

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН  
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

# ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2018 Том 10 №3



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2018 Vol. 10 №3

[www.epilepsia.su](http://www.epilepsia.su)

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта [epilepsia.su](http://epilepsia.su). Не предназначено для использования в коммерческих целях.  
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 646-54-95, эл. почта: [info@irbis-1.ru](mailto:info@irbis-1.ru). Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

# Причины неонатальных судорог у детей различного гестационного возраста

Заваденко А. Н., Медведев М. И., Дегтярева М. Г.,  
Рогаткин С. О., Заваденко Н. Н.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва  
(ул. Островитянова, д. 1, Москва 117997, Россия)

## Резюме

**Цель** – определить основные этиологические факторы и клинические особенности неонатальных судорог (НС) в группах новорожденных детей различного гестационного возраста (ГВ). **Материалы и методы.** Ведущие этиологические факторы НС изучались у 165 новорожденных различного ГВ. Дети, перенесшие НС, были распределены на 4 группы: I – 84 глубоко недоношенных с ГВ 28 нед. и менее, II – 52 ребенка с ГВ 29–32 нед., III – 12 детей с ГВ 33–36 нед., IV – 17 доношенных новорожденных с ГВ 37–41 нед. **Результаты.** По данным комплексного клинико-инструментального обследования 165 пациентов определены следующие причины НС: церебральная гипоксия-ишемия – у 72,1% пациентов; пери-интравентрикулярные кровоизлияния (ПВК) III/IV степени – 6,1%; внутриутробные инфекции – 9,7%; инфекции ЦНС (бактериальные менингиты и вирусные менингоэнцефалиты) – 9,7%; церебральные дисгенезии – 1,2%; наследственные обменные и дегенеративные заболевания – 1,2% детей. При этом ПВК III–IV ст. отмечались только у недоношенных детей с ГВ до 32 нед. У доношенных новорожденных возрастала роль нейроинфекций (23,5%). **Заключение.** При обследовании детей с НС следует учитывать вероятность генетических заболеваний, прежде всего при отсутствии очевидных причин раннего поражения ЦНС. Это важно потому, что в настоящее время возрастают возможности таргетной терапии при эпилептических синдромах генетической природы. Рассматриваются перспективы применения левитирацетама у детей с НС и ранними формами эпилепсии.

## Ключевые слова

Неонатальные судороги, этиология, доношенные новорожденные, недоношенные новорожденные, эпилепсия, эпилептические энцефалопатии, левитирацетам.

Статья поступила: 18.07.2018 г.; в доработанном виде: 24.08.2018 г.; принята к печати: 27.09.2018 г.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.  
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

## Для цитирования

Заваденко А. Н., Медведев М. И., Дегтярева М. Г., Рогаткин С. О., Заваденко Н. Н. Причины неонатальных судорог у детей различного гестационного возраста. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (3): 019–030. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.019-030.

## Etiologies of neonatal seizures in infants of different gestational age

Zavadenko A. N., Medvedev M. I., Degtyareva M. G., Rogatkin S. O., Zavadenko N. N.

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia)

## Summary

**Aim:** To determine main etiologies and clinical features of neonatal seizures (NS) in groups of newborns of different gestational age (GA). **Materials and Methods.** Main etiologies of NS were evaluated in 165 newborns divided into four

groups: I – 84 early preterm newborns with GA of 28 weeks or less, II – 52 newborns with 29-32 weeks GA, III – 12 newborns with 33-36 weeks GA, and IV – 17 term infants with GA between 37 and 41 wks. **Results.** In the above 165 infants, the following causes of NS were found: perinatal hypoxia-ischemia – 72.1% of cases, grade III-IV intracranial hemorrhage – 6.1%, congenital infections in 9.7%, CNS infections (bacterial meningitis and viral meningoencephalitis) – 9.7%, cerebral dysgenesis – 1.2%, and inborn errors of metabolism and neurodegenerative diseases accounted for 1.2%. Intracranial hemorrhage (grade III-IV) was detected in newborns with GA less than 32 wks only. The etiological role of CNS infections was higher in term newborns (23.5%) than in the other groups. **Conclusion.** In examining newborns with NS, genetic mechanisms should be taken into consideration, especially when no indications of early brain damage are apparent. This approach is important today as targeted therapies of gene-associated epileptic syndromes are becoming feasible. In the present article, the use of levetiracetam in infants with NS and early onset epilepsy is discussed.

#### Key words

Neonatal seizures, etiology, preterm newborns, term newborns, epilepsy, epileptic encephalopathies, levetiracetam.

**Received:** 18.07.2018; **in the revised form:** 24.08.2018; **accepted:** 27.09.2018.

#### Conflict of interests

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

All authors contributed equally to this article.

#### For citation

Zavadenko A. N., Medvedev M. I., Degtyareva M. G., Rogatkin S. O., Zavadenko N. N. Causes of neonatal seizures in infants of different gestational age. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018; 10 (3): 019-030. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.019-030 (in Russian).

#### Corresponding author

Address: 1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia.

E-mail address: aleks.zavadenko@gmail.com (Zavadenko A. N.).

## Введение

Судороги новорожденных, или неонатальные судороги (НС) находятся в центре внимания как детских неврологов, так и специалистов перинатальной медицины [1,2]. Риск развития судорог у детей первого месяца жизни выше, чем в любом другом возрастном периоде. При этом риск НС тем выше, чем меньше гестационный возраст (ГВ) и ниже масса тела ребенка при рождении [2,3]. В целом НС встречаются у 3-5 из 1000 новорожденных, но среди доношенных детей у 2-3 на 1000, а недоношенных – у 10-15 на 1000 [4].

НС, в отличие от приступов у детей более старших возрастных групп, имеют особые клинические и электроэнцефалографические характеристики, этиологические факторы и подходы к терапии. Подавляющее большинство НС являются острыми симптоматическими вследствие церебрального повреждения или дисфункции, и их возникновение нередко служит ранним маркером основного заболевания, которое может потребовать специфической терапии [3].

Значительная частота судорог у новорожденных и младенцев обусловлена морфо-функциональными особенностями головного мозга, определяющими высокую степень судорожной реактивности. Высокая подверженность приступам незрелого мозга новорожденных может быть связана с преобладанием возбуждающей нейротрансмиссии, задержкой становления ингибирования, деполяризующими/возбуждающими эффектами ГАМК, ионным дисбалан-

сом, разрывом межклеточных связей, незавершенным синаптогенезом и миелинизацией [3,5]. НС могут вызываться не только различными изменениями и повреждениями головного мозга, но и другими причинами, в т.ч. метаболическими, инфекционными, токсическими [6]. В ряде случаев НС являются первым проявлением эпилепсии.

Этиология НС – ключевой фактор, определяющий прогноз. Катамнестические исследования детей с острыми симптоматическими НС показывают, что частота развития тяжелой патологии, включая церебральные параличи, эпилепсию, нарушения психоречевого и интеллектуального развития или их сочетание, оказывается во много раз выше, чем в группах новорожденных без судорог [2,3,7]. По данным мета-анализа 44 исследований, проведенных с 1954 по 2013 г., эпилепсия развилась у 17,9% пациентов с НС, из них уже на первом году жизни – у 68,5% [8]. В ходе динамического наблюдения эпилепсия в качестве единственного заболевания отмечалась у 19,3% пациентов, а у 80,7% сопровождалась другими неврологическими нарушениями: снижением интеллекта – у 18%, церебральным параличом – у 6,1%, одновременно интеллектуальными расстройствами и церебральным параличом – у 44,8% [8].

**Цель исследования** – определить ведущие этиологические факторы НС у новорожденных детей различного гестационного возраста (ГВ); выявить клинические особенности НС у новорожденных детей в зависимости от ГВ.



### Материалы и методы

Обследовано 165 детей, перенесших НС, рожденных на сроке гестации 22–41 нед., с массой тела при рождении – от 450 до 4040 г, медиана и интерквартильный интервал – Me [LQ–UQ] 1196 [900; 1570], длиной тела – от 22 до 57 см, Me [LQ; UQ] 36 [33; 40], окружностью головы – от 20 до 37 см, Me [LQ; UQ] 27 [25; 30], окружностью груди – от 19 до 36 см, Me [LQ; UQ] 24 [22; 27]. Мальчиков было 88 (53,3%), девочек 77 (46,7%), детей из двоен 31 (18,8%), из троен – 5 (3,0%), из четверни – 4 (2,4%).

Общая продолжительность динамического наблюдения за детьми составила от двух до пяти лет. Критерием включения в исследование было наличие клинических НС в первые 28 дней жизни для доношенных новорожденных и до 44-й недели постконцептуального возраста для недоношенных. В исследование включались только пациенты с четко верифицированными НС, наблюдавшимися непосредственно во время клинического осмотра новорожденных и/или регистрации видео-ЭЭГ-мониторинга, либо после НС, подробно описанных неврологом в истории болезни.

Критерием исключения было наличие транзиторных метаболических нарушений: гипогликемии, гипокальциемии, гипомagneмией, гипер- и гипонатриемии. Пиридоксин-зависимые приступы исключались по отсутствию реакции на введение пиридоксина.

В качестве основного группирующего признака был принят ГВ детей. Сформированы четыре группы сравнения: группу I составили 84 глубоко недоношенных новорожденных с ГВ 28 нед. и менее, группу II – 52 ребенка с ГВ 29–32 нед., группу III – 12 детей с ГВ 33–36 нед. и группу IV – 17 доношенных новорожденных с ГВ 37–41 нед. Распределение детей в группах сравнения по полу, массе и длине тела, окружности головы при рождении, оценке по шкале Апгар на 1-й и 5-й мин. после рождения, длительности проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ), тяжести перинатального поражения (ПП) ЦНС представлено в **таблице 1**. Группы сравнения имели статистически значимые отличия по основным антропометрическим показателям при рождении, обусловленные ГВ.

В стационаре всем детям проведено комплексное клиничко-инструментальное обследование, включавшее анализ анамнестических сведений, оценку соматического статуса, исследование неврологического статуса с применением методов количественных шкал, видео-ЭЭГ-мониторинг, методы нейровизуализации. Тяжесть поражения ЦНС оценивали согласно Классификации перинатальных поражений ЦНС Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины [9].

**Методы нейровизуализации.** Для объективизации клинических признаков ПП ЦНС и оценки динамики выявленных структурных церебральных повреждений выполнялась нейросонография, по показаниям – КТ, МРТ. Степень ишемических и геморрагических по-

вреждений оценивали в соответствии с Классификацией перинатальных поражений ЦНС [9].

**Нейрофизиологические методы.** Проводилась компьютерная многоканальная ЭЭГ в режиме мониторинга дневного сна с визуальной экспертной оценкой биоэлектрической активности (24-канальный электроэнцефалограф с опцией видеозаписи «Neurotravel», «Ates Medica Device», Италия), в скорректированном возрасте (СВ) 36–40 нед. и 44–46 нед. от зачатия, и 6 мес.; продолжительность регистрации – не менее 45 мин. Экспертную оценку соответствия общего ЭЭГ-паттерна возрасту от зачатия и степени его отклонения от нормативных показателей в СВ 36–40 и 44–46 нед. проводили с применением «Типологической классификации ЭЭГ-паттернов сна» [10], дополненной характеристиками онтогенетических маркеров созревания БЭА [11].

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ «Statistica 8.0» (StatSoft Inc., США). Использовали методы непараметрической статистики, различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты

По данным комплексного клиничко-инструментального обследования детей всей выборки ( $n=165$ ), в качестве ведущих в этиологии НС (**табл. 2**) определены следующие шесть факторов:

1. Перинатальная церебральная гипоксия-ишемия (гипоксически-ишемическая энцефалопатия) – у 119 (72,1%) пациентов;
2. Пери-интравентрикулярные кровоизлияния (ПВК) III/IV степени у 10 (6,1%);
3. Внутриутробные инфекции – у 16 (9,7%);
4. Инфекции ЦНС (бактериальные менингиты и вирусные менингоэнцефалиты) – у 16 (9,7%);
5. Церебральные дисгенезии – у 2 (1,2%);
6. Наследственные обменные и дегенеративные заболевания – у 2 (1,2%) детей.

Распределение этиологических факторов НС в группах сравнения различалось в зависимости от ГВ обследованных пациентов.

У детей с ГВ менее 32 недель (I и II группы) основная роль в качестве причины НС принадлежала перинатальной церебральной гипоксии-ишемии, в 70,2 и 80,8% случаев соответственно. ПВК III/IV степени отмечались только в I и II группах пациентов – в 6,0 и 9,6% случаев соответственно.

У более зрелых детей (III и IV группы) церебральная гипоксия-ишемия также была лидирующей причиной НС, в III группе на ее долю приходилось 58,3%, в IV группе – 64,7%. Частота ее была ниже в сравнении с I и II группами, однако различия не достигали степени статистической значимости. У доношенных пациентов IV группы статистически значимо чаще (23,5%) по сравнению с пациентами I и II групп встречались инфекции ЦНС.

Таблица 1. Характеристика групп обследованных пациентов.

Table 1. Groups of newborns and their characteristics.

Показатель / Parameter		I группа ГВ ≤28 нед. / Group I, GA ≤28 wks, n=84		II группа ГВ 29-32 нед. / Group II, GA ≤29-32 wks, n=52		III группа ГВ 33-36 нед. / Group III, GA ≤33-36 wks, n=12		IV группа ГВ 37-41 нед. / Group IV, GA ≤37-41 wks, n=17	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Пол / Sex	М / Ж М / F	42/42	50/50	29/23	56/44	7/5	58/42	10/7	59/41
Масса, г / Weight, g	Диапазон / Range	450-1580		690-1950		1370-2730		2590-4040	
	Me [LQ; UQ]	930 [820;1090]		1420 [1200; 1580]		2160 [1630; 2370]		3600 [3280; 3700]	
Длина, см / Length, cm	Диапазон / Range	22-42		30-46		39-47		48-57	
	Me [LQ; UQ]	33 [32; 35,5]		39 [37; 40]		44,5 [41; 46]		52 [51; 53]	
Окружность головы, см / Head circumfe- rence, cm	Диапазон / Range	20-33		25-32		28-34		33-37	
	Me [LQ; UQ]	25 [23; 26]		28 [27; 29]		31 [30; 33]		35 [34; 36]	
Оценка по шкале Апгар, 1 мин. / Apgar score, 1 min	Диапазон / Range	1-7		3-7		3-8		1-8	
	Me [LQ; UQ]	5 [4; 5]		6 [4; 6]		7 [5; 7]		7 [3,5; 7]	
Оценка по шкале Апгар, 5 мин. / Apgar score, 5 min	Диапазон / Range	3-7		4-8		6-8		2-9	
	Me [LQ; UQ]	6 [5; 7]		7 [6; 7]		7 [6; 8]		8 [6; 8]	
Длительность ИВЛ, сут. / Mechanical ventilation, days	Диапазон / Range	0-79		0-55		0-27		0-104	
	Me [LQ; UQ]	31 [8; 45]		18 [9; 29]		9,5 [4; 12]		4 [1; 8,5]	
ПП ЦНС средней степени тяжести / Perinatal CNS damage (moderate)		34	40	24	46	6	50	5	29
ПП ЦНС тяжелой степени / Perinatal CNS damage (severe)		50	60	28	54	6	50	12	71

Примечание. ГВ – гестационный возраст; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ПП – перинатальное поражение.

Note. GA – gestational age.

Внутриутробные инфекции с более высокой частотой выявлены в I и III группах детей (13,1 и 16,7%), чем во II и IV группах (3,9 и 5,9%).

Редкими причинами НС в наших наблюдениях оказались церебральные дисгенезии (1,2%), наследственные обменные и дегенеративные заболевания нервной системы (1,2%).

Анализ семиологии НС, по данным медицинской документации и данным видео-ЭЭГ-мониторинга, показал, что у 38,8% обследованных пациентов (n=64) наблюдалось сочетание различных типов НС – полиморфные НС (табл. 3). Атипичные (стертые, фрагментарные) судороги в виде моторных, глазодвигательных феноменов или эпилептические неонатальные апноэ диагностировали в 29,1% (n=48) случаев. В 16,9% (n=28) были зарегистрированы клонические приступы; реже отмечались судороги миоклонического (12,1%, n=20) и тонического (3,0%,

n=5) характера. В структуре полиморфных НС наличие фокального компонента встречалось достаточно редко – в 9,1% (n=15) случаев. Приступы полиморфного характера преобладали во всех четырех группах.

У детей с ГВ менее 33 нед. (группы I и II) с большей частотой был диагностирован атипичный и миоклонический характер НС по сравнению с более зрелыми новорожденными (III и IV группы), для которых были характерны клонические и тонические НС. Фокальные клонические приступы отмечены в 21,4% случаев, главным образом – среди детей с ГВ более 32 нед. Мультифокальные клонические НС зафиксированы в 78,6% случаев, преимущественно среди детей с ГВ 32 нед. и менее. НС тонического характера во всех случаях носили генерализованный характер и встречались наиболее редко, чаще регистрировались у детей более старшего ГВ: в 33,3 и 23,5% у детей III и IV

**Таблица 2.** Этиология неонатальных судорог в группах обследованных пациентов.

**Table 2.** Etiology of neonatal seizures in the groups of newborns.

Этиологические факторы / Etiology	I группа ГВ ≤28 нед. / Group I, GA ≤28 wks, n=84		II группа ГВ 29-32 нед. / Group II, GA ≤29-32 wks, n=52		III группа ГВ 33-36 нед. / Group III, GA ≤33-36 wks, n=12		IV группа ГВ 37-41 нед. / Group IV, GA ≤37-41 wks, n=17		Всего / Total n=165	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Церебральная гипоксия-ишемия / Cerebral hypoxia-ischemia	59	70,2	42	80,8	7	58,3	11	64,7	119	72,1
ПИБК III/IV степени / Peri-intraventricular hemorrhage (Grade III/IV)	5	6,0	5	9,6	0	0	0	0	10	6,1
Внутриутробные инфекции / Intrauterine infections	11	13,1	2	3,9	2	16,7	1	5,9	16	9,7
Инфекции ЦНС – бактериальные менингиты; – вирусные менингоэнцефалиты / CNS infections – bacterial meningitis; viral meningoencephalitis	9	10,7	2	3,9	1	8,3	4	23,5	16	9,7
	6	7,1	1	1,9	0	0	0	0	7	4,2
	3	3,6	1	1,9	1	8,3	4	23,5* (p <sup>4-1</sup> , p <sup>4-2</sup> )	9	5,5
Церебральные дисгенезии – порэнцефалия – микрополигирия и микроцефалия / Cerebral dysgenesis: Porencephaly Micropolygyria and Microcephaly	0	0	1 1 0	1,9 1,9 0	1 0 1	8,3 0 8,3	0	0	2	1,2
Наследственные обменные и дегенеративные заболевания – гликогеноз Ib типа – синдром Айкари-Гутерье / Inherited metabolic and neurodegenerative diseases: Glycogenosis Ib type Aicardi-Goutieres syndrome	0	0	0	0	1 0 1	8,3 0 8,3	1 1 0	5,9 5,9 0	2	1,2

\*p<0,05.

групп по сравнению с 16,7 и 11,5% – I и II групп соответственно. Фокальный компонент полиморфных приступов в виде тонической девиации глазных яблок, в некоторых случаях совместно с отведением головы в сторону, имел место значимо чаще у детей с бóльшим ГВ ( $\chi^2(df=3)=9,66$ ,  $p=0,020$ ).

Важно отметить, что клинический тип приступов не имел статистически значимой взаимосвязи с характером и этиологией структурного повреждения мозга.

Возраст дебюта НС в 37,8% (n=59) случаев приходился на первые 24 ч жизни. На протяжении 24-72 ч жизни частота возникновения приступов снижалась до 24,2% (n=40). На протяжении периода от 72 ч до конца 1-й нед. жизни НС возникали в 3 раза реже по сравнению с 1-ми сутками и регистрировались в 12,7% (n=21) случаев. В дальнейшем на протяжении

периода от 7 дней жизни до СВ 44 нед. отмечено увеличение частоты встречаемости НС до 27,9% (n=46). По времени дебюта НС различия между группами не достигали статистической значимости.

К концу 1-й недели жизни во всех группах отмечалось значительное снижение случаев НС. В период от 7 дней до СВ 44 нед. увеличение частоты регистрации НС возрастало во всех группах, наиболее значимый рост отмечался у детей II (32,7%, n=17) и IV группы (29,4%, n=5) по сравнению с группами I (23,8%, n=20) и III (16,7%, n=2).

## Обсуждение

По данным литературы [1-3,6], причины НС охватывают широкий круг неврологических расстройств. В клинической практике установление этиологии НС имеет ключевое значение в отношении выбора лече-

Таблица 3. Клинические типы неонатальных судорог (НС) у детей обследованных групп.

Table 3. Clinical types of neonatal seizures (NS) in newborns of the examined groups.

Характер НС / Type of NS	I группа ГВ ≤28 нед. / Group I, GA ≤28 wks, n=84		II группа ГВ 29-32 нед. / Group II, GA ≤29-32 wks, n=52		III группа ГВ 33-36 нед. / Group III, GA ≤33-36 wks, n=12		IV группа ГВ 37-41 нед. / Group IV, GA ≤37-41 wks, n=17		Всего / Total n=165	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Атипичные / Atypical	23	27,4	20	38,5	2	16,7	3	17,7	48	29,1
Клонические / Clonic	14	16,7	6	11,5	4	33,3	4	23,5	28	16,9
Миоклонические / Myoclonic	15	17,9	5	9,6	—	—	—	—	20	12,1
Тонические / Tonic	1	1,2	1	1,9	2	16,7	1	5,9	5	3,0
Полиморфные (сочетание различных типов НС) / Polymorphic (combination of different NS types)	31	36,9	20	38,5	4	33,3	9	52,9	64	38,8
С фокальным компонентом / With a focal element	5	6,0* p <sup>1-3</sup> p <sup>1-4</sup>	3	5,8* p <sup>2-3</sup> p <sup>2-4</sup>	3	25,0	4	23,5	15	9,1

\*p&lt;0,05.

ния и оценки прогноза. Так, НС, обусловленные транзиторными метаболическими нарушениями периода новорожденности (гипокальциемия и гипогликемия), купируются путем коррекции метаболических изменений и обычно ассоциированы с благоприятными исходами в отношении психомоторного развития и риска эпилепсии. С другой стороны, НС, связанные со структурными изменениями ЦНС, трудно поддаются контролю и имеют неблагоприятный прогноз.

В нашу выборку не были включены дети с НС, обусловленными транзиторными метаболическими нарушениями (гипогликемией, гипокальциемией, гипомгнезией, гипер- и гипонатриемией), и пиридоксин-зависимые приступы. В результате комплексного клинко-инструментального обследования у наблюдавшихся нами 165 пациентов были определены следующие причины НС: церебральная гипоксия-ишемия (гипоксически-ишемическая энцефалопатия) — у 72,1% пациентов; ПИВК III/IV степени — у 6,1%; внутриутробные инфекции — у 9,7%; инфекции ЦНС (бактериальные менингиты и вирусные менингоэнцефалиты) — у 9,7%; церебральные дисгенезии — у 1,2%; наследственные обменные и дегенеративные заболевания — у 1,2% детей.

Результаты наших наблюдений совпадают с данными литературы о ведущей роли церебральной гипоксии-ишемии (или перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии) среди причин НС [2,3,6]. Нестабильность функционирования системы ауторегуляции мозгового кровотока и ее морфофункциональная незрелость у недоношенных новорожденных сопровождается высокой частотой гипоксически-ишемических и геморрагических поражений ЦНС в течение первой недели постнатальной

жизни. Именно в этот период у недоношенных детей возникает до 85% всех ПП ЦНС [3].

Относительно редкими причинами НС в наших наблюдениях оказались церебральные дисгенезии (1,2%), наследственные обменные и дегенеративные заболевания нервной системы (1,2%). Считается, что до 5-6% случаев НС возникают на фоне кортикальных мальформаций [2], которые чаще всего представлены туберозным склерозом, фокальной кортикальной дисплазией, гемимегалэнцефалией, лиссэнцефалией, субкортикальной ламинарной гетеротопией, перивентрикулярной узловой гетеротопией, шизэнцефалией и полимикририей. НС при грубых структурных аномалиях мозга могут иметь ранний дебют: наблюдаются внутриутробно или в первые минуты и часы после рождения. Судороги отличаются значительным полиморфизмом. В этих случаях НС предшествуют развитию симптоматической эпилепсии, часто характеризующейся резистентностью к лечению.

Достижением последних лет стало раскрытие генетических механизмов ряда церебральных дисгенезий. При этом показано, что различные клинические состояния могут быть связаны с общей молекулярно-генетической основой. Так, установлено, что мегалэнцефалия и сопутствующие ей синдромы, гемимегалэнцефалия, фокальная кортикальная дисплазия типа IIb и комплекс туберозного склероза представляют собой близкие патологические состояния, сопровождающиеся избыточным ростом мозговой ткани в результате мутаций, вызывающих изменения на разных этапах внутриклеточного сигнального пути PI3K-AKT-mTOR [5,12]. Эти заболевания могут манифестировать с НС и сопровождаться резистент-



ной к лечению эпилепсией. Между тем результаты генетической диагностики делают возможным применение патогенетической терапии – ингибиторов mTOR (например, эверолимуса).

Проведенное нами клиническое и инструментальное обследование, а также динамическое наблюдение за детьми не выявило указаний на наличие у них таких моногенных заболеваний, как доброкачественная семейная неонатальная эпилепсия и эпилептические энцефалопатии с дебютом в неонатальном периоде. Тем не менее при обследовании детей с НС следует учитывать вероятность данных состояний, прежде всего при отсутствии очевидных причин раннего поражения ЦНС. Это особенно важно потому, что в настоящее время возрастают возможности таргетной терапии у детей с эпилептическими синдромами генетической природы. В связи с этим важное значение приобретает раннее проведение генетической диагностики [5,13].

Доброкачественная семейная неонатальная эпилепсия (ДСНЭ) – редкое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования и неполной пенетрантностью. Прогноз в отношении нервно-психического развития – благоприятный. Приступы в виде серий возникают в первые дни жизни, бывают асимметричными тоническими с переходом в односторонние или асинхронные двусторонние клонии, часто сопровождаются апноэ и десатурацией. Период персистенции приступов – от 3-5 дней до нескольких недель. Определены два генетических локуса ДСНЭ, кодирующих потенциал-зависимые калиевые каналы: KCNQ2 в 20q13.3 и KCNQ3 в 8q24 [14].

Новая проблема, которая обсуждается в отношении генетических эпилепсий и особенно каналопатий, связана с тем, что мутации одних и тех же генов могут детерминировать как доброкачественные, так и тяжелые формы эпилепсии. Типичным примером такого рода служит KCNQ2, с которым связано большинство случаев ДСНЭ. Установлено, что мутации *de novo* KCNQ2 лежат в основе существенного числа случаев ранней эпилептической энцефалопатии [5], характеризующейся тяжелым течением и частыми приступами, сходными по семиологии с таковыми при ДСНЭ. В отличие от ДСНЭ при эпилептической энцефалопатии KCNQ2 клинически отмечаются мышечная гипотония, бедность спонтанных движений, отсутствие фиксации взора, снижение реактивности, на интериктальной ЭЭГ до назначения антиконвульсантов – мультифокальные изменения. По-видимому, *de novo*-мутации KCNQ2 приводят к более значительным изменениям функций калиевых каналов [5]. Если сопоставить эти факты с описанием неблагоприятных исходов в некоторых семьях с ДСНЭ с мутациями KCNQ2 и KCNQ3, а также с недавно уточненными показателями риска развития эпилепсии у пациентов с ДСНЭ, который достигает 25% [15] (что гораздо выше ранее предполагавшихся значений), представляется весьма вероятным, что ДСНЭ и эпи-

лептическая энцефалопатия KCNQ2 входят в фенотипический спектр, который детерминируется генотипом, но одновременно модифицируется генетическим фоном (генами-модификаторами). В отношении патогенетической терапии предлагается применение блокаторов калиевых каналов, в частности карбамазепина и ретигабина [5].

Сходство с симптоматическими НС может иметь дебют неонатальных эпилептических энцефалопатий, к которым относятся синдром Отахара (ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия), ранняя (неонатальная) миоклоническая энцефалопатия, злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества (синдром Коппола-Дюлака). Они могут начинаться с судорог, отмечающихся вскоре после рождения и обычно в первые 10 дней жизни. У этих детей отмечаются выраженные неврологические нарушения, отставание в развитии и резистентные к терапии эпилептические приступы.

В патогенезе ранней (неонатальной) миоклонической энцефалопатии могут играть роль врожденные нейрометаболические нарушения: некетогенная гиперглицинемия, пропионовая ацидурия, D-глициновая ацидемия, метилмалоновая ацидемия, болезнь Менкеса [6,16]. При дебюте судорог в первые месяцы жизни ребенка (до 3 мес.) основной тип приступов, как правило, – миоклонические, преимущественно возникающие в виде фрагментарного эпилептического миоклонуса. Возможно появление генерализованного миоклонуса, коротких частых, серийных приступов, тонических спазмов. С самого начала заболевания характерно статусное течение приступов. Отмечается выраженное отставание психомоторного развития. При этом методы нейровизуализации обычно не выявляют структурных церебральных дефектов, имеются лишь признаки нарастающей корковой атрофии. На ЭЭГ выявляется паттерн «вспышка-подавление» (с периодами угнетения до 4-12 сек.), особенно выраженный при записи во время сна. Через 3-4 мес. от начала заболевания возможно замещение данного паттерна модифицированной гипсаритмией или мультирегиональными спайками. В абсолютном большинстве случаев наблюдается резистентность приступов к терапии. Заболевание имеет неблагоприятный прогноз, большинство пациентов погибают в возрасте до 2 лет.

Синдром Отахара (ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия с паттерном «вспышка-подавление» на ЭЭГ) дебютирует в возрасте до 3 мес., чаще – на 1-м месяце жизни. Основной тип приступов – тонические спазмы, продолжительностью до 10 сек., обычно возникают в виде серий (до 10-40 спазмов в серию), как в период бодрствования, так и во сне. Общее количество спазмов в сутки достигает 100-400. Могут наблюдаться короткие парциальные приступы, в основном – гемиконвульсивные. По данным Ohtahara S. [17], миоклонических приступов при этом синдроме быть не должно, а если они



имеются, то, вероятнее всего, являются манифестацией ранней миоклонической энцефалопатии. Характерны резистентность приступов к терапии и неблагоприятный прогноз. На ЭЭГ выявляется «супрессивно-взрывной» паттерн («вспышка-подавление»), регистрирующийся как во время бодрствования, так и во сне. К 6 мес. данный паттерн обычно сменяется модифицированными вариантами гипсаритмии, но в ряде случаев, особенно при грубых структурных дефектах мозга, может персистировать достаточно долго.

По описаниям Ohtahara S., данный синдром полиэтиологичен, в большинстве случаев отмечается пренатальное поражение; структурные изменения часто асимметричны и встречаются в 85% случаев [17]. Как установлено в последние годы, в основе синдрома Отахара могут лежать кортикальные мальформации и различные генные мутации. Генетические изменения оказались неоднородными – обнаружено вовлечение гена ARX (фактор транскрипции – кодирует белок, регулирующий деятельность других генов и развитие структур переднего мозга) и гена STXBP1 (синтаксин-связывающий белок, регулирует функцию синаптических везикул), при изменениях которых может развиваться как синдром Отахара, так и другие варианты клинического и epileptического фенотипа [5,12]. У других пациентов с картиной синдрома Отахара были выявлены мутации KCNQ2, CDKL5, KCNT1 [12].

Получены результаты генетических исследований при злокачественных мигрирующих парциальных приступах младенчества (ЗМПМ) или синдроме Коппола-Дюлака – редкой epileptической энцефалопатии младенческого возраста, которая характеризуется дебютом в первые 6 мес. жизни, множественными, практически непрерывными электроэнцефалографическими и электроклиническими мигрирующими мультифокальными приступными паттернами с вовлечением различных независимых отделов обеих гемисфер, задержкой психомоторного развития, резистентностью к антиэpileptическим препаратам и тяжелым прогнозом [18]. Наиболее частой причиной служит ЗМПМ мутация *de novo* в гене KCNT1 в локусе 9q34.3 (с усилением функции), кодирующем работу активируемых натрием калиевых каналов [12]. В исследованиях *in vitro* [19], а затем в клинических наблюдениях у пациентов с ЗМПМ [20] продемонстрирована эффективность антиаритмического и противомаларийного препарата хинидин (Quinidine), который значительно уменьшал эффект «усиления функции» при мутации KCNT1 и снижал частоту приступов.

В качестве другого примера индивидуализированной терапии можно привести выраженный позитивный эффект леветирацетама у пациентов с ранней младенческой epileptической энцефалопатией, обусловленной гетерозиготной мутацией гена STXBP1 в 9q34.11 [21,22,23]. Заболевание проявляется НС

с последующим глубоким отставанием в психомоторном развитии, epilepsией (в т.ч. синдромом Отахара), экстрапирамидными расстройствами. Так, благодаря леветирацетаму, удалось достичь стойкой клинко-электроэнцефалографической ремиссии epilepsии с фармакорезистентным течением у мальчика в возрасте 1 месяца с возникшей *de novo* мутацией STXBP1 [22]. Терапевтический эффект леветирацетама у этих пациентов, вероятно, связан с уникальным механизмом действия: связывание с гликопротеином синаптических везикул SV2A и регуляция динамики выброса нейромедиаторов в синаптическую щель приводят к снижению epileptической активности нейронов. Высокая эффективность леветирацетама подтверждена на выведенной линии epileptических мышей с мутацией гена STXBP1 [24].

Представляется перспективным дальнейшее изучение молекулярно-генетических механизмов НС и epilepsий с ранним дебютом. Результаты этих исследований позволяют рассчитывать на индивидуализацию терапевтических подходов. Идентификация специфических генных мутаций может иметь существенное значение для ранней постановки диагноза, выбора оптимальной терапии и исключения ненужных назначений.

Следует отметить, что леветирацетам привлекает к себе значительное внимание, как средство терапии НС (в настоящее время данное показание для препарата официально не зарегистрировано в РФ, он разрешен к применению с возраста 1 мес.). К препаратам первой линии в лечении НС относятся фенobarбитал, фенитоин и бензодиазепины, а леветирацетам включен в число лекарственных средств второй линии [1,2]. Преимуществами леветирацетама считаются низкая частота побочных эффектов, отсутствие межлекарственных взаимодействий и неблагоприятного влияния на дальнейшее развитие ЦНС, а также доступность форм для внутривенного и перорального введения [2]. Кроме того, леветирацетам характеризуется линейной фармакокинетикой, быстрой абсорбцией (в течение 30 мин.), выведением не через печень, отсутствием связывания с протеинами плазмы (< 10%), относительно коротким периодом полужизни. Таким образом, фармакокинетика и профиль безопасности леветирацетама представляются более благоприятными, чем у традиционных средств терапии НС [2,25].

В связи с общей незрелостью ЦНС и высокой частотой патологических факторов, неблагоприятно влияющих на развивающийся мозг, у недоношенных новорожденных значительно увеличена частота НС по сравнению с доношенными детьми. НС являются отражением повреждения ЦНС, которое в 40-60% случаев обусловлено церебральной гипоксией-ишемией [2]. Повторяющиеся НС оказывают выраженное негативное влияние на развивающийся мозг даже без нарушений легочной вентиляции и церебральной

перфузии за счет увеличения метаболических потребностей ЦНС, что приводит к высвобождению возбуждающих аминокислот, в частности глутамата [26]. НС непосредственно не вызывают гибели нейронов, но сопровождаются изменениями нейрогенеза и синаптической организации [27]. Поэтому продолжительные НС сопряжены с неблагоприятным прогнозом и могут приводить к формированию стойких нарушений двигательного и интеллектуального развития.

Важная проблема, которая остается предметом дискуссий, состоит во влиянии на развивающийся мозг как самих НС, так и противоэпилептической терапии. НС – неотложные состояния, требующие быстрого лечения, поскольку судороги вызывают повреждение развивающегося мозга и, как следствие этого, приводят к развитию эпилепсии, нарушений психомоторного развития. Применяемые на современном этапе препараты первой линии в лечении НС (фенобарбитал, фенитоин и бензодиазепины) редко эффективны в предупреждении процессов эпилептогенеза и могут оказывать негативное влияние на познавательную активность детей [25,28]. В экспериментах на животных показано, что леветирacetам обладает свойствами нейропротектора и тормозит нейродегенеративные процессы на моделях гипоксии-ишемии [29] и эпилепсии [30]. Литвинова С. А. и соавт. [31] изучали эффекты леветирacetама (использовался препарат Леветинол) на начальной стадии развития эпилептической системы (ЭС) у крыс с кобальтовой эпилепсией, при этом значительное подавление пароксизмальной активности во всех исследуемых структурах мозга наблюдалось при введении Леветинола в дозе 200 мг/кг на 6-й день развития ЭС. Наибольшая выраженность противосудорожного эффекта проявлялась в гиппокампограммах, что выражалось в нормализации биоэлектрической активности и появлении регулярного тета-ритма. По данным этих исследований, эффекты Леветинола в большей степени направлены на гиппокампальные очаги эпилептиформной активности и в меньшей степени – на корковые очаги [31].

За последнее десятилетие накоплены многочисленные клинические наблюдения и проведен ряд открытых исследований эффективности леветирacetама в терапии НС различной этиологии при его

назначении после того, как не удалось добиться результатов при применении препаратов первой линии [25,28,32-38]. При этом удавалось снизить частоту НС на 50-80%. Это послужило основанием для проведения нескольких исследований эффективности леветирacetама в качестве препарата первой линии в терапии НС. Нап с соавт. [25] продемонстрировали снижение числа НС за 24 ч у 57% (21 из 37) пациентов, среди которых были недоношенные новорожденные. Ramantani с соавт. [28] в проспективном исследовании достигли полного купирования НС у 30 (79%) новорожденных, включая недоношенных, к концу 1-й недели применения леветирacetама.

Леветирacetам в РФ представлен препаратом Леветинол, который производится отечественной компанией Герофарм. Следует подчеркнуть, что Леветинол выпускается в форме раствора для приема внутрь 100 мг/мл во флаконах 300 мл. Это особенно важно для применения препарата у детей первых лет жизни.

## Заключение

Проведенное исследование показало, что основная роль в генезе НС принадлежала перинатальным гипоксически-ишемическим (72,1%) и гипоксически-геморрагическим поражениям ЦНС (6,1%), при этом ПИВК III-IV ст. отмечались только у недоношенных детей с ГВ до 32 нед. У доношенных новорожденных возростала роль нейроинфекций (23,5%). Частота редких этиологических факторов НС не зависела от ГВ пациентов. Клиническими особенностями судорог у новорожденных являлись их полиморфизм, преобладание атипичных приступов у детей с меньшим сроком гестации. Частота тонических приступов была наибольшей у детей с ГВ 33 нед. и более. Среди младенцев первых месяцев жизни, перенесших НС, необходимо выделять группу риска по формированию эпилепсии, ранними признаками которой являются фокальность и высокая частота приступов, их более поздний дебют, серийное или статусное течение, а также выявление структурных повреждений головного мозга и неблагоприятных прогностических паттернов при анализе ЭЭГ («вспышка-подавление», «общая депрессия биоэлектрической активности»).

## Литература:

1. Гузева В. И., Заваденко А. Н., Медведев М. И., Дегтярева М. Г., Холин А. А. Неонатальные судороги. В кн.: Федеральное руководство по детской неврологии. Под ред. В. И. Гузевой. М. 2016; 155-168.
2. aumer F. M., Wusthoff C. J. Neonatal seizures: evaluation, treatment and prognosis. In: Fetal and neonatal brain injury. Eds. Stevenson D. K., Benitz W. E., Sunshine Ph., Hintz S. R., Druzin M. L. 5<sup>th</sup> ed. Cambridge University Press. 2018; 655-681.
3. Abend N. S., Jensen F. E., Inder T. E., Volpe J. J. Neonatal seizures. In: Volpe's Neurology of the newborn. Eds. Volpe J. J., Inder T. E., Darras B. T., de Vries L. S., du Plessis A. J., Neil J. J., Perlman J. M.. Elsevier. 2018; 275-324.
4. Vasudevan C., Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. Semin Fetal Neonatal Med. 2013; 18 (4): 185-191. DOI: 10.1016/j.siny.2013.05.008
5. Sands T. T., McDonough T. L. Recent Advances in Neonatal Seizures. Curr Neurol Neurosci Rep. 2016; 16 (10): 92. DOI: 10.1007/s11910-016-0694-x.
6. Айкарди Ж., Бакс М., Гиллберг К. Заболевания нервной системы у детей. Пер. с англ.; под ред. А. А. Скоромца. М. 2013; 1036 с.
7. Pisani F., Spagnoli C. Neonatal seizures: a review of outcomes and outcome predictors. Neuropediatrics. 2016; 47 (1):

- 12-19. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1567873>.
8. Pisani F., Facini C., Pavlidis E., Spagnoli C., Boylan G. Epilepsy after neonatal seizures: literature review. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015; 19: 6-14. DOI: 10.1016/j.ejpn.2014.
  9. Буркова А. С., Володин Н. Н., Журба Л. Т., Медведев М. И., Рогаткин С. О., Тимонина О. В. Классификация перинатальных поражений нервной системы и их последствий у детей первого года жизни (методические рекомендации Российской Ассоциации специалистов перинатальной медицины). Вопросы практической педиатрии. 2006; 1 (2): 38-70.
  10. Строганова Т. А., Дегтярева М. Г., Володин Н. Н. Электроэнцефалография в неонатологии. М. 2005; 277 с.
  11. Дегтярева М. Г., Рогаткин С. О., Ворон О. А., Володин Н. Н. Экспертная оценка ЭЭГ физиологического сна у недоношенных детей различного гестационного возраста с перинатальными поражениями ЦНС. Вопросы практической педиатрии. 2006; 5 (1): 5-13.
  12. Mirzaa G. M., Poduri A. Megalencephaly and hemimegalencephaly: breakthroughs in molecular etiology. *Am J Med Genet C: Semin Med Genet*. 2014; 166C (2): 156-172. DOI: 10.1002/ajmg.c.31401.
  13. Pisani F., Percesepe A., Spagnoli C. Genetic diagnosis in neonatal-onset epilepsies: back to the future. *European journal of paediatric neurology*. 2018; 22 (2): 354-357. DOI: 10.1016/j.ejpn.2018.02.006.
  14. Plouin P., Neubauer B. A. Benign familial and non-familial neonatal seizures. In: *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. Eds.: M. Bureau, P. Genton, C. Dravet, A. V. Delgado-Escueta, C. A. Tassinari, P. Thomas, P. Wolf. 5<sup>th</sup> ed. Montrouge, France: John Libbey & Co. 2012; 77-88.
  15. Grinton B. E., Heron S. E., Pelekanos J. T., Zuberi S. M., Kivity S., Afawi Z., Williams T. C., Casalaz D. M., Yendle S., Linder I., Lev D., Lerman-Sagie T., Malone S., Bassan H., Goldberg-Stern H., Stanley T., Hayman M., Calvert S., Korczyn A. D., Shevell M., Scheffer I. E., Mulley J. C., Berkovic S. F. Familial neonatal seizures in 36 families: clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia*. 2015; 56 (7): 1071-1080. DOI: 10.1111/epi.13020.
  16. Холин А. А. Эпилептический статус в младенческом и раннем детском возрасте. Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. М. 2010; 54 с.
  17. Ohtahara S., Ohtsuka Y., Oka E. Epileptic encephalopathies in early infancy. *Ind. J. Pediatr*. 1997; 64: 603-612.
  18. Холин А. А. Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества или синдром Коппола-Дюлака. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2013; 113 (3): 21-27.
  19. Milligan C. J., Li M., Gazina E. V., Heron S. E., Nair U., Trager C., Reid C. A., Venkat A., Younkin D. P., Dlugos D. J., Petrovski S., Goldstein D. B., Dibbens L. M., Scheffer I. E., Berkovic S. F., Petrou S. KCNT1 gain of function in 2 epilepsy phenotypes is reversed by quinidine. *Ann Neurol*. 2014; 75 (4): 581-590. DOI: 10.1002/ana.24128.
  20. Bearden D., Strong A., Ehnott J., DiGiovine M., Dlugos D., Goldberg E. M. Targeted treatment of migrating partial seizures of infancy with quinidine. *Ann Neurol*. 2014; 76 (3): 457-461. DOI: 10.1002/ana.24229.
  21. Stamberger H., Nikanorova M., Willemsen M. H., Accorsi P., Angriman M., Baier H., Benkel-Herrenbrueck I., Benoit V., Budetta M., Caliebe A., Cantalupo G., Capovilla G., Casara G., Courage C., Deprez M., Destrée A., Dilella R., Erasmus C. E., Fannemel M., Fjær R., Giordano L., Helbig K. L., Heyne H. O., Klepper J., Kluger G. J., Lederer D., Lodi M., Maier O., Merckenschlager A., Michelberger N., Minetti C., Muhle H., Phalin J., Ramsey K., Romeo A., Schallner J., Schanze I., Shinawi M., Slegers K., Sterbova K., Syrbe S., Traverso M., Tzschach A., Uldall P., Van Coster R., Verhelst H., Viri M., Winter S., Wolff M., Zenker M., Zoccante L., De Jonghe P., Helbig I., Striano P., Lemke J. R., Møller R. S., Weckhuysen S. STXBP1 encephalopathy: A neurodevelopmental disorder including epilepsy. *Neurology*. 2016; 86 (10): 954-962. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002457.
  22. Dilella R., Striano P., Traverso M., Viri M., Cristofori G., Tadini L., Barbieri S., Romeo A., Zara F. Dramatic effect of levetiracetam in early-onset epileptic encephalopathy due to STXBP1 mutation. *Brain Dev*. 2016; 38 (1): 128-131. DOI: 10.1016/j.braindev.2015.07.002.
  23. Liu S., Wang L., Cai X. T., Zhou H., Yu D., Wang Z. Therapeutic benefits of ACTH and levetiracetam in STXBP1 encephalopathy with a de novo mutation: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (18): e0663. DOI: 10.1097/MD.00000000000010663.
  24. Kovacevic J., Maroteaux G., Schut D., Loos M., Dubey M., Pitsch J., Rummelink E., Koopmans B., Crowley J., Cornelisse L. N., Sullivan P. F., Schoch S., Toonen R. F., Stiedl O., Verhage M. Protein instability, haploinsufficiency, and cortical hyperexcitability underlie STXBP1 encephalopathy. *Brain*. 2018; 141 (5): 1350-1374. DOI: 10.1093/brain/awy046.
  25. Han J. Y., Moon C. J., Youn Y. A., Sung I. K., Lee I. G. Efficacy of levetiracetam for neonatal seizures in preterm infants. *BMC Pediatrics*. 2018; 18 (1): 131. DOI: 10.1186/s12887-018-1103-1.
  26. Thibeault-Eybalin M.-P., Lortie A., Carmant L. Neonatal seizures: do they damage the brain? *Pediatr Neurol*. 2009; 40 (3): 175-180. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.10.026.
  27. Holmes G. L. Effects of seizures on brain development: lessons from the laboratory. *Pediatr Neurol*. 2005; 33 (1): 1-11. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2004.12.003.
  28. Ramantani G., Ikonomidou C., Walter B., Rating D., Dinger J. Levetiracetam: safety and efficacy in neonatal seizures. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011; 15 (1): 1-7.
  29. Hanon E., Klitgaard H. Neuroprotective properties of the novel antiepileptic drug levetiracetam in the rat middle cerebral artery occlusion model of focal cerebral ischemia. *Seizure*. 2001; 10 (4): 287-93.
  30. Marini H., Costa C., Passaniti M., Esposito M., Campo G. M., Ientile R., Adamo E. B., Marini R., Calabresi P., Altavilla D. Levetiracetam protects against kainic acid induced toxicity. *Life Sci*. 2004; 74 (10): 1253-1264.
  31. Литвинова С. А., Воронина Т. А., Неробкова Л. Н., Кутепова И. С., Авакян Г. Г., Авакян Г. Н. Особенности действия леветинола на развитие судорожной активности у крыс с кобальт-индуцированной хронической эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018; 10 (1): 52-62. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2018.10.1.052-062>.
  32. Shoemaker M., Rotenberg J. Levetiracetam for the treatment of neonatal seizures. *J Child Neurol*. 2007; 22 (1): 95-98. <https://doi.org/10.1177/0883073807299973>.
  33. Fürwentsches A., Bussmann C., Ramantani G., Ebinger F., Philipp H., Pöschl J., Schubert S., Rating D., Bast T. Levetiracetam in the treatment of neonatal seizures: a pilot study. *Seizure*. 2010; 19 (3): 185-189. DOI: 10.1016/j.seizure.2010.01.003.
  34. Khan O., Cipriani C., Wright C., Crisp E., Kirmani B. Role of intravenous levetiracetam for acute seizure management in preterm neonates. *Pediatr Neurol*. 2013; 49 (5): 340-343. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.05.008.
  35. Rakshashbuvankar A., Rao S., Kohan R., Simmer K., Nagarajan L. Intravenous levetiracetam for treatment of neonatal seizures. *J Clin Neurosci*. 2013; 20 (8): 1165-1167. DOI: 10.1016/j.jocn.2012.08.014.
  36. Shin J. W., Jung Y. S., Park K., Lee S. M., Eun H. S., Park M. S., Park K. I., Namgung R. Experience and pharmacokinetics of Levetiracetam in Korean neonates with neonatal seizures. *Korean journal of pediatrics*. 2017; 60 (2): 50-54. DOI: 10.3345/kjp.2017.60.2.50.
  37. Venkatesan C., Young S., Schapiro M., Thomas C. Levetiracetam for the treatment of seizures in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J Child Neurol*. 2017; 32 (2): 210-214. DOI: 10.1177/0883073816678102.
  38. Neining M. P., Ullmann M., Dahse A. J., Syrbe S., Bernhard M. K., Frontini R., Kiess W., Merckenschlager A., Thome U., Bertsche T. et al. Use of Levetiracetam in neonates in clinical practice: a retrospective study at a German university hospital. *Neuropediatrics*. 2015; 46 (5): 329-334. DOI: 10.1055/s-0035-1558969.



## References:

- Guzeva V.I., Zavadenko A.N., Medvedev M.I., Degtyareva M.G., Holin A.A. Neonatal seizures. In: Federal Guideline for Pediatric Neurology. Ed. V.I. Guzeva [Neonatal'nye sudorogi. V kn.: Federal'noe rukovodstvo po detskoj nevrologii. Pod red. V.I. Guzevoy (in russian)]. Moscow. 2016; 155-168.
- Baumer F.M., Wusthoff C.J. Neonatal seizures: evaluation, treatment and prognosis. In: Fetal and neonatal brain injury. Eds. Stevenson D.K., Benitz W.E., Sunshine Ph., Hintz S.R., Druzin M.L. 5th ed. Cambridge University Press. 2018; 655-681.
- Abend N.S., Jensen F.E., Inder T.E., Volpe J.J. Neonatal seizures. In: Volpe's Neurology of the newborn. Eds. Volpe J.J., Inder T.E., Darras B.T., de Vries L.S., du Plessis A.J., Neil J.J., Perlman J.M.. Elsevier. 2018; 275-324.
- Vasudevan C., Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013; 18 (4): 185-191. DOI: 10.1016/j.siny.2013.05.008
- Sands T.T., McDonough T.L. Recent Advances in Neonatal Seizures. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016; 16 (10): 92. DOI: 10.1007/s11910-016-0694-x.
- Aykardi Z.H., Baks M., Gillberg K. Diseases of the nervous system in children. Trans. from the English; Ed. A.A. Skorotets [Zabolevaniya nervnoy sistemy u detey. Per. s angl.; pod red. A.A. Skorotetsa (in russian)]. Moscow. 2013; 1036 s.
- Pisani F., Spagnoli C. Neonatal seizures: a review of outcomes and outcome predictors. *Neuropediatrics.* 2016; 47 (1): 12-19. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1567873>.
- Pisani F., Facini C., Pavlidis E., Spagnoli C., Boylan G. Epilepsy after neonatal seizures: literature review. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015; 19: 6-14. DOI: 10.1016/j.ejpn.2014.
- Burkova A.S., Volodin N.N., ZHurbal L.T., Medvedev M.I., Rogatkin S.O., Timonina O.V. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2006; 1 (2): 38-70.
- Stroganova T.A., Degtyareva M.G., Volodin N.N. Electroencephalography in neonatology [Elektroentsefalografiya v neonatologii (in russian)]. Moscow. 2005; 277 s.
- Degtyareva M.G., Rogatkin S.O., Voron O.A., Volodin N.N. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2006; 5 (1): 5-13.
- Mirzaa G.M., Poduri A. Megalencephaly and hemimegalencephaly: breakthroughs in molecular etiology. *Am J Med Genet C: Semin Med Genet.* 2014; 166C (2): 156-172. DOI: 10.1002/ajmg.c.31401.
- Pisani F., Percepe A., Spagnoli C. Genetic diagnosis in neonatal-onset epilepsies: back to the future. *European journal of paediatric neurology.* 2018; 22 (2): 354-357. DOI: 10.1016/j.ejpn.2018.02.006.
- Plouin P., Neubauer B.A. Benign familial and non-familial neonatal seizures. In: Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence. Eds.: M. Bureau, P. Genton, C. Dravet, A.V. Delgado-Escueta, C.A. Tassinari, P. Thomas, P. Wolf. 5th ed. Montrouge, France: John Libbey & Co. 2012; 77-88.
- Grinton B.E., Heron S.E., Pelekanos J.T., Zuberi S.M., Kivity S., Afawi Z., Williams T.C., Casalaz D.M., Yendle S., Linder I., Lev D., Lerman-Sagie T., Malone S., Bassan H., Goldberg-Stern H., Stanley T., Hayman M., Calvert S., Korczyn A.D., Shevell M., Scheffer I.E., Mulley J.C., Berkovic S.F. Familial neonatal seizures in 36 families: clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia.* 2015; 56 (7): 1071-1080. DOI: 10.1111/epi.13020.
- Holin A.A. Epileptic status in infancy and early childhood. MD diss. [Epilepticheskiy status v mladencheskom i rannem detskom vozraste. Avtoref. diss. ...dokt. med. nauk (in russian)]. Moscow. 2010; 54 s.
- Ohtahara S., Ohtsuka Y., Oka E. Epileptic encephalopathies in early infancy. *Ind. J. Pediatr.* 1997; 64: 603-612.
- Holin A.A. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova.* 2013; 113 (3): 21-27.
- Milligan C.J., Li M., Gazina E.V., Heron S.E., Nair U., Trager C., Reid C.A., Venkat A., Younkin D.P., Dlugos D.J., Petrovski S., Goldstein D.B., Dibbens L.M., Scheffer I.E., Berkovic S.F., Petrou S. KCNT1 gain of function in 2 epilepsy phenotypes is reversed by quinidine. *Ann Neurol.* 2014; 75 (4): 581-590. DOI: 10.1002/ana.24128.
- Bearden D., Strong A., Ehnot J., DiGiovine M., Dlugos D., Goldberg E.M. Targeted treatment of migrating partial seizures of infancy with quinidine. *Ann Neurol.* 2014; 76 (3): 457-461. DOI: 10.1002/ana.24229.
- Stamberger H., Nikanorova M., Willemsen M.H., Accorsi P., Angriman M., Baier H., Benkel-Herrenbrueck I., Benoit V., Budetta M., Caliebe A., Cantalupo G., Capovilla G., Casara G., Courage C., Deprez M., Destrée A., Dilella R., Erasmus C.E., Fannemel M., Fjær R., Giordano L., Helbig K.L., Heyne H.O., Klepper J., Kluger G.J., Lederer D., Lodi M., Maier O., Merkenschlager A., Michelberger N., Minetti C., Muhle H., Phalin J., Ramsey K., Romeo A., Schallner J., Schanze I., Shinawi M., Slegers K., Sterbova K., Syrbe S., Traverso M., Tzschach A., Uldall P., Van Coster R., Verhelst H., Viri M., Winter S., Wolff M., Zenker M., Zoccante L., De Jonghe P., Helbig I., Striano P., Lemke J.R., Møller R.S., Weckhuysen S. STXBP1 encephalopathy: A neurodevelopmental disorder including epilepsy. *Neurology.* 2016; 86 (10): 954-962. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002457.
- Dilella R., Striano P., Traverso M., Viri M., Cristofori G., Tadini L., Barbieri S., Romeo A., Zara F. Dramatic effect of levetiracetam in early-onset epileptic encephalopathy due to STXBP1 mutation. *Brain Dev.* 2016; 38 (1): 128-131. DOI: 10.1016/j.braindev.2015.07.002.
- Liu S., Wang L., Cai X.T., Zhou H., Yu D., Wang Z. Therapeutic benefits of ACTH and levetiracetam in STXBP1 encephalopathy with a de novo mutation: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (18): e06663. DOI: 10.1097/MD.00000000000010663.
- Kovacevic J., Maroteaux G., Schut D., Loos M., Dubey M., Pitsch J., Rummelink E., Koopmans B., Crowley J., Cornelisse L.N., Sullivan P.F., Schoch S., Toonen R.F., Stiedl O., Verhage M. Protein instability, haploinsufficiency, and cortical hyperexcitability underlie STXBP1 encephalopathy. *Brain.* 2018; 141 (5): 1350-1374. DOI: 10.1093/brain/awy046.
- Han J.Y., Moon C.J., Youn Y.A., Sung I.K., Lee I.G. Efficacy of levetiracetam for neonatal seizures in preterm infants. *BMC Pediatrics.* 2018; 18 (1): 131. DOI: 10.1186/s12887-018-1103-1.
- Thibeault-Eybalin M.-P., Lortie A., Carmant L. Neonatal seizures: do they damage the brain? *Pediatr Neurol.* 2009; 40 (3): 175-180. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.10.026.
- Holmes G.L. Effects of seizures on brain development: lessons from the laboratory. *Pediatr Neurol.* 2005; 33 (1): 1-11. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2004.12.003.
- Ramantani G., Ikonomidou C., Walter B., Rating D., Dinger J. Levetiracetam: safety and efficacy in neonatal seizures. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011; 15 (1): 1-7.
- Hanon E., Klitgaard H. Neuroprotective properties of the novel antiepileptic drug levetiracetam in the rat middle cerebral artery occlusion model of focal cerebral ischemia. *Seizure.* 2001; 10 (4): 287-93.
- Marini H., Costa C., Passaniti M., Esposito M., Campo G.M., Ientile R., Adamo E.B., Marini R., Calabresi P., Altavilla D. Levetiracetam protects against kainic acid induced toxicity. *Life Sci.* 2004; 74 (10): 1253-1264.
- Litvinova S.A., Voronina T.A., Nerobkova L.N., Kutepova I.S., Avakyan G.G., Avakyan G.N. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2018; 10 (1): 52-62. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2018.10.1.052-062>.
- Shoemaker M., Rotenberg J. Levetiracetam for the treatment of neonatal seizures. *J Child Neurol.* 2007; 22 (1): 95-98. <https://doi.org/10.1177/0883073807299973>.
- Fürwentsches A., Bussmann C., Ramantani G., Ebinger F., Philipp H., Pöschl J., Schubert S., Rating D., Bast T. Levetiracetam in the treatment of neonatal seizures: a pilot study. *Seizure.* 2010; 19 (3): 185-189. DOI: 10.1016/j.seizure.2010.01.003.
- Khan O., Cipriani C., Wright C., Crisp E., Kirmani B. Role of intravenous levetiracetam for acute seizure management in preterm neonates. *Pediatr Neurol.* 2013; 49 (5): 340-343. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.05.008.
- Rakshasbhuvankar A., Rao S., Kohan R., Simmer K., Nagarajan L. Intravenous levetiracetam for treatment of neonatal seizures. *J Clin Neurosci.* 2013; 20 (8): 1165-1167. DOI: 10.1016/j.jocn.2012.08.014.
- Shin J.W., Jung Y.S., Park K., Lee S.M., Eun H.S., Park M.S., Park K.I., Namgung R. Experience and pharmacokinetics of Levetiracetam in



- Korean neonates with neonatal seizures. *Korean journal of pediatrics*. 2017; 60 (2): 50-54. DOI: 10.3345/kjp.2017.60.2.50.
37. Venkatesan C., Young S., Schapiro M., Thomas C. Levetiracetam for the treatment of seizures in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J Child Neurol*. 2017; 32 (2): 210-214. DOI: 10.1177/0883073816678102.
38. Neininger M. P., Ullmann M., Dahse A. J., Syrbe S., Bernhard M. K., Frontini R., Kiess W., Merkschlager A., Thome U., Bertsche T. et al. Use of Levetiracetam in neonates in clinical practice: a retrospective study at a German university hospital. *Neuropediatrics*. 2015; 46 (5): 329-334. DOI: 10.1055/s-0035-1558969.

**Сведения об авторах:**

Заваденко Александра Николаевна – к.м.н., доцент кафедры неонатологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова Минздрава России. Тел.: +7(495)612-78-81. E-mail: [aleks.zavadenko@gmail.com](mailto:aleks.zavadenko@gmail.com).

Медведев Михаил Иванович – д.м.н., профессор кафедры неонатологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

Дегтярева Мария Григорьевна – д.м.н., профессор кафедры неонатологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

Рогаткин Сергей Олегович – д.м.н., профессор кафедры неонатологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

Заваденко Николай Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

**About the authors:**

Zavadenko Aleksandra Nikolaevna – MD, PhD, Neurologist, Associate Professor, Department of Neonatology, Faculty of Postgraduate Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. Tel.: +7(495)612-78-81. E-mail: [aleks.zavadenko@gmail.com](mailto:aleks.zavadenko@gmail.com).

Medvedev Mihail Ivanovich – MD, PhD, Professor, Department of Neonatology, Faculty of Postgraduate Education, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University.

Degtyareva Mariya Grigor'evna – MD, PhD, Professor, Department of Neonatology, Faculty of Postgraduate Education, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University.

Rogatkin Sergey Olegovich – MD, PhD, Professor, Department of Neonatology, Faculty of Postgraduate Education, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University.

Zavadenko Nikolay Nikolaevich – MD, PhD, Professor & Head, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University.