви, тім'ячка, стигми дизембріогенезу);
- загально мозкова симптоматика (ступінь активного спостереження, реагування на огляд, зміна рівня свідомості, судоми, синдром внутрішньочерепної гіпертензії);
- рухомо-рефлекторна сфера (поза, спонтанна рухова активність, м'язовий тонус, сухожилкові рефлекси, безумовні рефлекси);
- вогнищеві симптоми (парез, параліч ознаки ураження черепних нервів, спінальні порушення);
- менингеальні симптоми (оболонкові, загально мозкові);
- функції вегетативної нервової системи.

На підставі клінічних симптомів формулюється попередній висновок про характер ураження нервової системи новонародженого (вроджене або перинатальне) і приймається рішення щодо проведення додаткових обстежень (НСГ, КТ, МРТ, ЕЕГ, огляд очного дна та ін.).

Умови для проведення огляду необхідно стандартизувати. На рефлекси та інші реакції дитини впливають температура в приміщенні й характер освітлення. Важливим є визначення стану новонародженого. Однакові показники можуть бути фізіологічними для одного стану дитини й патологічними для іншого. Дитину оглядають у приміщенні з температурою повітря 24–26 °С через 2 хв після її адаптації під джерелом променевого тепла. Освітлення повинно бути симетричним стосовно новонародженого, бо якщо воно падає з одного боку, то зіниці й очні щілини у дитини звужуються більше саме з цього боку. При дослідженні симетричності м'язового тонусу в кінцівках голову дитини треба утримувати на рівні середньої лінії тіла, тому що через асиметричність шийно-тонічного рефлексу у новонароджених знижується тонус у м'язах-згиначах кінцівок з того боку, до якого повернена голова, а з протилежного боку підвищується флексорний тонус. Необхідно також враховувати час з моменту

останнього годування, тому що після їжі дитина розслаблена, м'язовий тонус та рівень ряду рефлексів і реакцій можуть бути зниженими, а перед годуванням можливий стан відносної гіпоглікемії, що супроводжується руховим зачепокосенням, тремором і підвищенням м'язового тону.

Загальний опис. Передбачається оцінювання особливостей фенотипу, які включають опис шкіри, будови черепа, стану кісток склепіння, швів, тім'ячок. Визначають також особливості лицевого черепа, очей, вказують наявність органомегалії та стигм дизембріогенезу.

Шкіра. Описують її колір, еластичність і розтяжність, тургор м'яких тканин, наявність і локалізацію набряків, симетрію нормальних шкірних складок, локальні зміни. Особливо важливим є опис шкірних покривів у лікуванні дітей із судомними нападами. Виявлення осередкових порушень пігментації шкіри у вигляді «кавових плям», ділянок депігментації, гемангіом і невусів може допомогти в діагностиці багатьох неврологічних захворювань, у т. ч. факоматозів. Необхідно також оцінювати ступінь іктеричності шкірних покривів новонародженого, тому що неврологічна симптоматика є стрижневою в діагностиці білірубінової енцефалопатії.

Окружність голови, стан черепних швів і тім'ячок треба вимірювати щоразу при визначенні неврологічного статусу дитини. Сантиметрову стрічку при цьому проводять через супраорбітальні та окципітальні точки, що виступають найбільше. Округність голови пов'язана з гестаційним віком і ростом дитини та, звичайно, відповідає такій формулі: обвід голови = ріст (см) / 2 + 10 ± 1,5 см. Зменшення розміру голови на два стандартних відхилення та більше свідчить про мікроцефалію. Зменшення обводу від середнього відхилення на три стандартних є високоінформативним маркером відносно високого ризику подальшого порушення інтелектуального розвитку дитини. Великі розміри голови (більше двох стандартних відхилень від середнього) – ознака макроцефалії, вродженої гідроцефалії, лакунарного черепа.

До кінця 1-го місяця життя округність голови доношеної дитини збільшується в середньому на 1,5–2 см, у перші 3 міс додається по 2 см, у наступні 3–6 міс – по 1 см, у другому півріччі – по 0,5 см. За перший рік життя округність

голови доношеної дитини збільшується на 10–12 см. У недоношених новонароджених у першому півріччі окружність голови збільшується в середньому на 1–3 см за місяць, у другому – на 0,5–1 см. За перший рік життя вона збільшується на 15–19 см і становить 44,5–46,5 см.

Щільність кісток черепа та їхніх країв, стан і розміри тім'ячок й черепних швів визначають пальпаторно. Зазвичай кістки черепа здорової доношеної дитини відразу після народження досить щільні, за винятком місць їхніх стиків – майбутніх метопічного, вінцевого, сагітального та лямбдоподібного швів. Метопічний шов між лобовими кістками до народження частково вже сформований, тому пальпаторно визначають тільки ту його частину, що прилягає до переднього тім'ячка, розташованого на стику метопічного шва із сагітальним та вінцевим. Інші шви пальпуються по всій довжині. На стику сагітального й лямбдоподібного швів розташоване мале тім'ячко. В місці сходження лобових кісток з тім'яними та скроневиими – два передніх бічних тім'ячка, а між тім'яними, скроневиими й потиличними – два задніх бічних. У ділянках, що прилягають до швів і тім'ячок, черепні кістки менш щільні. Бічні тім'ячка неправильної форми можуть бути закритими до народження або закриваються в період новонародженості. Мале заднє тім'ячко трикутної форми у 25 % дітей залишається відкритим протягом усього періоду новонародженості, але поступово зменшується. Велике тім'ячко має ромбоподібну форму. Виміри проводять між краями правих лобових і лівих тім'яних, лівих лобових і правих тім'яних кісток, які найбільше у нього виступають та визначають його межі. У новонародженого середні розміри великого тім'ячка становлять 2,5–3,2 см, але у зв'язку зі зменшенням родової конфігурації кісток черепа упродовж періоду новонародженості можливе незначне збільшення.

При пальпації тім'ячок треба визначати не тільки розміри, але й ступінь напруження сполучної тканини перетинки, що його покриває. Важливо щоб при цьому дитина була розслабленою, не плакала й не напружувалася. Визначати цей показник рекомендується у вертикальному положенні. Зазвичай як візуально, так і при пальпації тім'ячко плоске й злегка западає порівняно з поверхнею черепа. Випинання переднього тім'ячка, підвищений опір натисканню на нього

(що означає напруженість), а також відсутність пульсації свідчать про підвищення внутрішньочерепного тиску. Западання тім'ячка й надмірна податливість перетинки вказують на зневоднення організму дитини (ексикоз). Локальні випинання на голові новонародженого можуть бути зумовлені «родовою пухлиною», кефалогематомою (піднадкістковим крововиливом), мозковою грижею (менінгоцеле, менінгоенцефалоцеле). Завершуючи загальний огляд і пальпацію голови, треба визначити співвідношення величини мозкового і лицевого черепа. У новонародженого мозковий череп більше лицевого, а при гідроцефалії таке домінування виражене особливо різко. При мікроцефалії більшими є розміри лицевого черепа. Крім зазначених параметрів, необхідно відзначити черепно-лицеву асиметрію, що частіше є конституційною ознакою, але може бути спричинена й дизембріогенезом.

Очі. Очна симптоматика є одним із найважливіших індикаторів стану нервової системи, її ураження, наявності судом. Вивчення очей необхідно починати з дослідження склер, крововиливи у які можуть свідчити про гіпоксію або травмування під час пологів. У відповідь на світловий подразник дитина дужче стуляє повіки (якщо очі закриті) або мружить (якщо очі відкриті). На слухове подразнення новонароджений реагує закриванням очей (кохлеопальпебральний рефлекс) або звуженням зіниць (кохлеопупілярний рефлекс). Рухи очних яблук у новонародженого недостатньо скоординовані й поштовхоподібні, може виникати горизонтальний ністагм у спокої, а при повертанні дитини він є ознакою цілісності вестибулярного апарату. Постійний або тривалий (> 20 с) ністагм (горизонтальний, вертикальний, ротаторний) свідчить про подразнення вестибулярного апарату внаслідок гіпоксично-ішемічного ураження. Великоамплітудний горизонтальний ністагм може спостерігатися в дітей у стані коми, при вроджених аномаліях розвитку головного мозку, зниженні гостроти зору. Минуца збіжна косоокість може бути фізіологічною особливістю здорового новонародженого, але вимагає динамічного спостереження. Стійка збіжна косоокість зі зведенням одного очного яблука свідчить про ураження відповідного нерва, розбіжна косоокість – про ураження окорухового нерва й часто асоціюється зі птозом на боці ураження та розширенням зіниці.

Органомегалія. Збільшення розмірів внутрішніх органів може виявлятися як при спадкових порушеннях метаболізму, так і при синдромальній формі патології, асоційованій з неврологічними відхиленнями (наприклад, синдромом Прадера–Віллі). Гепатомегалія в період новонародженості може виникати при глікогенозах.

Стигми дизембріогенезу. Наявність п'яти і більше стигм дизембріогенезу є свідченням підвищеного ризику затримки психомоторного розвитку. Стійке поєднання малих аномалій розвитку є підґрунтям для діагностики синдромальної форми патології, асоційованої з неврологічними відхиленнями. Новонароджені з високим рівнем стигматизації підлягають поглибленому обстеженню із залученням фахівців-генетиків, застосуванням спеціалізованих методик лабораторної та інструментальної діагностики.

Оцінювання загально мозкової неврологічної симптоматики починають під час загального огляду новонародженого. Спостерігають за реагуванням на огляд лікарів, або комунікабельністю (це основний показник загальної активності), за вираженням невдоволення дискомфортом (дитина голодна, лежить у мокрих пелюшках, її навмисне розбудили тощо), швидкістю заспокоєння після усунення подразних чинників, а також за реакцією на позитивні стимули (коли дитину беруть на руки, погладжують, усміхаються їй, кажуть ласкаві слова).

Здорове немовля в перші тижні життя в основному спить, прокидаючись тільки для годування. Крик новонародженого після прокидання є одним з найважливіших показників його загальної активності та оцінюється за інтенсивністю і характером. Для здорової дитини характерний гучний, модульований, емоційний крик. Слабкий крик спостерігається як при неврологічних захворюваннях (таких як нейроінфекції, внутрішньочерепні крововиливи, церебральна ішемія), так і при соматичних (сепсис, пневмонія та ін.), що супроводжуються синдромом пригнічення ЦНС. Роздратований крик може бути при неврологічних порушеннях (церебральній ішемії I ст., внутрішньочерепних крововиливах), метаболічних розладах (гіпоглікемії, гіпокальціємії, гіпомагнезіємії та ін.), що супроводжуються підвищеною нервово-рефлекторною збудливістю або підвищенням внутрішньочерепного тиску. Монотонний крик спостерігається при вродженій гідроцефалії

та білірубіновій енцефалопатії. Носовий відтінок крику виникає при бульбарних і псевдобульбарних порушеннях, аномаліях будови носоглотки. До голосових реакцій новонародженого відносять також кашель, чхання, звуки при смоктанні, позіханні. Різні патологічні стани можуть призводити до утруднення цих примітивних голосових реакцій або навіть до неможливості їх вираження. У немовлят зі слабкою дихальною мускулатурою часто спостерігається хникання, кашльовий поштовх у них ослаблений або відсутній, погано виражений рефлекс чхання, відсутні гортанні звуки. Через слабкість артикуляційної та дихальної мускулатури крик дитини може бути коротким, слабким, високого тону, іноді настільки тихим, що тільки за мімічними реакціями можна зрозуміти, що дитина плаче. Також крик може бути пронизливим, нагадувати різні тваринні звуки (мукання, рохкання, бекання, кукурікання, нявчання). Все це не властиво здоровим новонародженим.

Що стосується емоцій, то до кінця періоду новонародженості в спокійної та нагодованої дитини в стані стеження у відповідь на посмішку та звернені до неї ласкаві слова, особливо при їх повторенні, може виникнути так звана «ротова увага», коли по круговому м'язу рота прокочується ледь помітна хвиля скорочень і губи злегка витягаються вперед – немовля неначе «слухає» губами. У дитини, якій виповнився місяць, на таке звернення дорослого може з'являтися посмішка. Буває, що позитивна емоційна реакція у вигляді ротової уваги й посмішки виникає вже на 2-му тижні життя. Чітко окреслених норм стосовно виразності емоційних реакцій і термінів їх появи немає, оскільки вони залежать від багатьох факторів: генотипних особливостей організму в цілому, типу вищої нервової діяльності, порогу її збудливості, індивідуальних біоритмів, фізіологічного стану організму (ситості, відчуття голоду, ступеня спорожнення кишечника) та ін. Тому одні новонароджені реагують криком на найменший неприємний подразник і позитивну емоційну реакцію в них легко викликати, а в інших виникнення цих реакцій утруднене. Якщо дитина не кричить тоді, коли у неї є порушення випорожнення кишечника, коли вона голодна, довго лежить мокра, а також не прокидається під час огляду, це можна розцінювати як виразну загальмованість та пригнічення (апатію). Такий стан у період новонародженості характерний для глибоко недоношених і незрілих дітей.

У надмірно збудливого новонародженого негативні емоції виникають під дією будь-якого подразника, навіть дуже слабкого. Така дитина мало спить, часто кричить без явної причини, її важко заспокоїти звичайним способом (погойдуванням, годуванням, триманням на руках та ін.). Також у цих дітей часто не вдається викликати позитивні емоції. Поєднання низького порога емоційних реакцій з перевагою негативних емоцій відрізняє підвищену збудливість як патологічний стан від фізіологічної збудливості. Щоб уникнути діагностичних помилок, все описане вище необхідно враховувати при огляді новонародженого.

Зміни рівня свідомості. Виділяють такі ступені пригнічення ЦНС: сомнолентність, оглушення, ступор, кома.

- *Сомнолентність* характеризується постійним перебуванням новонародженої дитини в стані сну. При огляді вона пробуджується, але відразу засинає, коли її залишають у спокої. Чим глибше сомнолентність, тим меншу кількість безумовних рефлексів вдається викликати у дитини. Спостерігається такий порядок пригнічення рефлексів (спадання за ступенем вираженості): пошуковий, рефлекс Моро, захисний, кроковий, рефлекс опори. Верхні й нижній хапальні рефлекси збережені, смоктальний ослаблений або відсутній.

- *При оглушенні* дитина реагує на тактильне подразнення гримасою, характерною для плачу; зіниці при цьому середньої величини; зіничні реакції, окулоцефалічний, хоботковий та корнеальний рефлекси збережені. Сухожилкові рефлекси збережені, симптом Бабинського чіткий. Викликається верхній хапальний рефлекс, але інші безумовні рефлекси, у т. ч. смоктальний, відсутні.

- *У ступорі* дитина реагує гримасою тільки на болюче подразнення, на яскраве світло заплющує очі. Зіниці при цьому середньої величини або звужені, викликаються рефлекси стовбурового рівня (зіничний, окулоцефалічний, корнеальний, хоботковий) та сухожилкові. Характерною є «поза жаби». Реакція на штрихове подразнення стопи – згинання нижньої кінцівки.

- *У стані коми* дитина не реагує на больове подразнення. Кома I ступеня характеризується збереженістю рефлексів стовбурового рівня, сухожилкових рефлексів, рефлексу Бабинського; можливе періодичне підвищення м'язового

тонусу з формуванням декортикаційної тонічної пози. Ознаки коми II ступеня – часткове пригнічення рефлексів стовбурового рівня, можливість децеребраційної тонічної пози. При комі III ступеня стовбурові рефлекси пригнічені повністю, зіниці розширені, пригнічені також сухожилкові рефлекси, верхній хапальний рефлекс та симптом Бабинського.

Судоми. Виявлення у дитини судомних нападів є показанням до ургентної терапії й поглибленого обстеження для уточнення етіології, а також маркером тяжкості церебрального ураження. Такий симптом треба детально описати (відповідно до класифікації за типами нападу), обов'язково вказавши його характер, тривалість, періодичність виникнення та реагування дитини на застосовану терапію.

Апноє інтерпретують з урахуванням ступеня гестаційної зрілості новонародженого. Відомо, що в доношених новонароджених напади апноє можуть мати судомну природу, тобто бути еквівалентами атипових судомних нападів.

Синдром внутрішньочерепної гіпертензії клінічно характеризують симптоми підвищеної збудливості, швидкий темп збільшення окружності голови та розмірів великого тім'ячка, його напруженість (випинання й відсутність пульсації), розходження черепних швів, роздратований крик, часті відстрочені зригування (більше ніж через 30–40 хв після годування), симптом Грефе, симптоми вегетативної дисфункції.

Менінгеальні симптоми. Діагностика менінгеального синдрому у новонароджених часто ускладнена через відсутність класичних менінгеальних симптомів, які поділяють на загально мозкові та оболонкові. До загально мозкових належать зміна рівня свідомості, головний біль (про нього можуть свідчити різкий, роздратований крик, больовий синдром при перкусії черепа), значні зригування, блювання, загальна гіперестезія, судоми. Оболонкові симптоми є клінічним проявом подразнення мозкових оболонок (у положенні з відкинутою головою), яке характеризується ригідністю потиличних м'язів, симптомом Керніга (до 3 міс вважається фізіологічним), симптомом Мейтуса (виявляють у дітей перших місяців життя, коли відсутні симптоми Керніга й Брудзинського), симптомом підвішування (Лессажа), внутрішньочерепною гіпертензією. Менінгіт характе-

ризується тріадою ознак: клінічна картина інфекційного токсикозу, загальномоозкові та оболонкові симптоми.

Оцінювання рухово-рефлекторної сфери у новонароджених різного гестаційного віку

Спонтанна рухова активність. Оцінювання спонтанної рухової активності певною мірою суб'єктивне і залежить від досвіду лікаря. Спонтанні рухи, які робить дитина, – це періодичне згинання, розгинання й перехрещування ніг, відштовхування від опори, згинання рук у ліктьових й променезап'ястковому суглобах зі стисканням кулачків. Визначають об'єм та симетричність спонтанної рухової активності. Хореоатетоїдний компонент у рухах, що є фізіологічним для новонароджених, свідчить про перевагу екстрапірамідної (стріарної) моторики та проявляється спонтанними рухами язика і пальців, їх розчепленням.

Тремор – це періодичні коливання кінцівок, підборіддя, язика навколо фіксованої осі з певною частотою та амплітудою. Спостерігається майже у половини новонароджених. Низькоамплітудний високочастотний тремор під час крику, в збудженому стані, а також на деяких стадіях сну є фізіологічним явищем.

М'язовий тонус. Найважливішою характеристикою рухової активності новонародженого є м'язовий тонус, рівень якого визначається за рухливістю суглобів. Характерною для здорового доношеного новонародженого є ембріональна поза як наслідок флексорного підвищення тону: руки зігнуті у всіх суглобах, притиснені до тулуба та грудної клітки, кисті стиснуті в кулачки, великі пальці кистей рук лежать під чотирма іншими, ноги зігнуті в суглобах і відведені в стегнах, у стопах переважає тильне згинання. Характеристики м'язового тону залежать від гестаційного віку дитини. Флексорний м'язовий тонус в нижніх кінцівках спостерігають у недоношених дітей, що народилися на 30-му тижні гестації й пізніше, у верхніх кінцівках – у новонароджених з терміном гестації 36 тиж і більше.

Пасивний м'язовий тонус оцінюють як нормальний за таких показників:

- при рухах голови в бік підборіддя торкається акроміального відростка;
- розгинання рук у ліктьових суглобах можливе до 180 °, згинання у променезап'ясткових суглобах – до 150 °, відведення зігнутих стегон – на 75 ° у кожен бік;

- при зігнутому під кутом 90° стегні ногу в колінному суглобі можна розігнути до 150° ;
- дорсальне згинання стоп становить 120° .

Проба на тракцію (підтягування новонародженого за зап'ястки) в нормі супроводжується незначним розгинанням ліктьових суглобів (1-а фаза), після чого знову підвищується тонус у флексорах і дитина підтягується до рук лікаря (2-а фаза).

М'язова дистонія характеризується мінливим тонусом в одній і тій самій групі м'язів.

Підвищення м'язового тонусу проявляється посиленням флексорної гіпертонії (у стані підвішування в дитини різко зігнуті руки й ноги, при тракції відсутня фаза розгинання), зазначені вище кутові показники істотно знижені. Може спостерігатися підвищення тонусу розгинальних м'язів, що проявляється зникненням ознак флексорної гіпертонії, а в стані підвішування обличчям вниз голова дитини закинута, руки розігнуті.

Найбільш вираженим проявом екстензорної гіпертонії є опістотонус: голова закинута, ноги розігнуті та зазвичай перехрещені. При ядерній жовтяниці характерною є поза дитини з витягнутими кінцівками й стиснутими в кулачки кистями рук.

Зниження м'язового тонусу може бути локальним і генералізованим. При останньому спостерігається «поза жаби» (кінцівки розігнуті у всіх суглобах, стегна відведені, ротовані назовні, живіт широкий і сплющений). Обсяг пасивних рухів збільшений, при підвішуванні обличчям вниз голова й кінцівки звисають, при тракції відсутня фаза згинання, голова закидається назад. Генералізована гіпотонія не є нозологічно специфічним симптомом, може спостерігатися при тяжкій соматичній патології, метаболічних порушеннях, ураженнях нервової системи різної етіології. Не треба також забувати про можливість спадкових нервово-м'язових захворювань із початком у неонатальний період (таких, наприклад, як спінальна аміотрофія Вердніга–Гофмана). Локальна гіпотонія може бути спричинена відповідними іннервації невральними (травматичною невропатією, плексопатією) або сегментарними (родовою спінальною травмою) порушеннями.

Сухожилкові рефлекс. Щоб оцінити рефлекторну діяльність, кожен рефлекс необхідно перевірити як мінімум тричі. При збереженні амплітуди у всіх трьох пробах або при незначному зниженні під час третьої перевірки рефлекс вважається нормальним. При низькій початковій амплітуді та її виявленні в усіх трьох пробах або прогресивному зниженні при повторному тестуванні, а також за необхідності повторної стимуляції для викликання рефлексу його рівень вважається зниженим. Нормальна амплітуда рефлексу при першому тестуванні й послідовне її зменшення або зникнення рефлексу свідчить про його виснаження. Висока амплітуда рефлексу або її зростання з кожним тестуванням є підтвердженням підвищення рефлексу.

Періостальні рефлекс (сухожилкові, глибокі) у новонародженого досить лабільні, тому їхня оцінка, не враховуючи інших показників, малоінформативна. Найрегулярніше викликаються колінні рефлекс. В обсяг мінімального неврологічного дослідження входить визначення ахіллових, біцепітальних і карпорадіальних рефлексів. *Симетричне зниження* або пригнічення періостальних рефлексів може спостерігатися при загальному зниженні активності ЦНС внаслідок соматичних і метаболічних захворювань, при церебральній гіпоксії або ішемії, спінальній травмі або спадкових нервово-м'язових захворюваннях. *Асиметричне зниження* або пригнічення рефлексів може свідчити про невральне або сегментарне спінальне ураження відповідно до зон іннервації. *Симетричне підвищення* (екзальтація) періостальних рефлексів спостерігається при деяких соматичних і метаболічних захворюваннях (наприклад, при гіпоглікемії, гіпокальціємії та ін.), при церебральній гіпоксії I ступеня або ішемії, внутрішньочерепних крововиливах і станах, що супроводжуються внутрішньочерепною гіпертензією. *Асиметричне підвищення* періостальних рефлексів трактується як осередкова неврологічна симптоматика, у поєднанні з іншими розладами (гіпокінезією, підвищенням м'язового тону, порушеннями краніальної іннервації) може свідчити про ймовірність ураження контрлатеральної півкулі або спадних пірамідних шляхів.

Цінність результатів тестування черевних і кремастерних рефлексів у неонатології не дуже велика через їхню мінливість.

Безумовні рефлекси новонароджених. До цієї групи відносять рефлекси орального та спінального автоматизму, надсегментарні позотонічні, мієлоенцефальні позотонічні, надсегментарні автоматизми та мезенцефальні встановлювальні рефлекси.

Рефлекси орального автоматизму

- *Долонно-ротувий (Бабкіна).* При натисненні на долоню дитина відкриває рот і згинає голову. Виникає з народження, згасає після 3 міс.

- *Хоботковий.* При постукуванні пальцем по губах виникає скорочення *m. orbicularis oris*, або губи витягуються «хоботком». Спостерігається з народження, згасає після 2–3 міс.

- *Пошуковий (Куссмауля).* Погладжування пальцем куточка рота (без доторкання до губ) викликає опускання цієї ділянки й повернення голови у бік подразника. Натиснення пальцем на середину нижньої губи призводить до відкривання рота, опускання нижньої щелепи, згинання голови. Викликається з народження, згасає після 3–4 міс.

- *Смоктальний.* У відповідь на подразнення порожнини рота виникають смоктальні рухи. Спостерігається з народження, згасає після 12 міс. Викликається **у новонароджених з 27–28-го тижня гестації**, зі збільшенням гестаційного віку стає **більше вираженим** і координується з ковтанням до 32–34-го тижня, коли новонародженого можна годувати перорально.

Рефлекси спінального автоматизму

- *Захисний.* Якщо новонародженого покласти на живіт, то він повертає голову вбік. Виникає з народження.

- *Опори й автоматичного ходіння.* Якщо дитину тримати так, щоб ніжки торкались опори, вона випрямляє тулуб і стоїть на напівзігнутих ногах на повній стопі, а при легкому нахиленні вперед робить крокові рухи. Викликається з 34-го тижня гестації, згасає до 2 міс.

- *Повзання (Бауера).* Якщо новонародженого покласти на живіт (голова – по середній лінії), то він робитиме плазуючі рухи. Якщо до підшовів ніг приставити долоню – відштовхуватиметься від неї ногами. Виникає з народження, згасає після 4 міс.

- *Хапальний (Робінзона)*. При натисненні на долоні дитина обхоплює пальці лікаря (хапальний рефлекс) і її можна підняти (рефлекс Робінзона). Виникає з народження, згасає після 3–4 міс. У новонароджених з терміном гестації 27–28 тиж натискання на долоні викликає слабку флексію пальців. Зі збільшенням гестаційного віку таке скорочення розповсюджується на м'язи передпліччя й плеча і з 37–38-го тижня укріплюється настільки, що дитина може піднімати плечі.

- *Хапальний рефлекс нижніх кінцівок (Бабинського)*. Натиснення великим пальцем на подушечку стопи викликає підошовне згинання пальців, штрихове подразнення підошви стопи викликає її тильне згинання і віялоподібне розставлення пальців. Формується до 26-го тижня гестації, надалі стає більше вираженим, виникає з народження, згасає після 3–4 міс.

- *Рефлекс Галанта*. При подразненні шкіри уздовж хребта немовля згинає спину, утворюється увігнута в бік подразника дуга, нога на відповідному боці зазвичай розгинається в тазостегновому й колінному суглобах. Виникає з народження, добре викликається з 5–6-го дня життя, згасає після 3–4 міс.

- *Рефлекс Переза*. Якщо, трохи натискаючи, проводити пальцями по остистих відростках хребців від куприка до шиї, дитина кричить, піднімає голову, розгинає тулуб, згинає верхні й нижні кінцівки. У зв'язку з болючістю його перевіряють в останню чергу. Виникає з народження, згасає у 3–4 міс.

- *Рефлекс Моро*. Викликається різними прийомами: ударом по поверхні, на якій лежить дитина, на відстані 15 см від її голівки; підніманням розігнутих ніг і таза; раптовим пасивним розгинанням нижніх кінцівок. Новонароджений відводить руки в сторони й розкриває кулачки (1-а фаза), через декілька секунд руки повертаються у вихідне положення (2-а фаза). Виникає з народження. На 25–27-му тижні гестації спостерігається тільки розкривання кисті, на 33–34-му розвивається приведення рук, до 40-го – відведення та приведення рук виражене однаково. Приведення рук у недоношеної дитини до 40-го тижня скоригованого віку проявляється менш виразно, ніж у доношеної.

Надсегментарні позотонічні (мієлоенцефальні) автоматизми

- *Асиметричний тонічний шийний*. При повороті голови новонародженого, який лежить на спині так, щоб нижня щелепа перебувала на рівні плеча,

відбувається розгинання кінцівок, до яких звернене обличчя, і згинання протилежних кінцівок. У недоношених (< 36 тиж гестації) виражений асиметричний шийний тонічний рефлекс викликається в період новонародженості як фізіологічний наслідок переваги тонуру розгинальних м'язів. Згасає після 4 міс.

- *Симетричний тонічний шийний.* При згинанні голови у дитини підвищується флексорний тонус рук та екстензорний тонус ніг. Виникає з народження, згасає після 2 міс.

- *Тонічний лабіринтовий.* У положенні на спині спостерігається максимальне підвищення тонуру в розгинальних групах м'язів, у положенні на животі – у згинальних групах м'язів. Виникає з народження, згасає після 2 міс.

Надсегментарні позотонічні (мезенцефальні установчі) рефлекси

- *Шийна реакція випрямлення.* Після активного або пасивного повернення голови відбувається ротація тулуба в ту саму сторону. Виникає з народження, згасає після 5–6 міс.

- *Тулубна реакція випрямлення.* При доторканні стоп дитини до опори випрямляється голова. Виникає з кінця 1-го місяця, згасає після 5–6 міс.

- *Рефлекс випрямлення тулуба.* Після повороту голови плечовий пояс і таз повертаються відносно осі тіла. Виражений до 6–8 міс, видозмінюється після 10–15 міс.

- *Рефлекс Ландау.* Якщо дитину тримати обличчям вниз, то вона піднімає голову й настає тонічна екстензія спини. Виникає в 4–5 міс.

Зниження долонно-ротового, верхнього хапального, а також рефлексу Робінзона можуть свідчити про ураження відповідних шийних сегментів спинного мозку. Це стосується й рефлексу Моро, однак його зниження може бути спричинене й стовбуровими ураженнями. Виразність рефлексу Моро є одним з основних критеріїв визначення загального функціонального стану новонародженого. Іншими важливими показниками є нижній підошовний рефлекс і рефлекс Бабинського, пригнічення яких можливе при тяжкому ураженні нервової системи. Кроковий рефлекс і рефлекс опори часто відсутні у дітей з великою масою тіла, рефлекс Галанта іноді з'являється після 5-го дня життя. Пожвавлення цієї групи рефлексів до кінця періоду новонародженості свідчить про псевдобульбарне ураження.

Вогнищеві симптоми

Парез, параліч – це відсутність або зниження м'язової сили кінцівки, в результаті чого активний рух неможливий або утруднений. При описуванні вказують на локалізацію ураження (моно-, ди-, тетрапарез), відмічають також центральний або периферійний його характер. Центральний (спастичний) парез характеризується м'язовою гіпертонією, підвищенням періостальних і сухожилкових рефлексів, відсутністю шкірних рефлексів, клонусами, патологічними рефlekсами, синкінезіями. Симптомами периферійного парезу є атонія, арефлексія, атрофія.

Вогнищеві симптоми, що стосуються черепних нервів

I пара (n. olfactorius). Для перевірки реагування новонародженого на запахи використовують пахучі речовини, що не подразнюють слизову оболонку (наприклад, м'ятні або валеріанові краплі). Природна реакція на їх піднесення до носа дитини – зморщування обличчя, змикання повік, крик, чхання. Можливе також підвищення частоти пульсу й дихання, посилення пульсації тім'ячка.

II пара (n. opticus). Зорову функцію у новонародженого досліджують за реагуванням на світловий подразник. Якщо піднести яскраву лампу до очей сплячої дитини, вона сильніше змикає повіки. Якщо очі відкриті – заплющує очі, а на різке яскраве світло реагує занепокоєнням, гучним криком. Іноді реакцією на яскравий світловий подразник є звуження зіниць, змикання повік й закидання голови (рефлекс Пайпера). Частіше таку поведінку можна спостерігати у недоношених новонароджених. Рефлекс виражений яскравіше, коли дитина перебуває у вертикальному положенні. Обов'язковим компонентом оцінювання функції зорового нерва є офтальмоскопія (огляд очного дна), яка передбачає визначення меж дисків зорових нервів, наявності ретинальних крововиливів, явищ хореоретиніту, гілоплазії дисків зорових нервів, окремих патогномонічних симптомів (таких, наприклад, як пляма у вигляді «вишневої кісточки»), а також порушення прозорості оптичних середовищ ока (наприклад, вроджена катаракта). До кінця періоду новонародженості, а в деяких дітей і раніше, проявляється здатність короткочасно затримувати погляд на яскравому предметі (переважно червоному або жовтому), іноді спостерігаються спроби

простежити очима за предметом, що рухається. Однак відсутність фіксації та простежування в період новонародженості не розглядається як патологія.

III пара (n. oculomotorius), IV (n. trochlearis) i VI (n. abducens). Функцію окорухових нервів у новонароджених оцінюють, спостерігаючи за рухами очних яблук, верхніх повік та реакції зіниць на світло. Рухи очних яблук у дитини на першому місяці життя зазвичай недостатньо скоординовані, поштовхоподібні. Однак, якщо дитина в цьому віці починає фіксувати погляд на предметі й стежити за ним, то рухи очних яблук, що залишаються поштовхоподібними, стають скоординованими. Разом з тим при фіксації погляду на об'єкті періодично може виникати збіжна косоокість. До кінця періоду новонародженості косоокість стає менш вираженою або зовсім зникає. Якщо в період новонародженості збіжна косоокість чітко виражена і є стійкою, це патологічний симптом. Диференціювати в цьому віці паралітичну й співдружню косоокість неможливо. Розбіжна косоокість будь-якого ступеня виразності завжди трактується як патологічна ознака ураження окорухового нерва. При оцінюванні величини очних щілин треба визначати їх симетричність. При двосторонньому птозі або напівптозі дитина не може повністю відкрити очі. Птоз, частіше однобічний, є одним із компонентів синдрому Клода Бернара й синдрому Горнера та Мьобіуса, а також ознакою аплазії ядра окорухового нерва та жувально-мигальної синкінезії. Двосторонній птоз може виникнути у дитини, народженої жінкою з міастенією.

Від однобічного птозу треба відрізнити асиметрію очних щілин, пов'язану з гемігіпоплазією обличчя й парезом лицевого нерва. При цьому вужчу порівняно з паретичною очну щілину на здоровій стороні можна помилково прийняти за ознаку птозу.

У всіх новонароджених у перші дні життя (пізніше у тих, які ще не фіксують погляд) спостерігається симптом лялькових очей, коли при пасивному повороті голови вбік очні яблука рухаються в протилежному напрямку. При вродженому парезі відвідних нервів цей симптом відсутній, а при однобічному ураженні може бути асиметричним.

Дослідження зіничних реакцій є дуже важливим, особливо у новонароджених з тяжким церебральним ураженням. Зіничний рефлекс на світло відсутній до 29-го тижня гестації, з'являється після 30-го тижня.

У нормі зіниці у новонародженого округлої форми, симетричні, 2–3 мм у діаметрі. Симетричне звуження зіниць (міоз) може спостерігатися при церебральній гіпоксії або ішемії II ступеня. Однобічний міоз у поєднанні з птозом та енофтальмом є ознакою ураження спинного мозку на рівні сьомого шийного сегмента на стороні звуження зіниці (синдром Бернара–Горнера). Симетричний мідріаз може розвиватися при церебральній гіпоксії або ішемії I ступеня. Однобічний мідріаз у поєднанні з птозом на стороні мідріазу, центральним парезом лицевого нерва й пірамідним геміпарезом на протилежній стороні може свідчити про ураження середнього мозку (ділянка основи ніжки мозку) і називається синдромом Вебера.

При спонтанних рухах очних яблук вниз, при швидкому переміщенні дитини (а іноді й у спокої) між верхньою повікою і райдужною оболонкою видно білу смугу склери – симптом Грефе. Він може виникати у здорових недоношених і незрілих дітей, у доношених дітей в перші дні життя, а також при гідроцефалії, внутрішньочерепній гіпертензії та білірубіновій енцефалопатії. Від нього треба відрізнити симптом «сонця, що заходить», при якому очні яблука різко відхилені вниз, так що частина райдужної оболонки, а в тяжких випадках й зіниця, ховається під нижньою повікою. Між райдужною оболонкою та верхньою повікою залишається біла смуга склери. При обох симптомах можна виявити парез погляду вгору. Непостійні й нерізко виражені ці симптоми можуть виникати в недоношених дітей і доношених новонароджених у перші дні життя.

V пара (n. trigeminus). Чутлива частина трійчастого нерва забезпечує чутливу іннервацію шкіри обличчя, очного яблука, слизових оболонок порожнини рота й $\frac{2}{3}$ тіла язика від його кінчика, твердої мозкової оболонки передньої і середньої черепних ямок. Рухова частина трійчастого нерва разом з лицевим і під'язичним нервами забезпечує захоплення соска і смоктання, тому цю функцію у новонароджених оцінюють у комплексі. Збереженість функції трійчастого нерва можна оцінити на підставі мандибулярного рефлексу (скорочення жувальних м'язів, що піднімають нижню щелепу, при постукуванні по вказівному пальцю, розміщеному у дитини під нижньою губою). Дослідження рогівкового рефлексу також дає змогу оцінити функцію трійчастого нерва.

Рефлекс зникає при ураженні чутливої частини цього нерва, а також лицевого нерва. При подразненні чутливої частини трійчастого нерва може виникати тонічна судома жувальних м'язів. Цей симптом виявляється також при менінгітах.

VII пара (n. facialis). Симетрія очних щілин і складок на обличчі, як у спокійному стані, так і під час крику свідчить про нормальну іннервацію мимічної мускулатури. У нормі спостерігається симетричне щільне змикання повік при подразненні кон'юнктиви, рогівки (кон'юнктивальний і корнеальний рефлекс), щільне захоплювання соска. Поєднання лагофтальму (неможливості повністю заплющити око) з феноменом Белла (під час крику та при заплющенні очні яблука зміщуються вгору, очна щілина залишається незімкненою, видно білкову оболонку очного яблука під райдужкою) з опусканням кутика рота і згладженістю носогубної складки, складок на чолі з того ж боку й перетягуванням кутика рота в протилежний бік свідчить про периферійне ураження лицевого нерва на стороні лагофтальму. У трохи старших дітей про рівень периферійного ураження лицевого нерва можна судити за наявністю або відсутністю сльозо- та слинотечі. У новонародженого вагомість цих симптомів відносна через незрілість зазначених функцій. Поріг смакового відчуття у новонародженого вищий, ніж у дитини старшого віку. Разом з тим, новонароджений здатен відрізнити гірке, солоне й кисле від солодкого. Якщо вдається визначити у дитини здатність розрізнити смак, то про ураження лицевого нерва над відходженням *chordae tympani* свідчить відсутність смакової чутливості у передніх $\frac{2}{3}$ частинах язика. Така симптоматика в поєднанні з контралатеральним пірамідним геміпарезом свідчить про ураження середнього мозку (синдром Мійяра–Гюблера–Жюбле). Поєднання ознак периферійного парезу лицевого нерва з порушенням смоктання, ковтання, атрофією м'язів язика, а також у ряді випадків з деформацією вушного хряща й недорозвиненням нижньої щелепи свідчить про вроджене (зазвичай аутосомно-домінантне) недорозвинення ядер лицевих нервів (синдром Мьобіуса).

VIII пара (n. vestibulocochlearis). Новонароджений, навіть недоношений, повинен чути. У відповідь на гучний дзвінок, голос, удар по металевому предмету або звук брязкальця дитина заплющує очі (кохлеопальпембральний рефлекс),

морщить чоло, робить гримасу плачу, починає частіше дихати, намагається повернути голову до джерела звуку. Якщо очі були заплющені, сильніше стуляє повіки. Іноді рухова реакція може бути більш генералізованою: дитина витягує ручки, широко розсуває пальці, відкриває рот, робить смоктальні рухи. Реакція на гучний звук може супроводжуватися посмикуванням очних яблук, звуженням, а потім розширенням зіниць (кохлеопупілярний рефлекс). Поріг слухового сприйняття може бути досить високим і підвищуватися при повторних дослідженнях, але кожному повторному дослідженню повинна передувати перерва – оцінювати результати будь-якого тестування в цей віковий період треба з обережністю. На 2-му тижні життя формується слухове зосередження – при сильному звуковому подразнику дитина перестає плакати і прислухається до звуку.

Для оцінювання функції вестибулярного апарату потрібні спеціальні умови тестування. Про нормальне його функціонування у новонародженого може свідчити збереженість обертального рефлексу. Якщо дитину покласти на крісло, що обертається, й крутити протягом 20 с зі швидкістю 1 оберт за 2 с (10 обертів за 20 с), можна спостерігати горизонтальний ністагм у бік, протилежний напрямку обертання. Наявність постобертального ністагму впродовж 20–25 с свідчить про нормальну активність обох лабіринтів. Більш тривалий ністагм – ознака їх подразнення. Відсутність ністагму або скорочення його тривалості буває при недорозвиненості або пригніченні функції вестибулярного апарату. Симптомами подразнення вестибулярного апарату є також спонтанний горизонтальний ністагм, що підсилюється при пасивних поворотах голови, і блювання. Подразнення вестибулярного апарату в період новонародженості спостерігається у дітей зі внутрішньоутробним ураженням мозку, внутрішньочерепними крововиливами та асфіксією в пологах. Пригнічення або відсутність реакції лабіринтів буває у глухих дітей. Однобічне ушкодження лабіринтів найчастіше зумовлюється інфекцією внутрішнього вуха.

IX–XII пара (n. glossopharyngeus, n. vagus, n. accessorius, n. hypoglossus). Бульбарні порушення у новонародженого (відсутність ковтання, крику й атрофія м'язів язика) можуть бути пов'язані з ураженням каудальної групи краніальних нервів (язикоглоткового, блюкаючого і під'язикового). Функції цієї групи нервів оцінюють за збереженістю актів смоктання, ковтання, дихання, за

особливостями голосових реакцій (носовий призвук крику), гіперсалівацією, фібриляціями, девіацією м'язів язика. Диференціювати бульбарний параліч від псевдобульбарного (ураження IX–XII пари черепних нервів) можна за станом піднебіння та глотковими рефлексами, зниження яких свідчить про периферійне (бульбарне) ураження, а підвищення – про ураження над'ядерних утворень (псевдобульбарний параліч). Відсутність смакової чутливості в ділянці кореня язика є симптомом ураження язикоглоткового нерва. Вроджене недорозвинення чутливих гілочок цих нервів або периферійних гангліїв призводить до повної відсутності відчуття смаку.

Спінальні порушення

У періоді новонародженості найважче визначати рівень моторних і сенсорних порушень. Для цього оцінюють поверхневу чутливість, у т. ч. больову, а також особливості періостальних рефлексів і безумовно-рефлекторної діяльності. Побічно про це можуть свідчити дизрафії, які також треба детально описати (відкриті, закриті, з ліквореєю або без неї, наявність менінгоцеле, мієломенінгоцеле, рівень ураження). Симптомами спінального ураження є порушення потовиділення, сечовипускання, зяання заднього проходу й розлад дефекації (у т. ч. відсутність самостійних випорожнень). Серед найпоширеніших виділяють такі симптоми й синдроми спінального ураження залежно від місця виникнення.

- *Краніоспінальний перехідно-спастичний тетрапарез*, вегетативно-вісцеральний синдром (аритмія дихання й серцевої діяльності, шлунково-кишкова дискінезія; порушення терморегуляції, дисфункція гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, шок).

- *Верхній шийний відділ (C₁–C₄)*. Порушення функції діафрагми: парадоксальні рухи епігастрії (втягування під час вдихання), високе стояння купола діафрагми при рентгенографії, спастичний тетрапарез.

- *Шийне потовщення (C₅–D₁)*. В'ялий парез однієї або обох рук, синдром Горнера, спастичний парез ніг.

- *Грудний відділ (D₁–D₁₂)*. Спастичний парез ніг.

- *Попереково-крижовий відділ (L₁–S₁)*. В'ялий парез ніг, порушення функцій тазових органів.

Оцінювання поверхневої чутливості

Контактні подразнення новонароджена дитина сприймає головним чином шкірою, яка найбільш чутлива до тактильних і температурних впливів, і слизовими оболонками. Тактильну чутливість досліджують за допомогою м'якого предмета (вати, пензлика), яким доторкаються до шкіри дитини. Нормальною реакцією є загальна й місцева рухова активність. Про збереженість тактильної чутливості у новонародженого свідчать насамперед безумовні рефлекси, що виникають при подразненні шкіри й слизових оболонок. Температурну чутливість можна перевіряти, прикладаючи до різних ділянок тіла пробірки з холодною і теплою водою. Відповідна реакція найбільш виражена, коли різниця між температурою подразника й температурою тіла становить 6–7 °С. Дитина краще відчуває охолоджену пробірку, ніж підігріту. У відповідь на слабкий подразник спостерігаються тільки слабкі скорочення м'язів обличчя та рухи ногами. На сильний подразник дитина реагує зморщуванням обличчя, генералізованою руховою реакцією та криком. Больову чутливість у новонароджених виявити не вдається, протягом раннього неонатального періоду вона виражена слабо порівняно зі старшими немовлятами, але помітно зростає протягом перших тижнів життя. У недоношених дітей реакція на больове подразнення виникає зазвичай після більш тривалого латентного періоду. Зниження або відсутність чутливості у новонароджених найчастіше спостерігають при мієлодисплазіях, травмі спинного мозку, його корінців і периферійних нервів. Гіперестезія характерна для дітей із підвищеним внутрішньочерепним тиском.

Функцію вегетативної нервової системи у новонародженого оцінюють за балансом впливу симпатичних і парасимпатичних структур за такими показниками, як стан зіниць, шкірних покривів, рівень АТ, частота серцебиття й дихання, ритм і самостійність дихання, перистальтика кишечника, слинна й бронхіальна секреція. *Симпатикотонія* характеризується мідріазом, артеріальною гіпертензією, тахікардією, тахіпноє, зниженням перистальтики кишечника, пригніченням слинної й бронхіальної секреції. Шкірні покриви бліді, переважає білий дермографізм. *Парасимпатикотонія* проявляється в міозі, артеріальній гіпотензії, брадикардії та брадипноє, аритмічному диханні з нападами апноє,

надмірній слинній та бронхіальній секретії, гіперемії шкірних покривів, червоному дермографізмі. У неонатологічній практиці часто відзначають нестійкість вегетативного тону (синдром вегетативної дистонії або вегетативно-вісцеральних дисфункцій), що проявляється у лабільності діаметра зіниць, частоті й ритмі серцебиття й дихання, мінливості бронхіальної та слинної секретії. Шкірні покриви набувають плямистого («мармурового») вигляду. Проявом вегетативної дисфункції є також синдром Арлекіна, коли при перевертанні новонародженого на бік нижня половина тулуба червоніє, а верхня блідне.

Висновок, зроблений на підставі такого огляду, повинен містити наступне:

- загальну оцінку тяжкості стану новонародженого за неврологічним статусом;
- перелік патологічних симптомів і синдромів, що зумовлюють тяжкість стану;
- можливу (при первинному огляді) етіологію й нозологічну форму патології нервової системи (за МКХ-10);
- оцінку рівня розвитку дитини і його відповідність біологічному та хронологічному віку;
- план обстеження й лікування.

Транзиторні фізіологічні зміни в неврологічному статусі виявляють майже у половини здорових дітей. Тому для правильного трактування того чи іншого відхилення в неврологічному статусі новонародженого (фізіологічного або патологічного) треба проводити динамічне спостереження порівняно з клінічним станом новонародженого в цілому, а в ряді випадків виникає потреба у застосуванні адекватних додаткових методів дослідження.

Перші лабораторні дослідження спрямовані проти гіпоглікемії та бактеріального менінгіту, адже ці захворювання небезпечні, але легко піддаються лікуванню, якщо їх своєчасно розпізнати. Таким чином, визначення рівня глюкози в крові та люмбальну пункцію слід проводити якомога швидше, коли це клінічно можливо. Крім того, слід взяти кров для визначення рівня Na^+ , K^+ , кальцію, фосфору та магнію. Інші візуалізаційні та лабораторні дослідження

повинні бути спрямовані на специфічні клінічні особливості. Фокальні напади повинні призводити до нейровізуалізації через частоту фокальних ішемічних церебральних уражень, і МРТ є кращою, оскільки багато фокальних уражень можуть не бути виявлені за допомогою УЗД черепа. Як зазначалося раніше, найчастішою етіологією судом у новонароджених є ГПЕ, внутрішньочерепні крововиливи та перинатальний артеріальний ішемічний інсульт. В одному дослідженні за участю 354 пацієнтів, яким проводили МРТ та УЗД, важливі ураження головного мозку часто діагностували лише ультразвуковим дослідженням. Крім того, приблизно в 40 % випадків МРТ допомогла поставити діагноз, окрім ультразвуку. Подібним чином у великому дослідженні когортного реєстру, проведеному Оксфордською мережею Вермонта, було підкреслено недоліки ультразвукового дослідження черепа та КТ порівняно з МРТ для клінічно значущих уражень глибокого ядерного пошкодження сірої речовини та вогнищового пошкодження кортикальної та білої речовини.

Попереджувальні ознаки вроджених порушень метаболізму як причини судом у новонароджених включають наступне:

- 1) судоми, що починаються в передпологовому періоді;
- 2) напади, резистентні до протисудомних препаратів;
- 3) прогресуюче погіршення клінічних і електроенцефалографічних аномалій;
- 4) показ ЕЕГ-пригнічення спалаху;
- 5) МРТ, що показує помітну атрофію головного мозку;
- 6) виявлення гіпоксично-ішемічної енцефалопатії без будь-якої очевидної гіпоксично-ішемічної події.

При проведенні лабораторних досліджень наявність низького рівня глюкози в спинномозковій рідині при нормальному рівні глюкози в крові свідчить про дефект транспортера глюкози. Підвищений рівень гліцину в спинномозковій рідині, незважаючи на нормальний вміст амінокислот у крові, свідчить про транзиторну або справжню некетотичну гіпергліцинемію, а наявність підвищеного лактату в лікворі повинна вказувати на мітохондріальний розлад.

У дітей спостерігається також несудомна активність, яку потрібно відрізнити від судом (*табл. 9*).

Несудомна активність у дітей

Вид несудомної активності	Коментарі
Тремтіння	<ul style="list-style-type: none"> • Тремор, що повторюється. • Припиняється внаслідок тактильної стимуляції, утримання або згинання тремтячої частини тіла. • Обличчя не задіяне. • Не пов'язані із окоруховою симптоматикою. • Може спостерігатися тремтіння однієї кінцівки або всіх. • Може мати патологічну причину. • Зазвичай відзначається в тих же умовах, що і неонатальні судоми, наприклад, синдром відміни, ГЕ, гіпокальціємія, гіпоглікемія. • Може клінічно диференціюватися від судом зникненням внаслідок фізичного стримання дитини і не поєднується із тахікардією або задишкою
Надлишкові здригання	<ul style="list-style-type: none"> • Надмірне здригання спостерігається внаслідок збудження, наприклад, слухового, тактильного і тонічного подразнення. • Може бути ознакою енцефалопатії. • Може спостерігатися при гіперексплексії*. Може бути зупинений згинанням голови (приведення чола до грудей)
Доброякісні неонатальні міоклонуси уві сні	<ul style="list-style-type: none"> • Доброякісні міоклонуси спостерігаються у новонароджених під час сну. • Втягується одна або більше кінцівок, частіше спостерігаються в руках. • Рухи кінцівок у повільному сні частіше спостерігаються відразу після засинання або при пробудженні. • Можуть бути досить вираженими – тремтіння у всьому тілі. Відразу припиняються при пробудженні дитини. • Можуть зустрічатися у швидкій послідовності. Можуть посилюватися при утриманні дитини
Тремор	<ul style="list-style-type: none"> • Мимовільні генералізовані рухи. • Ритмічні коливання навколо фіксованої осі
Клонуси	<ul style="list-style-type: none"> • Ритмічні рухи. • Ураження верхнього моторного нейрона. • Мимовільне скорочення і розслаблення м'язів навколо суглоба. • Можуть бути припинені зміною положення суглоба. • Можуть бути спровоковані швидкими рухами суглоба, наприклад, згинанням щиколотки уперед-назад

* Гіперексплексія – спадкове захворювання, виникає тільки у відповідь на провокацію (навіть незначними подразниками).

8.II. ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАМА ТА ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАФІЧНИЙ МОНІТОРИНГ

ЕЕГ надає важливу діагностичну та прогностичну інформацію. Крім того, все частіше безперервний ЕЕГ-моніторинг проводиться в закладах інтенсивної терапії новонароджених з кількох важливих причин. Дані ЕЕГ можуть допомогти визначити, чи корелюють клінічні події з електричними нападами, що вимагають протисудомних препаратів, або з неепілептичними подіями, при яких застосування протисудомних препаратів можна уникнути. Як обговорювалося раніше, деякі судоми мають легко ідентифіковані клінічні прояви (тобто клонічні або тонічні компоненти), тоді як прояви багатьох нападів більш тонкі (тобто оролінгвальні, очні або вегетативні). Тому клінічна діагностика судом може бути важкою та ненадійною. Як було описано раніше, порівняно із золотим стандартом електроенцефалографічних даних, лише приблизно в половині випадків спостерігачі правильно класифікують клінічні події як напади.

У результаті цих даних все більше уваги приділяється безперервному моніторингу ЕЕГ для допомоги в лікуванні судом у новонароджених. Багато відділень інтенсивної терапії новонароджених повідомляють про використання ЕЕГ-моніторингу зі звичайним ЕЕГ або аЕЕГ для виявлення та лікування НС. Крім того, рекомендації та консенсусні твердження виступають за ЕЕГ-моніторинг. Ця рекомендація включала необхідність підтвердження судом ЕЕГ у спеціалізованих умовах до терапії. У 2011 р. Американське товариство клінічної нейрофізіології випустило найбільш вичерпну настанову щодо безперервного моніторингу ЕЕГ у новонароджених. Настанова була створена для стандартизації догляду та визначення найкращих практик нейромоніторингу в популяції новонароджених, визнаючи, що не всі рекомендації будуть здійснені або застосовані між установами.

Рекомендації включали наступне:

- 1) розміщення електродів за допомогою системи International 10–20 з додатковими електрокардіограмою, дихальними, очними та електроміографічними електродами;

- 2) щонайменше година запису оцінюється для адекватної оцінки циклу через неспання та сон;

3) за новонародженими високого ризику спостерігати протягом принаймні 24 год для скринінгу протягом годин, а не коротшого запису ЕЕГ, оскільки у багатьох новонароджених не буде судом впродовж першої години запису, але спостерігатимуться електрографічні судоми протягом першого дня.

Точне окреслення епілептичних явищ на ЕЕГ у новонароджених потребує досвідчених електроенцефалографів, які мають підготовку щодо особливостей нормального розвитку ЕЕГ у новонароджених, і кваліфікованих ЕЕГ-технологів для застосування ЕЕГ.

Амплітудно-інтегрована ЕЕГ (аЕЕГ) широко використовується, особливо неонатологами, як метод визначення електрографічних нападів біля ліжка. Ця техніка використовує меншу кількість електродів порівняно зі звичайним записом ЕЕГ для створення одноканальної (2 електроди) або двоканальної (4 електроди) моніторингу ЕЕГ. Сигнал ЕЕГ модифікується та стискається за допомогою алгоритмів, які дещо відрізняються між виробниками, щоб створити кінцевий дисплей, який показує кілька годин даних аЕЕГ на одному екрані. Для електрографічних судом характерні дуги, спрямовані вгору (рис. 4).

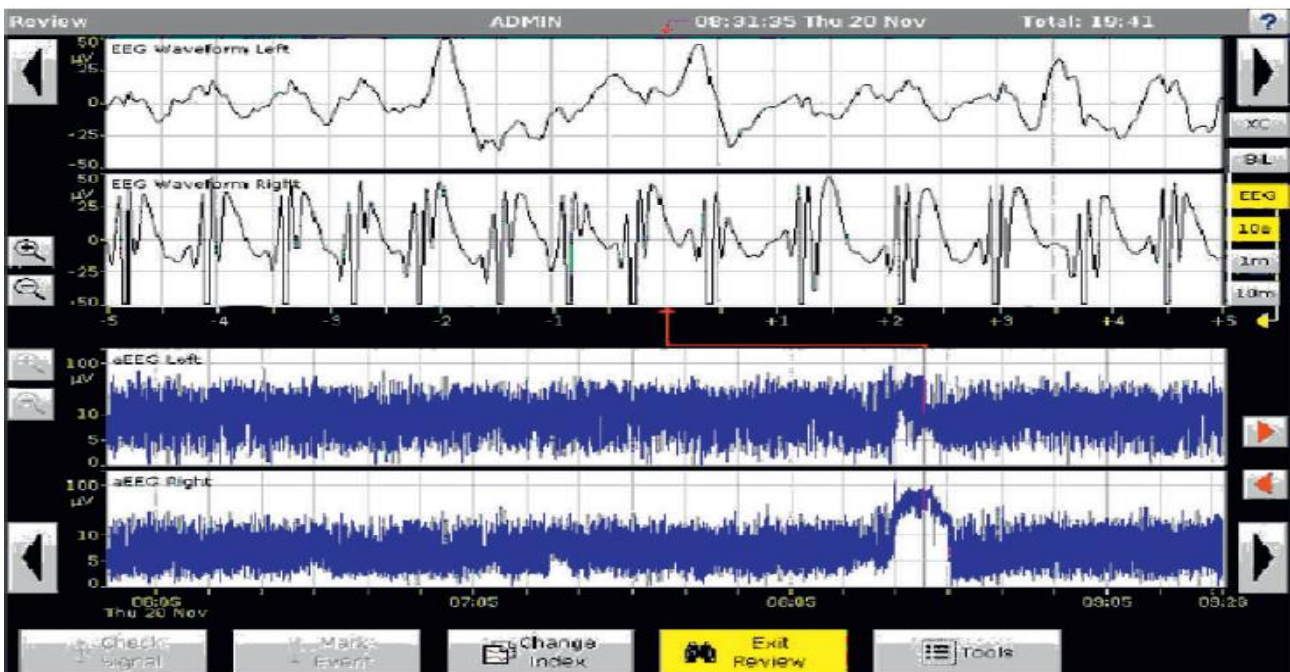


Рис. 4. аЕЕГ, що демонструє типову морфологію нападу з підвищенням базової лінії та спайковою хвильовою картиною, яку видно на необробленій ЕЕГ вище

У новонароджених із судомами моніторинг відбувається під час лікування судом і протягом додаткових 24 год після останнього електрографічного нападу. Відеозапис ЕЕГ був рекомендований для 24 аЕЕГ через відносну простоту

використання. Обмежений масив електродів можуть застосовувати ті, хто не має спеціальної підготовки (тобто не технологи ЕЕГ), а зображення на дисплеї може інтерпретуватися особами, які доглядають дитину біля ліжка, зазвичай без залучення електроенцефалографів або неврологів. Завдяки цим перевагам і ресурсомісткості звичайного ЕЕГ-моніторингу аЕЕГ широко використовується у відділеннях ІТН для ідентифікації та лікування судом.

Визначено деякі *проблеми з ЕЕГ*. Наприклад, неонатологи можуть бути не компетентними в інтерпретації енцефалограми. Крім того, аЕЕГ може недооцінити справжню частоту електрографічних нападів. У систематичному огляді 10 досліджень аЕЕГ у новонароджених для діагностики судом, коли цей метод використовувався з наявною необробленою ЕЕГ, середня чутливість становила 76 % (діапазон 71–85 %), а медіана специфічності становила 85 % (діапазон 39–96 %). Коли аЕЕГ використовувався без необробленої ЕЕГ, результати були гіршими: медіана чутливості становила 39 % (діапазон 25–80 %), а медіана специфічності – 95 % (діапазон 50–100 %). Крім того, судоми з низькою амплітудою, короткою тривалістю або ті, що виникали далеко від місць запису аЕЕГ, мали меншу ймовірність виявлення. У рекомендаціях Американського товариства клінічної нейрофізіології щодо моніторингу ЕЕГ у новонароджених зазначено, що ЕЕГ може бути «корисним початковим додатковим інструментом» до моніторингу ЕЕГ, який залишається золотим стандартом. Незважаючи на обмеження аЕЕГ, деякі дослідження підтвердили, що порівняно з використанням лише клінічних ознак аЕЕГ може допомогти у розпізнаванні та лікуванні нападів. Крім того, точніша діагностика судом і подальше лікування можуть зменшити ризик та тривалість нападів у новонароджених.

Диференційна діагностика НС включає структурні, метаболічні та генетичні причини. Аспекти обстеження дитини при підозрі на НС надані у *табл. 10*.

Таблиця 10.

Обстеження дитини при підозрі на неонатальні судоми

Аспекти	Коментарі
Клінічні прояви	<ul style="list-style-type: none"> • Менш точні, ніж ЕЕГ. • Не ідентифікує субклінічні або неконвульсивні судоми
Анамнез	<ul style="list-style-type: none"> • Включає материнський анамнез: • попередні мимовільні аборти;

Аспекти	Коментарі
	<ul style="list-style-type: none"> • діабет під час вагітності (ризик гіпоглікемії новонародженого); • інфекції, в т.ч. ліковані під час вагітності (зокрема захворювання, що передаються статевим шляхом) особливо HSV, сифіліс, CMV і токсоплазмоз; • відвідування матір'ю країн високого ризику щодо зараження вірусом Zika, який може викликати вроджені вади ЦНС, зокрема мікроцефалію; • використання вагітною тератогенних препаратів; • порушення реологічних властивостей крові; • прееклампсія; • гикавка або тріпотіння плода внутрішньоматково як сигнал активних судом, частіше спостерігається при порушенні обміну речовин у плода. • Обтяжений епілепсією сімейний анамнез, особливо у матері в грудному віці або у інших членів сім'ї (кровна спорідненість). • Перинатальний анамнез, зокрема тип народження і необхідність у реанімаційних заходах при народженні: <ul style="list-style-type: none"> • патологічні стани плоду; • пологова травма; • перинатальна асфіксія
Обстеження	<ul style="list-style-type: none"> • Загальний огляд: <ul style="list-style-type: none"> • вроджені аномалії; • обвід голівки, оскільки мікроцефалія може бути одним з основних показників вад розвитку; • родимі плями; • соматичні розлади; • наявність дисморфії обличчя. • Патологічна неврологічна симптоматика. • Симптоми сепсису
Спостереження	<ul style="list-style-type: none"> • Моніторування показників життєво важливих функцій, зокрема ЧСС, ЧД, SpO₂, температури тіла, кольору шкіри, АТ (наприклад, якщо застосовувався фенітоїн). • Спостереження за активністю судом: <ul style="list-style-type: none"> • дата, час та тривалість будь-якого епізоду судом, чи є напади стереотипними з однаковим початком та закінченням; • вид судом (тонічні, клонічні, міоклонічні, фокальні, мультифокальні, судомні еквіваленти); • патологічні рухи очей; • прогресування судом; • зміни з боку вегетативної НС, наприклад, задишка, гіпотензія, артеріальна гіпертензія; • будь-які реакції судом на подразники, наприклад, обробка, шум, біль;

Аспекти	Коментарі
	<ul style="list-style-type: none"> • чи може активність судом бути змінена подразниками або сповиванням; • наявність кореляції з ЕЕГ (при можливості паралельного контролю на місці або відеоспостереженні); • Наявність судом як реакції на лікарські препарати

Лабораторні та інструментальні дослідження залежать від конкретного клінічного випадку, що включає імовірну причину судом. Важливо розглянути анамнез матері та дитини, зокрема клініку і вид судом, а також реакцію на терапію. Початкові дослідження, стратифіковані відповідно до можливої причини НС, наведені у *табл. 11*.

Таблиця 11

Початкові дослідження

Матеріал для дослідження	Необхідні дослідження
Кров	<ul style="list-style-type: none"> • Рівень глюкози крові. • Сечовина, електроліти: натрій, кальцій, магній. • Загальний клінічний аналіз крові. • Бактеріологічне дослідження крові
Ліквор	<ul style="list-style-type: none"> • Мікроскопія та бактеріальна культура. • ПЛР (бактеріальний та вірусний). • Глюкоза. • Білок. • Еритроцити, лейкоцити. • Колір
Сеча	<ul style="list-style-type: none"> • Мікроскопія та бактеріальна культура
Візуалізація	<ul style="list-style-type: none"> • УЗД для діагностики внутрішньошлуночкового та/або паренхіматозного крововиливу. • Магнітно-резонансна томографія. Переваги порівняно з комп'ютерною томографією або УЗД: • більша чутливість у ідентифікації вад розвитку головного мозку (в т. ч. дисгенезії, лізенцефалії, шизенцефалії), внутрішньочерепних крововиливів та ішемічних уражень; • не допомагає діагностувати судоми, але може бути корисним засобом при діагностиці внутрішньочерепних уражень як причин судом; • використовується при не ідентифікованій етіології та судомах, стійких до звичайної протисудомної терапії; • вибір часу залежить від передбачуваної причини судом, наприклад, якомога швидше при підозрі на вади розвитку мозку або важкий внутрішньочерепний крововилив; • можна застосовувати на 4–8-му дні життя для дитини з ГІЕ

Подальші дослідження залежать від клінічних симптомів у дитини та/або думки експерта (табл. 12).

Таблиця 12

Подальші дослідження

Матеріал для дослідження	Дослідження
Кров	<ul style="list-style-type: none"> • Лактат. • Аміак. • Визначення функції печінки. • Коагулограма. • Метаболічний скринінг: <ul style="list-style-type: none"> • ацетилкарнітин; • біотин; • мідь, церулоплазмін та аналіз волосся; • амінокислоти
Ліквор	<ul style="list-style-type: none"> • Амінокислоти. • Нейромедіатори. • Вірус герпесу, ентеровіруси. • Лактат, піруват та амінокислоти. • Глюкоза
Сеча	<ul style="list-style-type: none"> • Органічні кислоти. • Метаболічний стан, що включає кетони, амінокислоти. • Альфа-аміноадипіновий напівальдегід. • Цитомегаловірус
Інші	<ul style="list-style-type: none"> • Скринінг на вроджені інфекції: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Toxoplasmosis</i>; • <i>Rubella</i>; • <i>CMV</i>; • <i>HSV</i>; • <i>Syphilis</i>; • <i>Enterovirus</i>; • <i>Varicella zoster</i>; • <i>Parvirus B19</i>. • Генетичні тести
Нейрофізіологічні дослідження	<ul style="list-style-type: none"> • Безперервна ЕЕГ (за наявності). • Контрольна ЕЕГ (за наявності): <ul style="list-style-type: none"> • діагностична та прогностична роль; • підтвердження клініки й активності нападу (30-хвилинна ЕЕГ, виконана поза нападом судом, може дати хибнонегативний результат). • Звичайна, продовжена, безперервна відео-ЕЕГ реєстрація: <ul style="list-style-type: none"> • золотий стандарт для діагностики неонатальних судом; • рекомендується для новонароджених із високим ризиком судом і/або пароксизмальними подіями.

Матеріал для дослідження	Дослідження
	<ul style="list-style-type: none"> • Амплітудна ЕЕГ (аЕЕГ): <ul style="list-style-type: none"> • зручний інструмент для дослідження біля ліжка хворого з чотирма електродами; • більш низька чутливість і специфічність порівняно з аЕЕГ; • більш низька чутливість для коротких, генералізованих судом (використовується для моніторингу мозкової активності). • Ідентифікація більш тривалих судом і епілептичного статусу

Принципи ведення новонародженого з симптоматичним нападом судом

- Швидка і точна клінічна ідентифікація судом, по можливості ЕЕГ.
- ЕЕГ рідко проводиться під час першого клінічного прояву судом.
- Запобігання гіпердіагностиці судом.
- Титрування лікарських препаратів, щоб купірувати ЕЕГ-прояви судом.
- Раннє припинення медикаментозного лікування одноразових нападів судом.
- Профілактика ускладнень шляхом підтримки основних показників: температури тіла, глюкози крові, рівня оксигенації, вентиляції та артеріального тиску.

Початкове обстеження і ведення новонароджених, а також подальше ведення дітей з НС надані у *табл. 13 та 14*.

Таблиця 13

Початкове обстеження і ведення новонароджених з неонатальними судомами

Заходи	Коментарі
Реанімаційні заходи	<ul style="list-style-type: none"> • Очистити дихальні шляхи, відновити ефективну вентиляцію і перфузію. • Мінімізувати постнатальну гіпоксемію і гіпер- або гіпокапнію. • Контролювати у новонароджених сатурацію крові, АТ, показники життєво важливих функцій. • Ініціювати протисудомну терапію. • Забезпечити венозний доступ
Обстеження і контроль	<ul style="list-style-type: none"> • Ретельно вивчити анамнез і обстеження дитини: <ul style="list-style-type: none"> • обстеження дитини при підозрі на НС; • початкове обстеження. • Розглянути можливість переведення дитини до закладу III рівня
Лікування основного захворювання	<ul style="list-style-type: none"> • Біохімічні причини, наприклад, гіпоглікемія [протокол купірування гіпоглікемії у новонародженого]. • При підозрі на нейроінфекцію – емпірична антибіотикотерапія (АБТ). • Початкова АБТ:

Заходи	Коментарі
	<ul style="list-style-type: none"> • бензилпеніцилін внутрішньовенно і гентаміцин внутрішньовенно або • амоксицилін/ампіцилін внутрішньовенно і гентаміцин внутрішньовенно і якщо підозрюється бактеріальний менінгіт, починають цефотаксим внутрішньовенно. • До отримання результату ПЛР почніть ацикловір внутрішньовенно. • Інші причини, наприклад, ГПЕ – лікування відповідно до протоколу. • За відсутності гіпоглікемії починають протисудомну терапію. • Провести корекцію інших біохімічних розладів: <ul style="list-style-type: none"> • гіпокальціємія 8–10 % розчином глюконату кальцію внутрішньовенно 2 мл/кг протягом 10–30 хв паралельно з кардіотонічним засобом; • гіпомагnezіємія 8–25 % магнію сульфатом шляхом глибоких внутрішньом'язових ін'єкцій 100 мг/кг • При синдромі відміни (відповідний протокол)

Таблиця 14

Подальше ведення дітей з неонатальними судомами

ЕЕГ	<ul style="list-style-type: none"> • Проведіть ЕЕГ, оптимально з відеозаписом. • Одноразове клінічне спостереження може виявити: <ul style="list-style-type: none"> • очевидний активний напад судом з кореляцією ЕЕГ; • клінічні напади, що не ідентифікуються на ЕЕГ; • ЕЕГ-прояви судом за відсутності явних клінічних проявів
Моделювання ведення	<ul style="list-style-type: none"> • Інформувати членів сім'ї про виявлену проблему. • Встановити тісний контакт з батьками дитини: інформувати їх, коли потрібно. • Обговорити план ведення новонародженого і прогноз. • Відобразити обговорення в медичній карті. • Залучити соціального працівника (сімейного психолога) для підтримки батьків і родини: <ul style="list-style-type: none"> • залежно від причини судом, тривалість нападів може мати значний вплив на розвиток і якість життя дитини
Спілкування з батьками	<ul style="list-style-type: none"> • Обговорити з батьками стан дитини і можливість лікування. Планувати зміни у лікуванні
Консультації	<ul style="list-style-type: none"> • Розгляньте переведення дитини до закладу ІІІ рівня. • Застосовуйте телемедичні технології
Документація	<ul style="list-style-type: none"> • Документувати будь-який епізод незвичайного або стереотипного руху та судомних еквівалентів. • За наявності відеозапису патологічних рухів зіставити їх із записом серцево-легеневого монітора
Медикаментозна лікування	<p>Описано у розділі «Медикаментозна терапія»</p>

9. МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ

Вибір для лікування вимагає точної ідентифікації немовляти з епілептичними нападами. Як зазначалося раніше, для точного розпізнавання новонародженого немовляти з судомами потрібен постійний електрофізіологічний моніторинг за допомогою звичайної відео-ЕЕГ або аЕЕГ. Чому немовля з судомами взагалі потрібно лікувати протисудомними препаратами? Відповідь стосується потенційного несприятливого впливу судом на вентиляційну функцію, кровообіг, церебральний метаболізм і подальший розвиток мозку. Однак новіші звіти, які характеризуються кількісним визначенням електрографічних судом і багатофакторним аналізом з поправкою на тяжкість ураження головного мозку, припускають, що судоми можуть посилювати його ушкодження, особливо у новонароджених з гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку.

Хоча це не було однозначно встановлено, баланс інформації вказує на те, що повторні напади слід зупинити, оскільки вони можуть спричинити вторинне пошкодження мозку та менш сприятливі нейроповедінкові наслідки у новонароджених. Незважаючи на те, що досі не встановлено, якою мірою судоми погіршують наслідки та в яких пацієнтів, чи справді лікування покращує результати та які препарати є оптимальними для лікування нападів, переважна більшість клініцистів лікує новонароджених з НС.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ щодо судом у новонароджених, рекомендують лікування всіх клінічних та електрографічних судом. У той час як фармакологічні можливості для лікування НС збільшилися, існують обмеження щодо оптимальної фармакологічної стратегії лікування. Судоми є поширеними у новонароджених, але існує значна варіабельність лікування. Робоча група з питань новонароджених Міжнародної ліги проти епілепсії (ILAE) розробила рекомендації щодо лікування протисудомними препаратами (ASM) у новонароджених відповідно до стандартів ILAE «Лікування судом у новонароджених: рекомендації та рекомендації, засновані на консенсусі», що опубліковано 01.09.2023 р. (<https://doi.org/10.1111/epi.17745>). Було сформульовано шість пріоритетних питань, проведено систематичний огляд літератури та мета-аналіз, а результати було повідомлено відповідно до стандартів PRISMA (бажані звітні елементи для систематичних оглядів і мета-аналізів) 2020.

Зміщення оцінювали за допомогою Кокранівського інструменту та ризику зміщення в нерандомізованих дослідженнях втручань (ROBINS-I), а якість доказів оцінювали за допомогою класифікації рекомендацій, оцінки та розвитку (GRADE). Якщо доказів було недостатньо, тоді запитували експертну думку за допомогою методології консенсусу Delphi. Сила рекомендацій була визначена відповідно до інструменту розробки настанов з клінічної практики ILAE.

Було запропоновано шість основних рекомендацій:

1) фенобарбітал має бути препаратом першої лінії АСМ (рекомендації, засновані на доказах) незалежно від етіології, якщо каналопатія не є ймовірною причиною судом (наприклад, через сімейний анамнез), у такому випадку слід використовувати фенітоїн або карбамазепін;

2) серед новонароджених із судомами, які не відповідають на АСМ першого ряду, фенітоїн, леветирацетам, мідазолам або лідокаїн можна використовувати АСМ другого ряду; у новонароджених із серцевими розладами леветирацетам може бути кращим АСМ другого ряду;

3) після припинення гострих спровокованих нападів без ознак епілепсії у новонароджених слід припинити використання АСМ перед випискою додому, незалежно від результатів МРТ або електроенцефалографії;

4) терапевтична гіпотермія може зменшити тягар нападів у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією;

5) лікування судом у новонароджених (зокрема, діагностованих лише за допомогою електрографії) для досягнення меншого тягара судом може бути пов'язане з покращанням результату;

б) можна спробувати випробувати піридоксин у новонароджених із клінічними проявами вітамін В6-залежної епілепсії та судом, які не реагують на АСМ другого ряду.

Додаткові міркування включають стандартизований шлях лікування судом у кожному відділенні для новонароджених та інформування батьків/опікунів про діагноз і варіанти початкового лікування.

Крім того, рекомендації включають вибір препарату першої та другої лінії, тривалість лікування, вплив терапевтичної гіпотермії на судоми та використання піридоксину. У кожному клінічному випадку слід розглянути

потенційну ефективність і ризику застосування препарату, зокрема потенційну токсичність, побічні ефекти і очікувану швидкість реакції. Фенобарбітал рекомендують використовувати як лікарський засіб першої лінії, але немає доказової бази для його застосування в якості другої лінії. Принципи медикаментозної терапії НС наведені у *табл. 15*.

Таблиця 15

Принципи медикаментозної терапії неонатальних судом

Принципи	Коментарі
Контекст	<ul style="list-style-type: none"> • Недостатньо даних великих рандомізованих досліджень щодо визначення співвідношення користі/шкоди від застосування антиконвульсантів для лікування НС. • Експериментальні дані говорять про те, що використовувані протисудомні засоби можуть володіти нейротоксичністю і викликати нейронний апоптоз. • Протисудомні засоби, можливо, не зупиняють ЕЕГ-прояви судом, навіть якщо вони ефективні відносно клінічних проявів (електроенцефало-клінічне співставлення). • Гіпотермія і фаза зігрівання при ГІЕ можуть змінити фармакокінетику протисудомних препаратів
Рекомендації експертів	<ul style="list-style-type: none"> • Застосовуйте відповідну навантажувальну дозу ліків відповідно до рекомендацій. • Лікування вимагають і клінічні, і субклінічні судоми, тому що вони мають подібну патофізіологію. • Фенобарбітал – рекомендований препарат першої лінії для лікування НС
Принципи	<ul style="list-style-type: none"> • Лікування основного захворювання важливо для запобігання клінічному погіршенню, подальшому пошкодженню головного мозку і наступному погіршенню психомоторного розвитку. • Почніть лікування, коли: <ul style="list-style-type: none"> • клінічно очевидний напад триває більше 3 хв; • спостерігається більш ніж два короткі напади; • є ЕЕГ-підтвердження судом. • Починайте протисудомну терапію: <ul style="list-style-type: none"> • внутрішньовенно, щоб досягти швидкого початку дії і передбачуваного рівня препарату в крові; • щоб досягти рівня препарату в сироватці крові у терапевтичному діапазоні; • інший протисудомний препарат вводять після застосування першого в максимальному дозуванні
Спостереження і продовження лікування	<ul style="list-style-type: none"> • Оптимальна тривалість лікування антиконвульсантами невідома. • Обговоріть з дитячим невропатологом доцільність введення препаратів другої лінії.

Принципи	Коментарі
	<ul style="list-style-type: none"> • На тривалість лікування впливає наступне: <ul style="list-style-type: none"> • неврологічний статус дитини; • дані ЕЕГ; • етіологія судом. • Антиконвульсанти можна скасувати за відсутності судом протягом 72 год клінічно і при нормальному неврологічному статусі. • У випадку генетичних відхилень і порушень обміну речовин лікування зазвичай довічне. • Лікування необхідно продовжувати, якщо відома причина судом (наприклад, структурні вади розвитку мозку і синдрому епілепсії)

Адекватність лікування. Рішення про початок терапії судом і оцінка адекватності лікування залежать від точної ідентифікації нападів. Метою терапії є усунення активності електричних нападів, виходячи з того факту, що багато нападів у новонародженого клінічно безшумні. Крім того, введення протисудомних препаратів часто призводить до електромеханічного роз'єднання/дисоціації, при якому спостерігається припинення клінічних нападів, незважаючи на збереження нападів лише на ЕЕГ. Враховуючи ці труднощі в ідентифікації нападів, клініцисти повинні покладатися на ЕЕГ-моніторинг як єдиний засіб для точного визначення адекватності протисудомної терапії. Таким чином, важливість електрофізіологічного моніторингу для точного визначення наявності судомної активності є важливим для визначення успіху протисудомної терапії. У міру прогресування лікування мета повного усунення електричних нападів може бути скоригована залежно від індивідуальних обставин.

Хоча метою терапії зазвичай є повне або майже повне усунення електрографічних нападів, у деяких новонароджених необхідні дози протисудомних препаратів призводять до потенційно небезпечних порушень серцевої функції, артеріального тиску та вентиляції. Наприклад, оскільки новонароджений із серцево-судинною нестабільністю може не переносити кілька протисудомних препаратів, мета може розвиватися в напрямку максимального зменшення навантаження на судоми без погіршення серцево-судинної функції. Подібним чином, якщо встановлено діагноз вади розвитку головного мозку або іншої неонатальної епілептичної енцефалопатії, метою може бути максимальне

зменшення нападів за допомогою протисудомної терапії, яка зберігає прийнятну пильність для тривалого застосування.

Звичайна послідовність терапії. Слід негайно лікувати немовля, у якого повторюються напади. Хоча існує багато прогалин у знаннях щодо лікування судом у новонароджених, системний підхід до лікування є цінним. Перш ніж переглядати окремі аспекти послідовності терапії, важливо підкреслити, що перед призначенням будь-якої протисудомної терапії лікар повинен оцінити та контролювати вентиляцію та перфузію. Крім того, оскільки введення певних протисудомних препаратів може погіршити вентиляцію, необхідне обладнання для підтримки вентиляції повинно бути негайно доступним, припускаючи, що потреба в інтубації є високою ймовірністю. Якщо присутня гіпоглікемія та у немовляти є судоми, тоді проводять корекцію.

Протисудомні препарати

Фенобарбітал. Початковим протисудомним препаратом найчастіше є фенобарбітал, який вводять внутрішньовенно в навантажувальній дозі 20 мг/кг зазвичай протягом 10–15 хв (*табл. 16*). За цих обставин важливий ретельний контроль за дихальним зусиллям. Це дозування необхідне для досягнення рівня в крові приблизно 20 мкг/мл, що забезпечує чітко вимірний протисудомний ефект у новонародженого. Маса тіла або гестаційний вік, здається, суттєво не впливають на взаємозв'язок доза-рівень у крові, хоча для немовлят у гестаційному віці менше 30 тиж може знадобитися трохи менша доза для досягнення того самого рівня в крові. Якщо початкова доза 20 мг/кг фенобарбіталу неефективна, багато клініцистів призначають додаткові дози 5–10 мг/кг кожна, доки судоми не припиняться, не буде введено загальну дозу 40 мг/кг або у пацієнта не розвиватимуться побічні ефекти, що обмежують дозу. Метою є досягнення концентрації фенобарбіталу в крові приблизно 40 мкг/мл.

Навіть при сприятливій початковій відповіді на протисудомні препарати необхідне ретельне спостереження, оскільки може знадобитися додаткове лікування. Крім того, високі рівні істотно заспокоюють новонародженого протягом декількох днів, тим самим погіршуючи неврологічний аналіз і можуть призвести до токсичного впливу на серцево-судинну систему.

Застосування фенобарбіталу

Дози та призначення	<p>Терапія першої лінії. Офіційні розчини 65 мг/мл, 100 мг/мл, 130 мг/мл розвести 0,9 % розчином натрію хлориду до концентрації 10 мг/мл або 1:10 водою для ін'єкцій.</p> <p><u>Навантажувальна доза:</u> 20 мг/кг на добу внутрішньовенно за 20–30 хв, але не швидше, ніж 1 мг/кг за хвилину.</p> <p>При стійких судомах застосовують додаткові дози 5–10 мг/кг внутрішньовенно до загальної дози 40 мг/кг на добу (включаючи навантажувальну дозу) або одну додаткову дозу 20 мг/кг внутрішньовенно.</p> <p>Новонародженим з дуже низькою масою при народженні (менше ніж 1500,0) навантажувальна доза менше – 15 мг/кг внутрішньовенно</p> <p><u>Підтримуюча доза</u> призначається, якщо судоми тривають: 3–4 мг/кг/на добу внутрішньовенно через 12–24 год після навантажувальної дози.</p> <p>Недоношеним новонародженим (з масою менше 1500,0): підтримуюча доза 3 мг/кг/на добу і менше через 24 год</p>
Коментарі	<p>Судоми контролюються у 43–85 % новонароджених немовлят. Часто виникає потреба у призначенні лікарського препарату другої лінії.</p> <p>Застосування фенобарбіталу може бути припинено за наявності ефекту від препарату другої лінії.</p> <p>Концентрація фенобарбіталу для титрування становить 15–40 мг/мл.</p> <p>Кумуляція препарату спостерігається протягом перших двох тижнів життя.</p> <p>Внутрішньовенне застосування препарату може викликати флебіт.</p> <p>Період напіввиведення становить 40–200 год залежно від тривалості терапії.</p> <p>Побічні ефекти: пригнічення дихання, загальмованість, гіпотензія і гіпотонія.</p> <p>Фармакокінетика препарату може змінюватися при терапевтичній гіпотермії</p>

Певні фармакологічні властивості фенобарбіталу є корисними при лікуванні НС. Таким чином, препарат потрапляє в спинномозкову рідину (та, ймовірно, в мозок) швидко та з високою ефективністю (тобто через 30 хв після внутрішньовенного введення навантажувальної дози співвідношення спинномозкової рідини до крові становило $0,58 \pm 0,07$). Рівень крові значною мірою передбачуваний на основі введеної дози; засіб можна вводити як внутрішньо-

м'язово, так і внутрішньовенно (бажано останнє) для невідкладної терапії; підтримуючу терапію легко досягти за допомогою пероральної терапії. Крім того, експериментальні дані свідчать про те, що надходження фенобарбіталу в мозок прискорюється місцевим ацидозом, пов'язаним із судомами.

Новонародженим із гострими спровокованими судомами, які реагують на лікування, слід застосовувати фенобарбітал протягом найкоротшого можливого періоду з раннім припиненням. Оскільки препарат пов'язаний з деякими потенційними несприятливими ефектами, вводять його лише тоді, коли це необхідно, вплив має бути якомога коротшим. На відміну від попередніх рекомендацій, ми додали особливі міркування для новонароджених, де каналопатія ймовірно пов'язана з сімейним анамнезом (використання блокатора натрієвих каналів). Однак за відсутності позитивного сімейного анамнезу фенобарбітал має бути першою лінією ASM, щоб уникнути затримки початку лікування.

Фенітоїн і фосфенітоїн. Новонародженим, у яких електрографічні або клінічні судоми не припиняються після прийому 40 мг/кг фенобарбіталу, або немовлятам з важкою асфіксією, для яких менша, ніж повна навантажувальна доза фенобарбіталу вважається відповідною через серцево-легеневі проблеми, як препарат другого ряду призначають фенітоїн або фосфенітоїн. Механізм дії фенітоїну включає блокування натрієвих каналів і, отже, є механізмом, альтернативним дії барбітуратів (тобто фенобарбіталу) і бензодіазепінів, які діють на хлоридні канали. Звичайна навантажувальна доза становить 20 мг/кг для фенітоїну або 20 мг еквівалентів фенітоїну/кг для фосфенітоїну. Коли цей підхід використовується для новонароджених, які продовжують демонструвати електрографічні судоми після 40 мг/кг фенобарбіталу, приблизно на 15 % більше спостерігаються припинення судом (тобто майже до 60 %). Кумулятивна реакція на комбіноване лікування фенобарбіталом і фенітоїном є однаковою незалежно від того, який препарат вводиться першим. Якщо клінічні судоми є кінцевою точкою відповіді, майже 85 % новонароджених відповідають. Однак, як зазначалося раніше, клінічний напад не є придатним параметром для вимірювання відповіді на напад. Якщо 80 % або більше зниження частоти електрографічних нападів вважається сприятливою відповіддю, тоді комбінація фенобарбіталу та фенітоїну

досягає такого рівня користі у 80 % новонароджених. Навантажувальна доза фенітоїну 20 мг/кг призводить до терапевтичного рівня в крові приблизно 15–20 мкг/кг. Дозу фенітоїну слід вводити зі швидкістю не більше 1 мг/кг/хв, щоб уникнути порушення серцевої функції, зокрема серцевого ритму (табл. 17). Під час інфузії слід контролювати частоту та ритм серця. Фенітоїн слід вводити безпосередньо у внутрішньовенну систему, оскільки він відносно нерозчинний у водних розчинах і випадає в осад у стандартних розчинах декстрози для внутрішньовенного введення.

Таблиця 17

Застосування фенітоїну

Дози та призначення	<ul style="list-style-type: none"> • Антиконвульсант другої лінії для лікування судом, стійких до фенобарбіталу. • <u>Навантажувальна доза:</u> 15–20 мг/кг внутрішньовенно за 30–60 хв. • <u>Підтримуюча доза:</u> 5 мг/кг/на добу або 2 мг/кг кожні 8–12 год. • Застосування: <ul style="list-style-type: none"> • розвести у 5 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, необхідно уникати контакту з розчином глюкози; • вводити через катетер у велику периферичну або центральну вену; • не слід перевищувати швидкість введення лікарського засобу більше, ніж 1–3 мг/кг/хв. • Не застосовувати внутрішньом'язово: може викликати некроз м'яких тканин у місці ін'єкції, тому що кристалізується у м'язах
Коментарі	<ul style="list-style-type: none"> • Необхідний моніторинг ЧСС, АТ, ЧД протягом і після введення (не менш ніж 60 хв) у зв'язку з ймовірністю аритмії і тяжкої гіпотензії. • Спостерігайте за станом вен у зв'язку з можливістю трансудації та некрозу. • Використовувати з обережністю при гіпербілірубінемії. • Підтримуюча доза вводиться через кілька годин після навантажувальної концентрації препарату: 6–15 мкг/мл в перші тижні і потім 10–20 мкг/мл. • Період напіврозпаду непередбачуваний. • Доза (15–25 мкг/мл) асоціюється з побічними ефектами, зокрема ністагмом, атаксією і змінами психомоторного розвитку (рівень більше, ніж 30 мкг/мл)

Застосування *фосфенітоїну* та проліків фосфатного ефіру фенітоїну стало значним прогресом у терапії епілептичного статусу та гострих судом. Перевагами препарату є висока розчинність у воді та наближення значення рН до нейтрального, простота приготування стандартних розчинів для внутрішньовенного

введення, відсутність пошкодження тканин при внутрішньовенній інфільтрації, більша допустима швидкість внутрішньовенного введення. Фосфенітоїн дозується в «фенітоїнових еквівалентах» (1,5 мг фосфенітоїну дає приблизно 1 мг фенітоїну), і ефективна доза фактично ідентична тій, що описана для фенітоїну. Препарат перетворюється на фенітоїн переважно фосфатазами плазми приблизно за 8 хв. Хоча фосфенітоїн може бути пов'язаний з меншими потенційними ризиками, він дорожчий і недоступний у деяких лікарнях або країнах.

Фенітоїн має складну фармакокінетику, що ускладнює його застосування в лікуванні новонароджених. Він дуже зв'язується з білками, тому у новонароджених із захворюваннями нирок або печінки важко досягти вільного рівня. Він також індукує печінковий метаболізм багатьох інших ліків, зокрема фенобарбіталу, який часто вводять одночасно. Тому може знадобитися моніторинг рівнів лікарських засобів, що метаболізуються в печінці. Крім того, важко підтримувати адекватний і стабільний рівень препарату, особливо для введення з метою підтримки. Рекомендовані підтримуючі дози 5 мг/кг/добу, розподілені на добу двічі (для внутрішньовенних форм) або тричі (для ентеральних форм). Слід уважно стежити за рівнем препарату, оскільки він може суттєво коливатися.

Бензодіазепіни (лоразепам, діазепам, мідазолам, клоназепам). Приблизно 20 % або більше новонароджених з електрографічними судомами не реагують на послідовне введення фенобарбіталу та фенітоїну. Як і барбітурати, бензодіазепіни діють на рецептор ГАМК і його хлоридний канал, при цьому гіперполяризують нейрон. Таким чином, вони мають спільні механізми, пов'язані з активацією ГАМК і рівнями хлориду, а також побічні ефекти, пов'язані з фенобарбіталом, що включають респіраторну та, рідше, серцево-судинну депресію (табл. 18).

Таблиця 18

Застосування клоназепаму

Дози та призначення	<ul style="list-style-type: none"> • Антиконвульсант другої лінії
Коментарі	<ul style="list-style-type: none"> • Побічні дії: сонливість, бронхіальна гіперсекреція і слинотеча. • Рідше спостерігається купірування ЕЕГ-проявів судом, якщо фенобарбітал не ефективний. • Седативний ефект може пригнічувати кіркову активність, яка не була пригнічена при лікуванні судом. • Паралельне лікування з фенітоїном зменшує період напіврозпаду

Лоразепам є бензодіазепіновим протисудомним препаратом, ефективність якого доведена у немовлят і дітей старшого віку. Він швидко проникає в мозок і викликає виражену протисудомну дію менш ніж за 5 хв. Важливо, однак, що лоразепам є менш ліпофільним, ніж діазепам, і тому не перерозподіляється з мозку так швидко. Тривалість дії лоразепаму зазвичай становить 6–24 год (тобто довше, ніж діазепаму). Крім того, лоразепам менш імовірно викликає пригнічення дихання або гіпотензію, ніж діазепам. Згідно з результатами кількох досліджень, він був ефективним у лікуванні клінічних судом у новонароджених як другий (після фенobarбіталу) або третій препарат (після фенobarбіталу та фенітоїну). Ефект настає через 2–3 хв, а тривалість подовжується до 24 год. Ефективна доза становить 0,05–0,10 мг/кг внутрішньовенно з кроком 0,05 мг/кг протягом кількох хвилин. Період напіввиведення лоразепаму у новонароджених, які перенесли асфіксію, становить приблизно 40 год (тобто у 2–3 рази вищі значення, ніж у дорослих). Цей подовжений період напіврозпаду може бути пов'язаний зі зниженою активністю глюкуронідації печінки, що є нормальним неонатальним явищем, яке, можливо, посилюється асфіктичним ураженням печінки.

Діазепам є ефективним протисудомним засобом у новонароджених, але з кількох причин використовується рідше, ніж лоразепам. По-перше, це поганий препарат для підтримки через надзвичайно швидке виведення з мозку (через кілька хвилин після внутрішньовенного введення). По-друге, при застосуванні діазепаму з барбітуратами підвищується ризик важкого колапсу кровообігу з дихальною недостатністю. По-третє, терапевтична доза є змінною і не обов'язково нижчою за токсичну (دوزи 0,30 і 0,36 мг/кг призводять до зупинки дихання). По-четверте, засіб для внутрішньовенного введення діазепаму в багатьох препаратах містить бензоат натрію, який є дуже ефективним роз'єднувачем комплексу білірубін-альбумін і теоретично може підвищити ризик серцевої жовтяниці.

Мідазолам – це бензодіазепін короткої дії, який широко використовується для лікування рефрактерного епілептичного статусу у немовлят і дітей старшого віку (*табл. 19*). Перевага цього препарату полягає у меншому пригніченні дихання та седатії порівняно з лоразепамом або діазепамом. Згідно зі звітами,

він корисний при рефрактерних НС. У нещодавньому дослідженні 13 новонароджених з електрографічними судомами, які не реагували на фенобарбітал з фенітоїном або без нього, 8 відповіли на мідазолам, який вводили у вигляді 0,15 мг/кг болюсу з наступною інфузією 0,4 мг/кг/год. Решта 5 пацієнтів відповіли після додаткового болюсу та дещо вищої швидкості інфузії (максимум 1,1 мг/кг/год). Контроль судом зазвичай був швидким (< 2 год), особливо якщо лікування було розпочато відразу після неефективності фенобарбіталу. Зазвичай лікування починають із навантажувальної дози 0,05–0,2 мг/кг та інфузії 0,05–0,1 мг/кг/год. Якщо судоми не зникають, можна ввести додаткові навантажувальні дози, а інфузію можна збільшити на 0,05–0,1 мг/кг/год до максимальної дози приблизно 0,5 мг/кг/год.

Таблиця 19

Застосування мідазоламу

Дози та призначення	<ul style="list-style-type: none"> • Антиконвульсант другої лінії для лікування судом, стійких до фенобарбіталу. • Навантажувальна доза: 0,15 мг/кг (150 мкг/кг) внутрішньовенно протягом 5 хв. • Застосування: внутрішньовенно, 60–400 мкг/кг/на годину (1–7 мкг/хв): <ul style="list-style-type: none"> • розвести в 0,9 % розчині натрію хлориду або 5 % розчині глюкози; • не застосовують болюсні введення, тому що вони можуть викликати пригнічення дихання, важку гіпотензію і судоми
Коментарі	<ul style="list-style-type: none"> • Може викликати міоклонуси, пригнічення дихання і гіпотензію в разі застосування разом з наркотичними речовинами. • Слід уникати трансудації

Лідокаїн. Лідокаїн можна використовувати як препарат другого або третього ряду при рефрактерних НС (табл. 20). Препарат добре проникає в центральну нервову систему і діє як депресант, хоча механізм його дії як протисудомного препарату невідомий. Використовують його набагато частіше в Європі, ніж у Північній Америці. Одне дослідження підтвердило, що це засіб третьої лінії вибору в багатьох великих європейських медичних центрах. У ретроспективному дослідженні 319 доношених і 94 недоношених новонароджених було описано рівень відповіді на лідокаїн при НС, підтверджених ЕЕГ. Лідокаїн мав хороший (> 4 год без судом, відсутність потреби в екстремальних

препаратах) або проміжний (0–2 год з без судом, але через 2–4 год необхідні рятувальні препарати) ефект у 71,4 %. Доношені новонароджені мали кращий рівень відповіді, ніж недоношені (76% проти 55 %). Крім того, серед доношених немовлят відповідь на лідокаїн була значно кращою, ніж на мідазолам як протисудомний препарат другого ряду (21 % проти 13 %), і спостерігалася тенденція до переваги лідокаїну як препарату третього ряду (68 % проти 57 %).

Таблиця 20

Застосування лідокаїну (лігнокаїну)

Дози та призначення	<ul style="list-style-type: none"> • Використовується при важких рецидивних або тривалих нападах судом, що не купіруються препаратами 1-ї лінії. • Навантажувальна доза для доношених новонароджених при нормотермії становить 2 мг/кг внутрішньовенно інфузією протягом 10 хв з подальшим призначенням терапевтичної дози. • Терапевтична доза – внутрішньовенна інфузія 6 мг/кг/на годину протягом 6 год, потім 4 мг/кг/на годину протягом 12 год, потім 2 мг/кг/на годину протягом 12 год
Коментарі	<ul style="list-style-type: none"> • Дозування залежить від терміну гестації і наявності гіпотермії. • У недоношених новонароджених і при проведенні лікувальної гіпотермії є небезпека кумуляції лідокаїну. • Не рекомендується використовувати одночасно з фенітоїном через кардіальні ефекти або у новонароджених зі вродженою вадою серця. • Потрібно моніторування ЕКГ, АТ і ЧСС. • Використовувати без адреналіну (епінефрину)

Через кумулятивний ризик токсичності прийом лідокаїну слід припинити протягом 36 год. Крім того, його дозу необхідно зменшити у недоношених немовлят або якщо новонароджений проходить терапевтичну гіпотермію, оскільки під час гіпотермії кліренс знижується. Цей засіб може викликати аритмію і брадикардію. Ризик таких побічних ефектів можна значно зменшити, якщо ретельно стежити за рівнями в крові; передбачуваний поріг токсичності для серця та нервової системи становить > 9 мг/л. Його слід уникати при лікуванні новонароджених, які мають вроджені вади серця або отримували інші проаритмічні препарати, такі як фенітоїн. У ретроспективному дослідженні лідокаїну у 368 доношених і 153 недоношених новонароджених із судомами, описаними раніше, другий аналіз оцінював серцеві події. Вони були зареєстро-

вані у 11 пацієнтів (2 %) із 521, а у 7 пацієнтів причинно-наслідковий зв'язок вважався вірогідним. Факторами ризику серцевих подій були нестабільні рівні калію в сироватці крові, серцева дисфункція та одночасне застосування фенітоїну.

Леветирацетам (Keppra). Як новий протисудомний препарат, леветирацетам використовується для лікування рефрактерних НС. У деяких центрах його використовують як засіб другої лінії перед застосуванням фенітоїну, бензодіазепінів або лідокаїну. Механізм дії леветирацетаму, ймовірно, відрізняється від інших протисудомних препаратів, оскільки він запобігає вивільненню нейромедіатора шляхом зв'язування з білком пресинаптичних везикул SV2a. Експериментальні дослідження дали неоднозначні результати щодо впливу леветирацетаму як нейропротекторної стратегії. Деякі дані вказують на те, що він може бути нейропротекторним, а інші – на те, що в деяких ситуаціях (наприклад, високі дози з гіпотермією) препарат пов'язаний з апоптозом.

Хоча використання леветирацетаму зростає, мало доступних даних щодо його ефективності. Клінічні дані, які складаються переважно з повідомлень про випадки захворювання та невеликих серій, повідомляють про те, що судоми припиняються або зменшуються за частотою приблизно у 52–80 % новонароджених після прийому леветирацетаму. Згідно з наявними даними, леветирацетам дійсно має достатній профіль безпеки з невеликою кількістю побічних ефектів і без взаємодії між ліками, він доступний у формі для внутрішньовенного введення (*табл. 21*).

Багато дитячих неврологів повідомляють про використання леветирацетаму не за призначенням для НС і часто описують сприятливу реакцію. Оптимальне дозування невідоме, але звичайне дозування передбачає внутрішньовенне введення навантажувальних доз 30–50 мг/кг зі збільшенням до загальної внутрішньовенної навантажувальної дози приблизно 80–100 мг/кг, якщо необхідно. Можна використовувати підтримуючі дози 40–100 мг/кг/добу, розподілені двічі або тричі на добу. За рівнями в крові зазвичай не стежать, оскільки вони часто повертаються через кілька днів і не мають чіткого зв'язку з ефективністю. Тривають дослідження леветирацетаму для лікування НС.

Застосування леветирацетаму

Дози та призначення	<ul style="list-style-type: none"> • Антиконвульсанти другої лінії для лікування судом, стійких до фенобарбіталу. • Доза навантаження не потрібна, але може бути призначена, якщо потрібно терміновий контроль судом. • Початкова доза навантаження – 10 мг/кг внутрішньовенно двічі на день, збільшуючи на 10 мг/кг/на добу протягом трьох днів до 30 мг/кг внутрішньовенно двічі на день. Після досягнення дози 40 мг/кг надалі збільшувати дозу на 10 мг/кг внутрішньовенно одноразово на день. • Вводити внутрішньовенно у концентрації 5–15 мг/мл протягом 15 хв. • Підтримуюча доза може бути дана перорально: 10 мг/кг одноразово або у два прийоми, збільшуючи на 10 мг/кг/на добу протягом трьох днів (30 мг/кг/на добу)
Коментарі	<ul style="list-style-type: none"> • Терапевтична концентрація не вимагає контролю і становить приблизно 10–40 мкг/мл. • Побічні ефекти: помірний седативний ефект, сонливість і дратівливість. • Різка відміна препарату збільшує ризик судом. • Дані щодо негативних впливів у новонароджених обмежені вказівками в історії хвороби і виписці. • Не викликає некрозу клітин головного мозку (апоптозу)

Топірамат. Топірамат є блокатором глутаматного рецептора AMPA-типу. Було визначено експериментально на новонароджених щурах, що він має потужну протисудомну дію проти нападів, спричинених гіпоксією, має захисні властивості при пошкодженні нейронів або премієлінізації олігодендроцитів і не виявляє нейротоксичності для нейронів, що розвиваються (табл. 22).

Застосування топірамату

Дози та призначення	<ul style="list-style-type: none"> • Може бути розглянутий як антиконвульсанти другої лінії для лікування судом, стійких до фенобарбіталу • При нормотермії: <ul style="list-style-type: none"> • доза: 5 мг/кг перорально одноразово кожні 24 год; • При проведенні лікувальної гіпотермії: <ul style="list-style-type: none"> • навантажувальна доза – 5 мг/кг перорально раз на день; • подальше призначення – 3 мг/кг перорально раз на день при гіпотермії, що триває
Коментарі	<ul style="list-style-type: none"> • Протисудомний препарат широкого спектра для лікування судом (у т. ч. неонатальних), які важко піддаються контролю у дорослих і дітей.

	<ul style="list-style-type: none"> • Не посилює апоптоз клітин мозку після важкого гіпоксично-ішемічного ушкодження. • Чинить протисудомну та нейропротективну дію. • Різниця між ефективною і нейротоксичною дозами (50 мг/кг) для топірамату більша, ніж для інших протисудомних препаратів, які зазвичай використовуються. • Короткі курси мають незначний нейротоксичний ефект. • Застосування топірамату пов'язують з порушенням психомоторного розвитку. • Дані про фармакокінетику і безпеку для тривалого використання у новонароджених не встановлені
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

На жаль, хоча серії випадків описують користь у деяких новонароджених, препарат для внутрішньовенного введення топірамату ще не доступний. Багато дитячих неврологів повідомляють про використання топірамату не за призначенням для НС і часто описують сприятливу відповідь.

Інші препарати та методи лікування

Вальпроєва кислота, яка застосовувалася перорально як допоміжна терапія, призвела до контролю НС, стійких до фенобарбіталу (середній рівень в крові > 40 мкг/мл) у п'яти з шести випадків. Однак підвищення рівня аміаку в крові вимагало припинення терапії у трьох немовлят. Через невизначений ризик гепатотоксичності вальпроату в цій віковій групі значення цього препарату для лікування судом у новонароджених є невизначеним. У дослідженні за участю 10 доношених немовлят з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією карбамазепін був ефективним як початковий засіб для лікування НС. Усі пацієнти продемонстрували «чудову» клінічну відповідь. Терапевтичний рівень досягався протягом 2–4 год після навантажувальної дози 10 мг/кг, введеної через назогастральний зонд. Однак варіабельність рівнів у крові свідчить про те, що для визначення цінності цього агента потрібні додаткові дані. Були повідомлення про випадки успішного застосування кетогенної дієти для рефрактерних НС неясної етіології. Кетогенна дієта є методом вибору для пацієнтів з дефектами транспортера глюкози. Інші ліки, схвалені для лікування судом у дітей або дорослих, часто застосовуються у новонароджених із рефрактерними судомами. До них відносяться окскарбазепін, ламотриджин, фелбамаат і вігабатрин. Ці препарати недоступні у формі для внутрішньовенного введення, тому їх складніше вводити новонародженим у критичному стані. Крім того, усі ці ліки

повільно збільшуються протягом кількох днів або тижнів, тому вони не є достатніми для швидкого лікування судом.

Інші способи терапії

Метаболічні стратегії

Судоми, пов'язані з іншими метаболічними порушеннями або інфекцією, вимагають терапевтичних підходів, які краще обговорювати у зв'язку з цими конкретними проблемами. Повторні напади, які не супроводжуються жодними очевидними асоційованими знахідками, для допомоги в діагностиці повинні підвищити ймовірність залежності від піридоксину. Як зазначалося раніше, молекулярний дефект включає альдегіддегідрогеназу (антиквітин або АТQ) у шляху деградації лізину, задіяний ген ALDH7A1. Для купірування судом внутрішньовенно вводять піридоксин-HCl у дозі 100 мг з одночасним моніторингом ЕЕГ або перорально/ентерально 30 мг/кг/добу. У немовлят із залежністю від піридоксину може спостерігатися гіпотонія або навіть апное після інфузії піридоксину, можливо, через різке підвищення синтезу ГАМК у мозку та активацію інгібіторних рецепторів ГАМК у стовбурі мозку. Тому слід ретельно спостерігати за новонародженими під час і після інфузії. Будь-яка невизначеність щодо відповіді повинна спровокувати повторні інфузії 100 мг піридоксину (максимально до 500 мг), більш тривалий пробний прийом перорального піридоксину (15–30 мг/кг/день) або обидва. Щоб гарантувати, що пізня та маскована реакція не буде пропущена, лікування пероральним/ентеральним піридоксином слід продовжувати, доки дефіцит альдегіддегідрогенази не буде виключено негативним біохімічним або генетичним тестуванням. Дози для тривалого лікування коливаються від 15 до 30 мг/кг/добу для немовлят або до 200 мг/добу для новонароджених і 500 мг/добу для дорослих (*табл. 23*).

Як описано раніше, деяким немовлятам, які не реагують на піридоксин, може знадобитися піридоксаль-5-фосфат (PLP), активна форма вітаміну B₆. Загалом, доза 50–100 мг/кг, розділена на шість разів на день, призначається щонайменше протягом 3–5 днів. PLP доступний лише в ентеральних формах і має побічні ефекти, подібні до піридоксину. Деякі центри виступають за використання PLP (30 мг/кг/день, розділених на 3 дози) як вітаміну B₆ першої лінії, тоді як інші центри виступають за послідовне використання, коли піри-

доксин, що вводиться протягом трьох днів поспіль, не допомагає контролювати судом. Нарешті, піридоксинзалежна епілепсія – це органічна ацидурия, викликана дефіцитом катаболічного розпаду лізину. Дієта з обмеженням лізину може допомогти у вирішенні потенційної токсичності накопичення метаболітів.

Таблиця 23

Застосування піридоксину (віт. В₆)

Діагностика та лікування	<ul style="list-style-type: none"> • Клінічна картина – важкі напади судом, які з'являються протягом кількох годин після народження і стійкі до звичайних протисудомних препаратів. • Дитина відповідає швидко на внутрішньовенне введення піридоксину. • Може проявлятися частими мультифокальними і мігруючими або генералізованими судомами або міоклонусами. • Може проявлятися еквівалентами судом, патологічною окоруховою симптоматикою, гримасами або збудженням. • Судоми можуть не супроводжуватися змінами на ЕЕГ. • У анамнезі матері – відчуття тривалих (протягом 15–20 хв) рухів плода, що нагадують стук (in utero)
Дози та призначення	<ul style="list-style-type: none"> • Використовувати для діагностики та лікування піридоксинзалежних судом: <ul style="list-style-type: none"> • внутрішньовенна інфузія 50–100 мг піридоксину протягом 20 хв або його введення внутрішньом'язово; • якщо треба, можна повторити введення через 10 хв до максимальної дози 500 мг. • Якщо настав ефект, тоді застосовують 50–100 мг перорально одноразово на добу
Коментарі	<ul style="list-style-type: none"> • Вітамін В₆ необхідний як фермент у біосинтезі допаміну та серотоніну. • Використовується для лікування вроджених порушень метаболізму через дефіцит дегідрогенази α-аміноадипінового напівальдегіду [α-AASA]. • Доцільно припускати піридоксинзалежність у будь-якої дитини з важкими судомами, навіть якщо причина їх ясна (наприклад, важка асфіксія при народженні). • Спочатку судоми зазвичай мультифокальні або клонічні та швидко прогресують до епілептичного статусу. • Спостереження для купірування брадикардії, респіраторних порушень, гіпотензії і гіпотонії: <ul style="list-style-type: none"> • моніторингування серцево-легеневої функції; • респіраторна підтримка (за потреби). • Важлива ЕЕГ-діагностика, але відсутність ЕЕГ не може бути обґрунтуванням для непризначення піридоксину. • Рівень піридоксину менше ніж 20 нмоль/л у сироватці крові показовий для дефіциту піридоксину

Судоми, що реагують на фолієву кислоту (FARS), генетично ідентичні дефіциту АТQ і потребують спеціальної терапії. FARS вперше були описані в 1995 р. у пацієнтів з непереборними судомами та енцефалопатією, які мали два характерних, але ще не ідентифікованих піки (пік X) на хроматограмі ВЕРХ для аналізу нейромедіаторів моноамінів спинномозкової рідини. Пацієнти продемонстрували зменшення судом при введенні фолієвої кислоти (3–5 мг/кг/добу). Таким чином, при рефрактильній епілепсії, яка не реагує на піридоксин, також слід розглянути можливість застосування фолієвої кислоти (лейковорину) в дозі 3–5 мг/кг/добу протягом принаймні 3–5 днів.

Судоми, пов'язані з дефіцитом біотинідази, зазвичай з'являються трохи пізніше, часто на другому місяці життя. Виявляють інші симптоми, такі як екзематозний висип, що свідчить про діагноз. Крім того, екран новонародженого фіксує принаймні деякі з цих випадків. Оскільки лікування біотином у дозі 10 мг/добу може призвести до сприятливих неврологічних наслідків, цей розлад слід розглядати у новонароджених із важко виліковною епілепсією неясної етіології. Кетогенна дієта є оптимальним методом лікування новонароджених із дефектом транспортера глюкози з появою судом у неонатальному періоді.

Підтримуюча терапія

Підтримуючу дозу починають вводити через 12 год після введення навантажувальної дози. Зазвичай їх вводять розділеними дозами кожні 12 год.

Для фенобарбіталу достатнім є внутрішньовенне, внутрішньом'язове або пероральне введення, хоча у важкохворих немовлят слід застосовувати парентеральний шлях. Накопичення препарату відбувається протягом 5–10 днів при застосуванні підтримуючої дози фенобарбіталу 5 мг/кг/добу. Ці показники є особливо повільними у деяких немовлят із асфіксією, ймовірно вторинними через ураження печінки, нирок або обох, і призводять до більшої готовності до накопичення ліків, ніж у немовлят без асфіксії. Однак швидкість елімінації збільшується з продовженням тривалості терапії, і вимоги стосовно дози можуть збільшуватися.

Фосфенітоїн вводять переважно внутрішньовенно, хоча можна і внутрішньом'язово. Пероральне введення менш бажане, ніж внутрішньовенне, хоча фармакокінетичні дані змінили попереднє уявлення про погане всмоктування

фенітоїну у новонароджених. Підтримуюче призначення фенітоїну новонародженим є особливо складним через його нелінійну кінетику та швидке зниження швидкості елімінації в перші тижні життя. Таким чином, уявний період напіввиведення препарату зменшується з 57 год на першому тижні життя до 20 год на четвертому тижні. Ретельна увага до рівня крові особливо необхідна, коли цей препарат використовується для підтримки.

Карбамазепін може бути корисною альтернативою фенобарбіталу або фенітоїну в підтримуючій терапії. Пероральні дози 10–15 мг/кг/добу асоціювалися з хорошим контролем судом.

Якщо лікування препаратами, які спочатку використовувалися для контролю судом, швидко припиняють і судоми повторюються, деякі клініцисти починають терапію стандартними протисудомними препаратами, такими як леветирацетам або окскарбазепін, котрі, як видається, мають кращу переносимість, зокрема меншу седативну дію при тривалому застосуванні, ніж це може статися при повторному застосуванні. Проте необхідні додаткові дані щодо ролі цих нових протисудомних препаратів у маленьких дітей.

Тривалість терапії

Оптимальна тривалість протисудомної терапії для новонароджених із судомами пов'язана головним чином з імовірністю рецидиву судом у разі припинення прийому препаратів. Який ризик наступної епілепсії у новонароджених із судомами? Повідомлялося, що загальна частота подальшої епілепсії у новонароджених, які перенесли судомний напад, коливається приблизно від 10 % до 30 %. Цей діапазон можна уточнити, враховуючи три важливі, легко ідентифіковані детермінанти. Першою з них є неврологічне обстеження новонародженого. Ризик повторного нападу підвищується приблизно до 50 %, якщо результати цього обстеження при виписці відхиляються від норми. Друга детермінанта – це причина НС. Ризик подальшої епілепсії після неонатальних судом, вторинних по відношенню до перинатальної асфіксії, становить приблизно 30–50 %, а після нападів, вторинних відносно кортикальної дисгенезії – майже 100 %! Однак проста гіпокальціємія з пізнім початком практично не пов'язана з ризиком. Нарешті, третя детермінанта – це фонові картини ЕЕГ. Значення патернів ЕЕГ у визначенні ризику подальшої епілепсії було показано в інших

дослідженнях. Кожен із цих факторів слід ретельно оцінити, щоб визначити тривалість терапії. Фенобарбітал часто зберігають протягом кількох місяців через побоювання, що судоми можуть повторитися, якщо терапію цим препаратом припинити раніше. Проте зростає занепокоєння з приводу седативних і потенційно нейротоксичних ефектів протисудомних препаратів, зокрема фенобарбіталу, що спонукало деяких клініцистів, у т. ч. нас, намагатися припинити прийом протисудомних препаратів якомога раніше. Початкові дані свідчать про те, що раннє припинення прийому фенобарбіталу може не вплинути на віддалені результати. Деякі дані щодо людей свідчать про можливий ризик, пов'язаний зі впливом фенобарбіталу. Дослідження дітей, які внутрішньо-утробно отримували кілька протисудомних препаратів, зокрема фенобарбітал і фенітоїн, продемонстрували підвищений ризик когнітивних порушень у пізньому дитинстві. Шкідливий вплив фенобарбіталу на когнітивний розвиток немовлят, яких лікували від фебрильних судом, викликав додаткові питання щодо його потенційної токсичності.

Деякі з цих питань можуть бути дещо менш проблематичними з леветирацетамом і топіраматом. Фактично, експериментальні дані свідчать про те, що леветирацетам може бути антиепілептогенним, і обидва вони можуть бути нейропротекторними в умовах гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. Дослідження 280 новонароджених із порівняльною етіологією судом і характеристиками нейровізуалізації, яке врахувало кількість електрографічних нападів і гестаційний вік, виявило, що вплив зростаючих доз фенобарбіталу та леветирацетаму асоціювався з гіршими показниками розвитку немовлят за шкалою Бейлі через 24 міс. Однак зниження було більш вираженим при застосуванні фенобарбіталу. У сукупності факти стосовно того, що тривалий вплив протисудомних препаратів може не принести користі з точки зору тривалого розвитку нервової системи або епілепсії та може мати пов'язані з цим ризики, свідчать про те, що спроби завчасної відмови від таких препаратів є доречними. Огляд ВООЗ рекомендує розглянути питання про відмову від протисудомних препаратів після 72 год лікування, якщо неврологічне обстеження та/або ЕЕГ нормальні. Характер нейропатології, що лежить в основі, включно з характером і ступенем аномалій нейровізуалізації, також може допомогти у визначенні ризику та користі

від тривалості протисудомної терапії, хоча офіційних досліджень з використанням цих рекомендацій не проводилося. Для тих немовлят, які потребували кількох препаратів з метою контролю, кожен препарат слід відлучати окремо, при цьому застосування фенобарбіталу припиняють останнім.

10. ПРОГНОЗ ТА КАТАМНЕСТИЧНЕ ВЕДЕННЯ ДІТЕЙ З НЕОНАТАЛЬНИМИ СУДОМАМИ

Прогноз. Загальні результати. Основною детермінантою прогнозу при судамах у новонароджених є невропатологічний процес, який лежить в основі судом. Однак важливі ще два міркування. Перше полягає в тому, що хоча результати всіх новонароджених групи високого ризику, в т. ч. з судамами, покращилися, залишається значний ризик інвалідності. Літературні дані свідчать, що у 18 % розвинулася епілепсія, причому майже у 70 % вона виникла протягом першого року, асоційовані неврологічні розлади були присутні у 81 % дітей з епілепсією, включаючи 18 % з інтелектуальними порушеннями, 6 % з церебральним паралічем і 45 % з церебральним паралічем та інтелектуальними порушеннями. Другим ключовим фактором, що впливає на результат після судом у новонароджених – це гестаційний вік немовляти. Клінічні судоми у недоношених немовлят зазвичай асоціюються з важким ураженням головного мозку і, таким чином, поганим прогнозом.

Загальні фактори прогнозу, які обговорювалися раніше, не відповідають на запитання, яке є найважливішим для лікаря, який доглядає за новонародженим із судамами: «Як я можу передбачити результат у мого пацієнта?» Двома найважливішими факторами для прогнозування результату для окремого немовляти є основна невропатологія немовляти та картина ЕЕГ.

Зв'язок неврологічного захворювання з результатом. Найважливішою детермінантою неврологічного прогнозу є характер невропатологічного процесу, який лежить в основі нападів. Зв'язок прогнозу з основним захворюванням, що викликало напади, узагальнено в *табл. 24*. Важливо, що майже всі дані базуються на періодах спостереження, які не охоплюють шкільний вік; таким чином, частота незначних, але потенційно важливих інтелектуальних дефіцитів здебільшого невідома. Крім того, у багатьох дослідженнях недоношених і доношених

дітей розглядають разом. Неврологічні наслідки, пов'язані з конкретними неврологічними розладами, обговорюються в інших розділах.

Таблиця 24

**Прогноз судом у новонароджених:
зв'язок із неврологічними захворюваннями**

Неврологічний діагноз	Нормальний розвиток
Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія	50 %
Внутрішньошлуночковий крововилив	10 %
Первинний субарахноїдальний крововилив	90 %
Гіпокальціємія:	
ранній початок (у перші 72 год)	50 %
відтермінований початок (після 7 дня життя)	100 %
Гіпоглікемія	50 %
Бактеріальний менінгіт	50 %
Вада розвитку	0 %

Прогноз перебігу та ускладнень неонатальних судом

НС можуть викликати як гострі порушення, так і довгострокові ускладнення. Гострі порушення і негативні довгострокові ефекти відбуваються внаслідок порушень енергетичного постачання клітин мозку, цитотоксичності, загибелі клітин, апоптозу і епілептичного статусу, в результаті чого виникають порушення психомоторного розвитку дитини. Прогноз перебігу та ускладнень НС надані у *табл. 25*, а їх наслідки – у *табл. 26*.

Таблиця 25

Прогноз перебігу та ускладнень неонатальних судом

Прогноз	<ul style="list-style-type: none"> • Визначається етіологією судом. • Найсильніша кореляція з активністю ЕЕГ-проявів судом. • Більш серйозний прогноз для недоношених немовлят, що часто пов'язано з наявністю травми головного мозку. • Якщо фонова ЕЕГ є нормальною, прогноз для лікування судом сприятливий і нормальний психомоторний розвиток дитини ймовірний
Захворюваність та летальність	<ul style="list-style-type: none"> • Ризик тривалої захворюваності та смертності новонароджених. • Ускладнення: <ul style="list-style-type: none"> • церебральний параліч; • атрофія мозку; • гідроцефалія; • мікроцефалія; • епілепсія; • м'язова спастика; • ускладнення смоктання і ковтання

Наслідки неонатальних судом

<p>Високий ризик несприятливого прогнозу</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Недостатні дані довгострокових спостережень, пов'язані з різними травмами головного мозку, зокрема: <ul style="list-style-type: none"> • генералізовані міоклонічні або тонічні судоми; • моторні автоматизми (еквіваленти судом); • інші фактори, пов'язані з несприятливим результатом, що включають важкі розлади психомоторного розвитку. • Особливості перебігу небезпечних для життя захворювань: <ul style="list-style-type: none"> • ранній початок (протягом 48 год після народження); • повторні напади тривалістю годину і більше; • рецидиви судом більш ніж через 48 год. • Вади розвитку головного мозку. • Інфекції центральної нервової системи. • Важкі внутрішньочерепні геморагії. • Патологічна судомна активність на ЕЕГ. • Необхідність призначення більше одного протисудомного препарату для купірування судом. • Фактори, які менше пов'язані з високим ризиком несприятливого прогнозу: <ul style="list-style-type: none"> • наявність патологічної неврологічної симптоматики; • наявність патології при візуалізації головного мозку; • ранні судоми (протягом 24 год після народження, які мають відношення до ГІЕ у доношених дітей); • легкі судоми; • наявність епілептичного статусу
<p>Асоціюються з успішним результатом</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Нормальний неврологічний статус. • Неважкі травми головного мозку, що мають тенденцію до більш сприятливих результатів. • Генералізовані клонічні судоми включають наступне: <ul style="list-style-type: none"> • доброякісні сімейні судоми новонароджених; • доброякісні ідіопатичні судоми новонароджених; • минулі розлади обміну речовин (наприклад, гіпокальціємія); • центральні ураження (крововиливи) на МРТ; • ураження щодо обмежених ділянок мозку. • Судоми, які не повторюються або рідко повторюються. • Клінічні судоми без корелятивів з ЕЕГ. • Міоклонуси новонароджених уві сні. • Менше пов'язані: <ul style="list-style-type: none"> • помірні зміни при візуалізації головного мозку; • пізній початок (тобто більше ніж в 5-й денному віці; пов'язані з доброякісними новонародженими нападами); • генералізовані клонічні судоми (ймовірно, пов'язані з центральним структурним ураженням мозку)

Зв'язок ЕЕГ з результатом. Два аспекти ЕЕГ є корисними для оцінки результату (тобто фонова ЕЕГ і кількісна оцінка тягара нападів). Значну кількість робіт було зосереджено на фоні ЕЕГ, доводячи, що він є цінним для прогностичної оцінки з умовою, що оцінка результатів ЕЕГ новонароджених іноді є важкою та може відрізнятися в різних інтерпретаторів. Американське товариство клінічної нейрофізіології запропонувало нещодавно стандартизовану термінологію. У кількох ретельних дослідженнях було виявлено, що фонова картина ЕЕГ добре корелює з результатами як у доношених, так і у недоношених немовлят із судомами. Більшість новонароджених із судомами, що виникають на фоні нормальної ЕЕГ, зазвичай мають нормальний результат, тоді як 90 % новонароджених із судомами на фоні аномальної ЕЕГ (наприклад, ослаблення напруги, припинення спалаху або надмірна перерва) мають аномальний результат. Патерн пригнічення вибухів особливо типовий для новонароджених із важким двостороннім церебральним захворюванням і характеризується відносно тривалими періодами пригнічення напруги (< 5 мкВ) або повною відсутністю електричної активності в інтервалах між спалахами активності. Помірні фонові аномалії, на які зазвичай припадає приблизно 15–30 % слідів, пов'язані з проміжною ймовірністю наслідків.

Перевага даних щодо прогностичної ролі ЕЕГ стосується новонароджених із гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. Нормальний фон ЕЕГ, особливо в першу добу життя, асоціюється з нормальними наслідками у 80–100 % новонароджених, фон припинення спалаху асоціюється з несприятливими наслідками у 80–100 % новонароджених, а ослаблений фон ЕЕГ асоціюється з несприятливим результатом у 90–100 % новонароджених. Важливим є врахування впливу седативних препаратів на фон ЕЕГ – у деяких новонароджених із прогнозованим несприятливим результатом, але з наявними сприятливими результатами фенобарбітал може погіршити стан. Крім того, оскільки ЕЕГ може змінюватися з часом, повторне відстеження ЕЕГ може бути корисним. ЕЕГ, які залишаються ненормальними, краще передбачають несприятливі результати.

Другим важливим значенням ЕЕГ для оцінки прогнозу є кількісна оцінка тягара нападів. Важливим питанням є те, чи можуть судоми у новонароджених

самостійно призводити до травми головного мозку і тим самим погіршувати результат. Відповідь на це питання лежить в основі рішень щодо важливості та агресивності ідентифікації та лікування нападів. Дані, що стосуються судом і результатів у експериментальних тварин, обговорювалися в попередніх розділах. Ступінь, до якого судом спричиняють вторинне ураження головного мозку, а не слугують біомаркерами більш важкого гострого ураження головного мозку у новонароджених, залишається невизначеним, і зв'язок у окремого новонародженого, ймовірно, залежить від етіології та тяжкості гострого ураження головного мозку, тягаря судом та стратегії управління нападами. Дослідження з використанням однофакторного аналізу показують зв'язок між нападами та менш сприятливими наслідками, але такі дослідження не можуть визначити, чи сприяли судом гіршим результатам (тобто призвели до вторинної травми головного мозку) чи просто служили біомаркерами більш серйозної травми головного мозку і, таким чином, передбачили гірші результати. Дослідження з використанням багатфакторного аналізу можуть бути більш інформативними щодо впливу судом на результат. Кілька таких доповідей виявили зв'язок між судомами, особливо високою експозицією нападів і несприятливими результатами в моделях, що коригують зміни, які відображають етіологію гострого ураження головного мозку, тяжкість гострого ураження головного мозку та важкість критичного захворювання.

Ведення пацієнта та зміну плану лікування, зокрема екстрене купірування нападів, у т. ч. у домашніх умовах при послідовному отриманні інформації, необхідно обговорювати з батьками (*табл. 27*). Інформація для батьків включає:

- план невідкладної терапії судом;
- резюме (виписку), що включає тип судом і лікарських засобів, які застосовувалися для лікування;
- контактну інформацію служби підтримки, доступної в районі проживання або online;
- копії резюме направляють до лікаря-фахівця, який буде в подальшому спостерігати цього пацієнта, і в інші служби;
- план катамнестичного супроводу.

Катамнез дітей з неонатальними судомами

Загальні дані	<ul style="list-style-type: none"> • Передчасно народжені діти мають більший ризик порушень психомоторного розвитку. • Катамнез проводиться мультидисциплінарною командою для кращого результату. • Наслідок залежить від етіології судом і реакції на лікування
Ведення катамнезу	<ul style="list-style-type: none"> • Кращих результатів досягають за допомогою вербальної комунікації і письмового спілкування: • сімейного лікаря і медсестри з догляду за дитиною та/або педіатра, дитячого невропатолога та/або неонатолога згідно з існуючими в даному районі вимогами, якщо дитина була виписана додому із протисудомною терапією; • за потреби можна використовувати телемедицину; • мультидисциплінарна команда ідентифікує всі рухові і когнітивні розлади і своєчасно підключає раннє втручання, що розвиває, за допомогою загального неврологічного статусу, батьківського скринінгу і анкетного опитування; • раннє втручання – це вплив на мозок, коли він більш пластичний для мінімізації психомоторної інвалідності; • патологічні рухові зміни у 3-місячному віці є прогностичним фактором щодо затримки психомоторного розвитку, такого як церебральний параліч; • дослідження загальної моторики вимагає 15 хв спостереження за дитиною підготовленим персоналом при неспокої (тобто для коригування у 3-місячному віці) і був затверджений у доношених (з ГЕ) та недоношених дітей як показник церебрального паралічу. • Необхідний відеоогляд дослідження загальної моторики дитини лікарями, які мають відповідні знання. • Надайте батькам письмовий план невідкладної допомоги дитині при судомах. Необхідна наявність копії резюме (виписки) з планом лікування даної дитини

Висновки

Неонатальні судоми часто зустрічаються як у недоношених, так і у доношених немовлят. Електроенцефалографія має важливе значення для діагностики та лікування судом у новонароджених, через те що клінічні ознаки часто неправильно інтерпретуються як напади або судоми або епілептичний статус можуть бути клінічно мовчазним. Судоми є ознакою неврологічної дисфункції різної етіології, що включає гіпоксичну ішемію, таку як інсульт, а також метаболічної та інфекційної етіології. Обстеження для визначення етіології

судом у новонароджених є необхідним і часто вимагає забору крові та спинно-мозкової рідини, електроенцефалографії та магнітно-резонансної томографії. Терапія судом у новонароджених є важливою для обмеження як короткострокового фізіологічного впливу судом, так і потенційного внеску в довгострокові результати. Фенобарбітал залишається протисудомною терапією першої лінії. Тривалість протисудомної терапії судом у новонароджених залишається невідомою, хоча останні тенденції полягають у мінімізації впливу протисудомних засобів, якщо не зберігається тривалий ризик виникнення судом.

11. ПИТАННЯ ДЛЯ ПІДСУМКОВОГО КОНТРОЛЮ ЗНАНЬ З ЕТАЛОНОМ ВІДПОВІДЕЙ

1. Назвіть найпоширенішу причину НС:

- А. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія.*
- Б. Внутрішньочерепні крововиливи.*
- В. Внутрішньоутробні інфекції.*
- Г. Електролітні та метаболічні порушення.*
- Д. Вроджені порушення метаболізму.*

2. Загальна частота НС (без урахування причин судом) складає:

- А. 0,1–0,5 на 1000 живонароджених.*
- Б. 0,2–8 на 1000 живонароджених.*
- В. 0,5–10 на 1000 живонароджених.*
- Г. 0,7–16 на 1000 живонароджених.*
- Д. 1,0–20 на 1000 живонароджених.*

3. У яких закладах надання допомоги матерям та дітям необхідно лікувати дитину з НС:

- А. Будь-якого рівня.*
- Б. I рівня.*
- В. II рівня.*
- Г. III рівня (з можливістю виконання ЕЕГ та МРТ, а також отримання консультацій у спеціалізованих закладах).*
- Д. Виключно у спеціалізованих закладах.*

4. Які з перелічених причин НС є типовими для судом, що маніфестують на першу добу життя дитини:

- А. Пологова травма, внутрішньочерепні крововиливи, внутрішньоутробні інфекції, гіпоксичне ураження ЦНС, гіпоглікемія, абстинентний синдром.*
- Б. Електролітні порушення, внутрішньоутробні інфекції.*
- В. Церебральні мальформації, генетичні синдроми, внутрішньоутробні інфекції.*
- Г. Пологова травма, генетичні синдроми, абстинентний синдром.*
- Д. Церебральні мальформації, гіпоксичне ураження ЦНС.*

5. Які з перелічених причин НС є типовими для судом, які маніфестують на другу добу життя дитини:

- А. Пологова травма, внутрішньочерепні крововиливи, внутрішньоутробні інфекції, гіпоксичне ураження ЦНС, гіпоглікемія, абстинентний синдром.*
- Б. Церебральні мальформації, генетичні синдроми, внутрішньоутробні інфекції.*
- В. Електролітні порушення, внутрішньоутробні інфекції.*
- Г. Пологова травма, генетичні синдроми, абстинентний синдром.*
- Д. Церебральні мальформації, гіпоксичне ураження ЦНС.*

6. Які з перелічених причин НС є типовими для судом, які маніфестують на третю добу життя дитини:

- А. Пологова травма, внутрішньочерепні крововиливи, внутрішньоутробні інфекції, гіпоксичне ураження ЦНС, гіпоглікемія, абстинентний синдром.*
- Б. Електролітні порушення, внутрішньоутробні інфекції.*
- В. Пологова травма, генетичні синдроми, абстинентний синдром.*
- Г. Церебральні мальформації, генетичні синдроми, внутрішньоутробні інфекції.*
- Д. Церебральні мальформації, гіпоксичне ураження ЦНС.*

7. До фрагментарних НС не відносяться:

- А. Окорохові феномени.*
- Б. Ороаліментарні автоматизми.*
- В. Фокальні клонічні напади.*
- Г. Вегетативні реакції.*
- Д. Моторні феномени.*

8. До клонічних НС не відносять:

- А. Моторні феномени.*
- Б. Фокальні.*
- В. Мультифокальні.*
- Г. Генералізовані.*
- Д. Усі відповіді вірні.*

9. Що з переліченого не відповідає характеристиці клонусів як виду несудомної активності:

- А. Ритмічні рухи.*
- Б. Мимовільне скорочення і розслаблення м'язів навколо суглоба.*
- В. Не можуть бути спровоковані швидкими рухами суглоба.*
- Г. Можуть бути припинені зміною положення суглоба.*
- Д. Можуть бути спровоковані швидкими рухами суглоба.*

10. Що з переліченого не відповідає характеристиці тремору як виду несудомної активності:

- А. Ритмічні рухи.*
- Б. Мимовільні генералізовані рухи.*
- В. Ритмічні коливання навколо фіксованої осі.*
- Г. Припиняється при пробудженні дитини.*
- Д. Не задіює обличчя, не пов'язаний з окоруховою симптоматикою.*

11. Що з переліченого не відповідає характеристиці тремтіння як виду несудомної активності:

- А. Припиняється внаслідок тактильної стимуляції, утримання або згинання тремтячої частини тіла.*
- Б. Поєднується із тахікардією та/або задихкою.*
- В. Обличчя не задіяне, не пов'язане з окоруховою симптоматикою.*
- Г. Може спостерігатися тремтіння однієї або усіх кінцівок.*
- Д. Зникає внаслідок фізичного стримання дитини.*

12. Що з переліченого не відповідає характеристиці доброякісних неонатальних міоклонусів уві сні як виду несудомної активності:

- А. Спостерігаються у новонароджених під час сну.*
- Б. Можуть посилюватися при утриманні дитини.*
- В. Можуть зникати при утриманні дитини.*
- Г. Можуть спостерігатися міоклонуси однієї або усіх кінцівок.*
- Д. Рухи кінцівок частіше спостерігаються у повільному сні відразу після засипання або при пробудженні.*

13. Мета проведення ЕЕГ дитині з підозрою/наявністю НС:

- А. Швидка і точна клінічна ідентифікація судом.*
- Б. Запобігання гіпердіагностиці судом.*
- В. Титрування лікарських препаратів, щоб купірувати ЕЕГ-прояви судом.*
- Г. Раннє припинення медикаментозного лікування одноразових нападів судом.*
- Д. Усі відповіді вірні.*

14. Навантажувальна доза фенобарбіталу для доношеного новонародженого складає:

А. 3–4 мг/кг на добу.

Б. 5–7 мг/кг на добу.

В. 7–10 мг/кг на добу.

Г. 15 мг/кг на добу.

Д. 20 мг/кг на добу, в разі потреби може бути збільшена вдвічі.

15. Навантажувальна доза фенобарбіталу для недоношеного новонародженого (масою менше 1500,0) складає:

А. 3–4 мг / кг на добу.

Б. 5–7 мг / кг на добу.

В. 7–10 мг / кг на добу.

Г. 15 мг / кг на добу.

Д. 20 мг / кг на добу, в разі потреби може бути збільшена вдвічі.

16. Терапевтична доза фенобарбіталу складає:

А. 3–4 мг/кг на добу.

Б. 5–7 мг/кг на добу.

В. 7–10 мг/кг на добу.

Г. 15 мг/кг на добу.

Д. 20 мг/кг на добу, в разі потреби може бути збільшена вдвічі.

17. Навантажувальна доза фентоїну складає:

А. 3 мг/кг на добу внутрішньовенно.

Б. 5 мг/кг на добу внутрішньовенно.

В. 7–10 мг/кг на добу внутрішньовенно.

Г. 15–20 мг/кг на добу внутрішньовенно.

Д. 50 мг/кг на добу внутрішньовенно.

18. Терапевтична доза фентоїну складає:

А. 3 мг/кг на добу внутрішньовенно.

Б. 5 мг/кг на добу внутрішньовенно.

В. 7–10 мг/кг на добу внутрішньовенно.

Г. 15–20 мг/кг на добу внутрішньовенно.

Д. 50 мг/кг на добу внутрішньовенно.

19. Терапевтична доза топірамату складає:

- А. 1 мг/кг на добу per os.*
- Б. 3 мг/кг на добу per os.*
- В. 5 мг/кг на добу per os.*
- Г. 7 мг/кг на добу per os.*
- Д. 10 мг/кг на добу per os.*

20. Навантажувальна доза лідокаїну (лігнокаїну) складає:

- А. 0,5 мг/кг за 10 хв внутрішньовенно.*
- Б. 1 мг/кг за 10 хв внутрішньовенно.*
- В. 2 мг/кг за 10 хв внутрішньовенно.*
- Г. 1 мг/кг на добу внутрішньовенно*
- Д. 2 мг/кг на добу внутрішньовенно.*

21. Терапевтична доза лідокаїну (лігнокаїну) складає:

- А. 2 мг/кг за годину внутрішньовенно протягом 6 год, 4 мг/кг за годину внутрішньовенно протягом 12 год, 6 мг/кг за годину внутрішньовенно протягом 12 год.*
- Б. 6 мг/кг за годину внутрішньовенно протягом 6 год, 4 мг/кг за годину внутрішньовенно протягом 12 год, 2 мг/кг за годину внутрішньовенно протягом 12 год.*
- В. 6 мг/кг на добу внутрішньовенно.*
- Г. 4 мг/кг на добу внутрішньовенно.*
- Д. 2 мг/кг на добу внутрішньовенно.*

Еталон відповідей

1	2	3	4	5	6	7
<i>А</i>	<i>Г</i>	<i>Г</i>	<i>А</i>	<i>В</i>	<i>Г</i>	<i>В</i>
8	9	10	11	12	13	14
<i>А</i>	<i>В</i>	<i>Г</i>	<i>Б</i>	<i>В</i>	<i>Д</i>	<i>Д</i>
15	16	17	18	19	20	21
<i>Г</i>	<i>А</i>	<i>Г</i>	<i>Б</i>	<i>В</i>	<i>В</i>	<i>Б</i>

12. РЕКОМЕНДОВАНА ЛИТЕРАТУРА

1. Cilio M. Neonatal epilepsies and epileptic encephalopathies. In: Nagarajan L, editor. Neonatal Seizures: Current Treatment and Future Challenges. London : Mac Keith Press, 2016. 214 p.
2. Department of Health. Neonatal Services V 3.2 Clinical Services Capability Framework [Internet]. 2016 [cited 21/12/2016]. Available from: <https://www.health.qld.gov.au>.
3. Pharmacotherapy for neonatal seizures : current knowledge and future perspectives / M. Donovan et al. *Drugs*. 2016. № 76. P. 647–661.
4. Harris P., Nagy S., Vardaxis N. Mosby's Dictionary of Medicine, Nursing and Health Professions, Australian and New Zealand Edition, Third Australian and New Zealand Edition 2014 [cited 17 January 2017]. Available from: <https://www.clinicalkey.com.au/nursing/#!/content/book/>
5. Hart A., Pilling E., Alix J. Neonatal seizures—part 1: Not everything that jerks, stiffens and shakes is a fit. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2015. № 100. P. 170–175.
6. Hart A. R., Pilling E., Alix J. Neonatal seizures—part 2: Aetiology of acute symptomatic seizures, treatments and the neonatal epilepsy syndromes. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2015. № 100. P. 226–232.
7. Contemporary Profile of Seizures in Neonates : A Prospective Cohort Study / H. Glass et al. *J Pediatr*. 2016. № 174. P. 98–103.
8. Kadam S. D., Yu X., Johnston M. V. Neuroprotective strategies for neonates with seizures. In: Nagarajan L, editor. Current management and future strategies. London : Mac Keith Press, 2016. P. 128–145.
9. Mathieson Phenobarbital reduces EEG amplitude and propagation of neonatal seizures but does not alter performance of automated seizure detection / S. Mathieson. *Clinical Neurophysiology*. 2016. № 127(10). P. 3343–3350.
10. Nagarajan L. Treatment of neonatal seizures In: Nagarajan L, editor. Neonatal seizures: current treatment and future challenges London : MacKeith Press, 2016. P. 128–145.

11. Treatment of Seizures in the Neonate Guidelines and Consensus-based Recommendations Special Report from the ILAE Task Force on Neonatal Seizures / Ronit M. Et al. (<https://doi.org/10.1111/epi.17745>).
12. Queensland Clinical Guidelines. Hypoxic ischaemic encephalopathy. Guideline No. MN16.11-V6-R21. [Internet]. Queensland Health. 2016. [cited 1 September 2016]. Available from: <http://www.health.qld.gov.au>
13. Queensland Clinical Guideline. Maternity and Neonatal Clinical Guideline: Neonatal seizures (MN17.23-V2-R22). May 2017 (Review date: 2022). 32 p. Электронный доступ: www.health.qld.gov.au/qcgc
14. Queensland Clinical Guideline: Neonatal seizures Refer to online version, destroy printed copies after use Page 29 of 32.
15. Queensland Clinical Guidelines. Perinatal substance use-neonatal Guideline No. MN 16.38-V1- R21. [Internet]. Queensland Health. 2016. [cited 1 September 2016]. Available from: <http://www.health.qld.gov.au>
16. Clinical approach to neonatal seizures / S. Rao, B. Lewis, S. Ghosh, L. Nagarajan. In: Nagarajan L, editor. Neonatal seizures : current treatment and future challenges. London : Mac Keith Press? 2016. P. 128–145
17. Shetty J. Neonatal seizures in hypoxic-ischaemic encephalopathy – risks and benefits of anticonvulsant therapy. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2015. № 57(Suppl. 3). P. 40–43.
18. Volpe J. Neonatal seizures [Internet]. Saunders; 2008 [cited 2016 Aug 22].

Навчальне видання

Клименко Тетяна Михайлівна

Карапетян Ольга Юріївна

НЕОНАТАЛЬНІ СУДОМИ

Навчальний посібник

для слухачів циклів післядипломного навчання,

лікарів-інтернів, лікарів-стажерів

Відповідальна за випуск Т. М. Клименко



Редактор Є. В. Рубцова

Комп'ютерна верстка О. Ю. Лавриненко

Формат А4. Ум. друк. арк. 13,5. Зам. № 25-122.

Редакційно-видавничий відділ

ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022

izdatknmurio@gmail.com, vid.redact@knu.edu.ua

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.