

Основные причины фармакорезистентности неонатальных судорог

Н.Н.Володин¹, М.И.Медведев¹, Г.А.Самсыгина¹, А.В.Горбунов¹, В.П.Гераськина¹, М.Г.Дегтярева¹, С.О.Рогаткин¹, М.В.Кыштым³, О.В.Потапова², Е.Н.Морозова², О.В.Гребенникова¹

¹Российский государственный медицинский университет, Москва;

²Городская больница №8, Москва;

³Детская городская клиническая больница №13 им. Н.Ф.Филатова, Москва

Под наблюдением находилось 146 новорожденных с судорогами, из них у 32 (22%) судороги были резистентны к стандартной терапии фенобарбиталом. Выяснялись причины, определяющие фармакорезистентность судорог. Проводилось комплексное обследование, включающее клиническое наблюдение, ЭЭГ-мониторинг, лучевую диагностику (нейросонографию, компьютерную и магнитно-резонансную томографию), генетическое исследование. Установлено, что основными причинами, определяющими резистентность судорог, являются пренатальные нарушения структуры головного мозга, включая опухоли (47%), тяжелые перинатальные поражения – церебральная гипоксия-ишемия, кровоизлияния (44%), редко – постнатальный энцефалит, наследственная патология.

Ключевые слова: неонатальные судороги, фармакорезистентность, фенобарбитал, гипоксия-ишемия, дисгенезия, лучевая диагностика, новорожденные

Main causes of pharmacological resistance of neonatal convulsions

N.N.Volodin¹, M.I.Medvedev¹, G.A.Samsygina¹, A.V.Gorbunov¹, V.P.Geras'kina¹, M.G.Degtyareva¹, S.O.Rogatkin¹, M.V.Kyshtymov³, O.V.Potapova², E.N.Morozova², O.V.Grebennikova¹

¹Russian State Medical University, Moscow;

²Municipal Hospital No 8, Moscow;

³N.F.Filatov Children's Municipal Clinical Hospital No 13, Moscow

The observation embraced 146 neonate with convulsions, of them in 32 (22%) convulsions were resistant to standard therapy with Phenobarbital. The causes determining pharmacological resistance of convulsions were being studied. A complex examination out that included clinical observation, EEG-monitoring, x-ray diagnostics (neurosonography, computed tomography and magnetic resonance imaging), genetic investigation was carried. It was found that the main causes that determined resistance of convulsions were prenatal disorders of the brain structure including tumors (47%), severe perinatal lesions – cerebral hypoxia-ischemia, hemorrhages (44%), rarely – postnatal encephalitis and hereditary pathologies.

Key words: neonatal convulsions, pharmacoresistance, Phenobarbital, hypoxia-ischemia, dysgenesis, x-ray diagnosis, neonate

Судороги новорожденных, или неонатальные судороги составляют важнейшую проблему не только современной неонатологии, но и педиатрии в целом. Это определяется высокой частотой судорог в популяции новорожденных, варьирующей в пределах 1–5%, а у недоношенных, особенно маловесных, детей достигающей 20% [1, 2]. Кроме того, неонатальные судороги могут являться первыми маркерами неврологической патологии у новорожденных. Так, у детей с неонатальными судорогами риск формирования в дальнейшем церебрального паралича возрастает в 70 раз, симптоматической эпилепсии – в 20 раз, органических форм нарушения психоречевого и интелек-

туального развития – в 18 раз, чем у детей без неонатальных судорог [3, 4].

Традиционной базовой терапией неонатальных судорог являются производные барбитуровой кислоты, которые почти в 70% случаев позволяют прекратить судороги [1, 5]. Вместе с тем, в 20–30% случаев неонатальные судороги резистентны к барбитуратам, что определяет поиск методов терапии, включая поиск новых антиконвульсантов и нейрохирургическое лечение [2, 4]. Первым шагом для выбора эффективного метода или препарата для лечения резистентных неонатальных судорог является установление причины, их вызывающей или фактора риска, определяющего формирование фармакорезистентности, что и было целью настоящего исследования.

Для корреспонденции:

Медведев Михаил Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры неонатологии Российского государственного медицинского университета
Адрес: 127287, Москва, 4-й Вятский переулок, 41
Телефон: (495) 612-7881

Статья поступила 09.04.2008 г., принята к печати 11.09.2008 г.

Пациенты и методы

За период 2003–2008 гг. под наблюдением находилось 146 новорожденных с различными формами неонатальных судорог. Диагноз неонатальных судорог устанавливали в со-

ответствии с Международной классификацией эпилепсий и эпилептических синдромов (1989 г.), а их конкретные формы – согласно Классификации неонатальных судорог Американской ассоциации специалистов перинатальной медицины (2002 г.) [1, 6]. Метаболические нарушения, являющиеся причиной судорог, которые требовали специфической метаболической коррекции, были исключены.

Обследование и лечение детей проводилось в стационарных условиях в Городской больнице №8 Москвы и Детской городской клинической больнице №13 им. Н.Ф.Филатова Москвы. Лучевую диагностику (компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга) производили в Морозовской детской городской клинической больнице Москвы. Проспективное наблюдение осуществляли в амбулаторных условиях в отделениях катамнеза Детской городской клинической больницы №13 и Городской больницы №8 Москвы.

После появления судорог и исключения метаболических нарушений, всем 146 новорожденным был назначен антиконвульсант – фенобарбитал в дозе 10–20 мг/кг массы тела в сутки; препарат вводился орально, а при нарушении сосания и глотания – через зонд, 2–3 раза в сутки. Назначение фенобарбитала было симптоматическим после клинической диагностики судорог, без верификации церебрального повреждения. При серийных судорогах и при судорожном статусе парентерально вводились реланиум или его аналоги, 20% раствор натрия оксибутирата, стероидные препараты.

Судороги у 32 новорожденных расценивались как фармакорезистентные через 7 сут неэффективного предшествующего лечения максимально допустимыми дозами барбитуратов (20 мг/кг массы тела в сутки).

Всем пациентам произведено полное клиническое обследование, включавшее неврологический и соматический статусы, ЭЭГ-мониторинг, нейросонографию, компьютерную томографию головного мозга (КТ). По показаниям, для уточнения характера врожденных аномалий, у 8 пациентов произведена магнитно-резонансная томография (МРТ).

Результаты исследования и их обсуждение

У 31 из 32 новорожденного судороги были симптоматическими. У 1 ребенка выявлен наследственно детерминированный характер судорог с обнаружением патологического гена – индикатора (судороги расценены как идиопатические).

Среди 32 новорожденных с фармакорезистентными неонатальными судорогами преобладали недоношенные дети (рожденные на сроке гестации 28–32 нед – 10 детей, 33–36 нед – 8 детей, 37–40 нед – 14 детей). Распределение пациентов по формам неонатальных судорог было следующим: генерализованные мультифокальные клонические – у 8, парциальные – у 6, атипичные – у 7, миоклонические – у 6, полиморфные – у 5 пациентов. Дебют неонатальных судорог варьировал от первых часов после рождения до первых 7 сут (168 ч) постнатальной жизни, то есть приходился на ранний неонатальный период. В клинической картине приступов у 24 пациентов преобладали эпилептические черты (парциальность, миоклонический характер, атипичность, полиморфизм – несколько типов судорог у одного ребенка). У всех наблюдаемых детей отмечалась высокая частота приступов в течение суток (от 8–10 до нескольких десятков). У 12 пациентов при-

ступы были серийными, у 6 пациентов периодически возникали судорожные статусы преимущественно мультифокальных клонических судорог, длительностью до 20–30 мин с развитием в конце приступа тонической их фазы. Комплексное исследование, с применением методов этапной лучевой диагностики, ЭЭГ-мониторинга и генетического обследования, позволило выявить основные этиологические факторы резистентных к фенобарбиталу неонатальных судорог. Это были: перинатальная церебральная гипоксия-ишемия тяжелой степени (8), сочетание гипоксии и внутричерепных кровоизлияний (4), оболочечные кровоизлияния при родовой травме (2), последствия врожденного инфекционного поражения головного мозга (4), острый неонатальный энцефалит (2), дисгенезии (7) и опухоли мозга (4), наследственная – доминантная форма неонатальных судорог (1). У 31 пациента с фармакорезистентными судорогами в головном мозге с помощью комплексного лучевого исследования были выявлены различные структурные изменения пре- и перинатального генеза (таблица).

Как видно из данных, представленных в таблице, общее число структурных изменений не соответствует количеству пациентов, так как у одного пациента обычно их выявлялось несколько.

Практически у всех пациентов (у 31) выявлены различные структурные нарушения головного мозга, которые можно подразделить на следующие группы (по времени их возникновения): пренатальные (эмбриофетальные вследствие различных аномалий развития головного мозга) – у 11, перинатальные – у 14, постнатальные (энцефалит) – у 2, опухоли головного мозга – у 4.

У одного пациента 12 дней каких-либо отклонений в строении мозга не было обнаружено и судороги расценены как идиопатические. У этого ребенка, родившегося в срок с хорошими массо-ростовыми показателями (масса тела – 4100 г, длина – 54 см), на 5-е сут после выписки из родильного дома возникли генерализованные мультифокальные клонические судороги. Бригадой «скорой помощи» ребенок был доставлен в клинику. В отделении каких-либо отклонений от норм со сто-

Таблица. Структурные изменения в головном мозге новорожденных с резистентными судорогами, выявленные при комплексной лучевой диагностике (n = 31)

Структурные изменения головного мозга	абс.
Гипоплазия мозга	2
Гемимегалэнцефалия	1
Голопрозэнцефалия	1
Порэнцефалия	3
Кисты	12
Недоразвития мозолистого тела	4
Агенезия мозолистого тела	2
Микрополигирия	3
Пахигирия	2
Агирия (лиссэнцефалия)	1
Шизэнцефалия	1
Нейрональные гетеротопии (очаговые)	1
Нейрональные гетеротопии – синдром двойной коры	1
Кальцификаты	5
Отек	4
Перивентрикулярная лейкомаляция	4
Другие виды церебральной ишемии	12
Вентрикуломегалия	12
Внутрижелудочковые кровоизлияния 3 степени	2
Оболочечные кровоизлияния	2
Атрофия мозга	6
Опухоли головного мозга	4

роны нервной системы в периоды ремиссии обнаружено не было, включая КТ и МРТ исследования, кроме частых серийных судорог, резистентных ко всем методам лечения. Из анамнеза стало известно, что у отца ребенка в периоде новорожденности также были судороги, которые внезапно прекратились к двухнедельному возрасту. Было заподозрено наследственное заболевание, что подтвердилось в дальнейшем при генетическом обследовании. У ребенка и его отца был выявлен патологический ген KCNQ 2, расположенный на длинном плече 20-й хромосомы, ответственный за развитие неонатальных семейных судорог. В возрасте 27 дней судороги прекратились самостоятельно, в дальнейшем психомоторное развитие ребенка и ЭЭГ соответствовали параметрам возрастной нормы.

Иллюстрациями изложенного могут служить томограммы головного мозга у новорожденных с резистентными судорогами (рис.1–9).

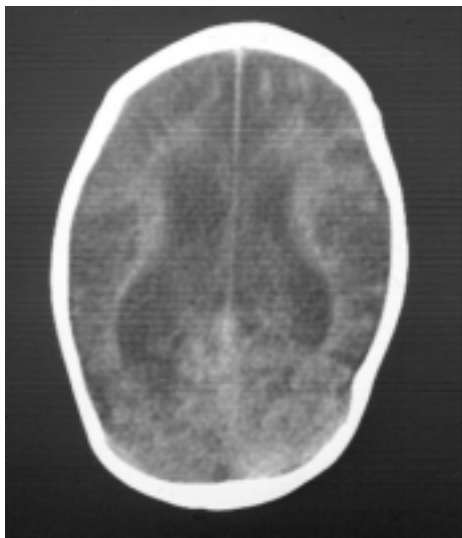


Рис. 1. КТ головного мозга ребенка в возрасте 22 сут с перенесенной церебральной гипоксией-ишемией 3-й степени и полиморфными неонатальными судорогами. Выражена диффузная корковая и центральная атрофия, нормотензивная вентрикуломегалия.

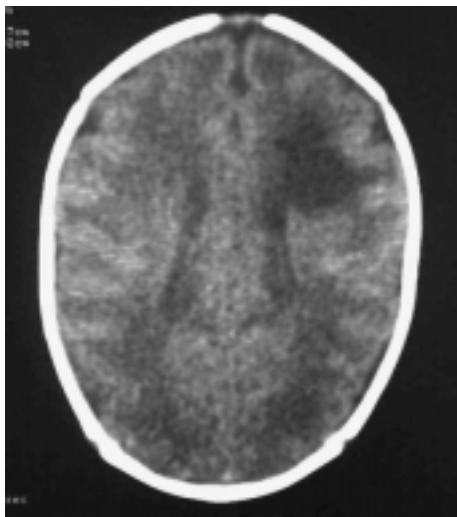


Рис. 2. КТ недоношенного ребенка (гестационный возраст 32 нед) с церебральной гипоксией – ишемией 3-й степени и неонатальными судорогами (мультифокальными клоническими и парциальными левосторонними клоническими) на 18 сут жизни. Выражена диффузная энцефалолейкомаляция, обширная киста в правой лобной доле.

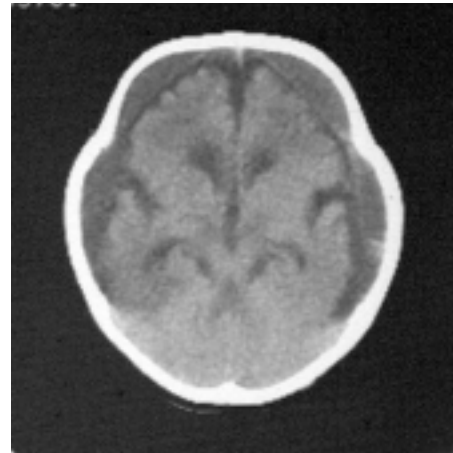


Рис. 3. КТ ребенка в возрасте 1 мес с двусторонним субдуральным кровоизлиянием. В правой лобно-височной области визуализируется свежее кровоизлияние (участок повышенной плотности) в хроническую субдуральную гематому. Неонатальные судороги при дебюте генерализованные клонические, затем парциальные левосторонние тонические

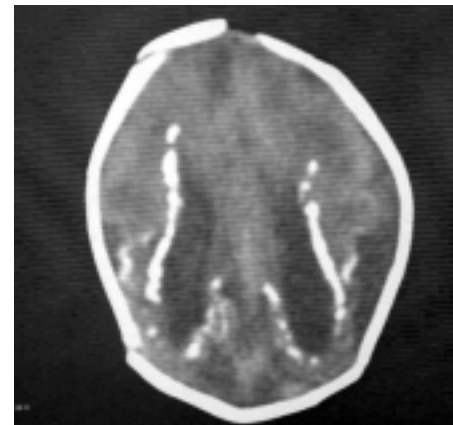


Рис. 4. КТ ребенка в возрасте 27 дней с последствиями перенесенного врожденного цитомегаловирусного энцефалита. Выражены церебральная атрофия, атрофическая гидроцефалия и линейно расположенные субэпендимальные кальцификаты. Неонатальные судороги мультифокальные, атипичного, статусного течения.

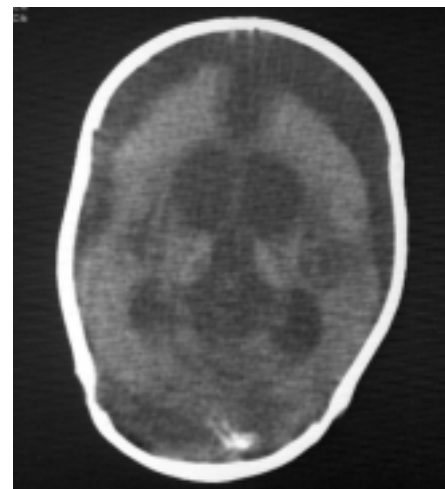


Рис. 5. КТ ребенка в возрасте 28 дней с церебральной дисгенезией (лиссэнцефалия – пахигирия), хроническими субдуральными гематомами, гипоксическим поражением базальных ганглиев, неонатальными полиморфными судорогами (мультифокальные клонические и атипичные – апноэ).

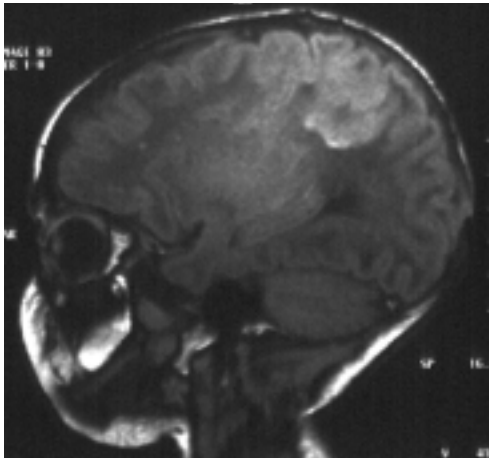


Рис. 6. МРТ ребенка в возрасте 28 дней с неонатальной эпилептической энцефалопатией и синдромом Охтаха. Визуализируется клеточная нейрональная гетеротопия в левой гемисфере. Неонатальные судороги – асимметричные тонические спазмы, офтальмические и генерализованные клонические.

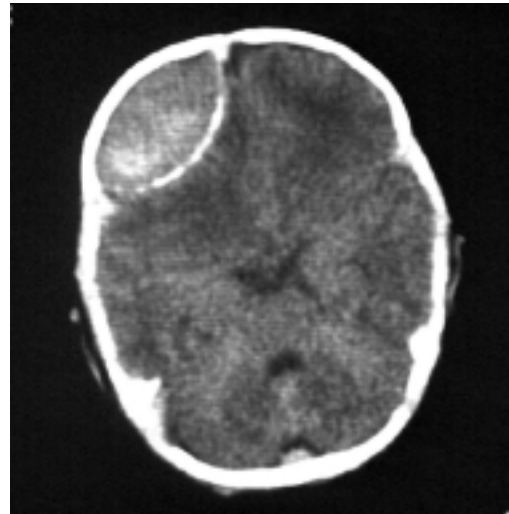


Рис. 9. КТ ребенка в возрасте 11 дней с эпидуральной гематомой левой лобной области. Визуализируется участок повышенной плотности в форме «двойковыпуклой линзы».

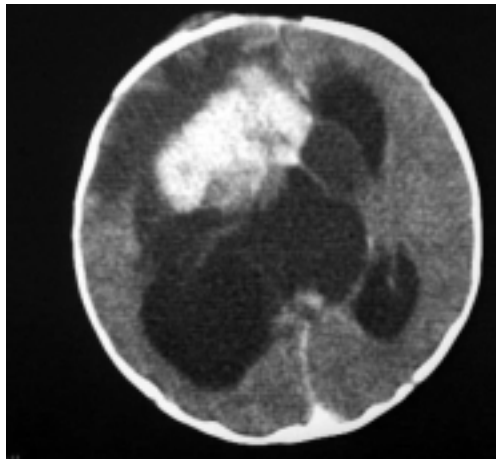


Рис. 7. КТ ребенка в возрасте 5 дней с хориоидпапилломой, приведшей к развитию окклюзионной гидроцефалии, резистентных клонических парциальных, офтальмических и тонических судорог.

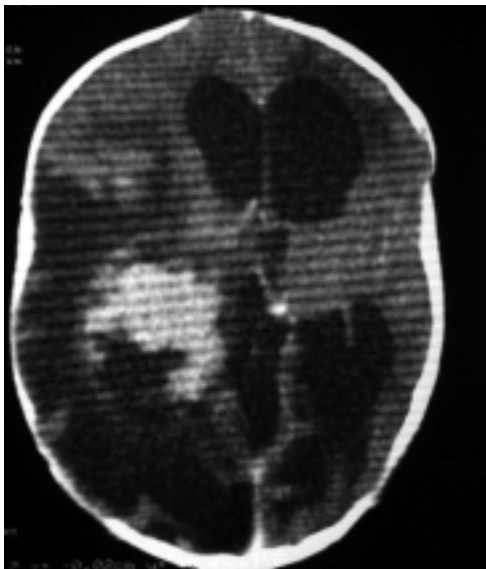


Рис. 8. КТ ребенка в возрасте 7 дней с анапластической астроцитомой, приведшей к развитию окклюзионной гидроцефалии, резистентными судорогами.

В результате проведенного исследования группы новорожденных с фармакорезистентными к базовой терапии фенобарбиталом судорогами, было показано, что основными факторами, приводящими к феномену резистентности, служат ранние структурные изменения головного мозга.

Прогностически неблагоприятными клиническими критериями неонатальных судорог, резистентных к лечению барбитуратами, были: ранний дебют, полиморфизм судорог, их парциальность, миоклонический характер, высокая частота в течение суток, серийный характер и статусное течение приступов. Эти клинические особенности определяют эпилептические черты неонатальных судорог и требуют назначения длительного антиконвульсантного лечения. В настоящее время базовыми препаратами для лечения резистентных судорог являются производные вальпроевой кислоты, обладающие достаточно высокой противосудорожной активностью даже при тех приступах, в основе которых лежат ранние структурные изменения головного мозга [7, 8]. Мы провели лечение препаратом конвулекс 24 пациентов с фармакорезистентными неонатальными судорогами. У 19 (71%) из них отмечалась положительная динамика, у 5 (29%) позитивный эффект не был достигнут. Стойкой резистентностью даже к препаратам производных вальпроевой кислоты отличались пациенты с врожденными церебральными дисгенезиями [9].

Таким образом, анализ данных литературы и собственных наблюдений позволяет считать, что резистентные в течение 7 дней к базовой терапии барбитуратами неонатальные судороги обычно развиваются вследствие раннего органического поражения головного мозга. Основными причинами, определяющими развитие фармакорезистентности неонатальных судорог (неонатальной симптоматической эпилепсии), являются пренатальные поражения головного мозга из группы церебральных дисгенезий, включая опухоли головного мозга (47%) и тяжелые перинатальные его поражения (44%). Реже имеют значение инфекционные и наследственные заболевания.

Фармакорезистентность неонатальных судорог по отношению к фенобарбиталу делает необходимым проведение комплексной этапной лучевой диагностики для выявления

структурных изменений головного мозга, определяющих как тактику ведения пациента, так и их прогноз.

Вальпроевая кислота обладает достаточно высокой терапевтической эффективностью при фармакорезистентных симптоматических неонатальных судорогах, что определяет необходимость ее применения у этого контингента больных.

Литература

1. Volpe J. Neurology of newborn. N.Y. 2002; 930.
2. Tharp B.R. Neonatal Seizures and Syndromes. Epilepsia 2002; 43 (Suppl.3): 2–10.
3. Володин Н.Н., Медведев М.И., Суворова Н.Д. и др. Отдаленные наблюдения за детьми с неонатальными судорогами. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2002; 2(47): 13–6.
4. Da Silva L.F., Nunes M., et al. Factors for developing epilepsy after neonatal seizures. Pediatric Neurol., 2004; 30: 271–7.
5. Mizrahi E.M., Kellaway P. Diagnosis and Management of Neonatal Seizures. Lippicott Raven 1998; 250.
6. Бурд Г.С. Международная классификация эпилепсии и основные направления ее лечения. Журнал неврол., психиатр. 1995; 3(95): 4–13.
7. Scher M.S. Neonatal Seizures and brain damage. Pediatr.Neurol. 2003; 29: 381–90.
8. Володин Н.Н., Медведев М.И. Принципы лечения судорожных и эпилептических приступов в раннем детском возрасте. Фарматека 2004; 6(84): 9–14.
9. Володин Н.Н., Медведев М.И., Рогаткин С.О. и др. Новое в лечении фармакорезистентных неонатальных судорог. Вопросы практической педиатрии 2008; 1(3): 48–51.

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Гипергликемия и гипоинсулинемия у пациентов с синдромом Фанкони–Бикеля

Синдром Фанкони–Бикеля является редким аутосомно-рецессивным заболеванием, которое характеризуется сочетанием накопления гликогена в печени и почках и нефропатией по типу синдрома Фанкони. Развивается синдром Фанкони–Бикеля в результате мутации, ведущей к дефекту специфического глюкозо-транспортера-2 (GLUT-2), осуществляющего транспорт глюкозы в гепатоцитах и базолатеральной мембране клеток проксимальных канальцев почек. Было проведено исследование с целью оценки уровня глюкозы и инсулина после оральной нагрузки глюкозой у детей с синдромом Фанкони–Бикеля. В рамках исследования 10 детям (средний возраст $7,3 \pm 4,8$ лет) с диагнозом синдром Фанкони–Бикеля, установленным в раннем детстве, проводился стандартный глюкозотолерантный тест, уровень в плазме глюкозы и инсулина измерялся в течение 2 ч, с 30-минутным интервалом. Также натощак был оценен уровень гликозилированного гемоглобина, инсулиноподобного фактора роста и липидный профиль. По результатам исследования средний уровень глюкозы в плазме крови составил $3,8 \pm 0,9$ ммоль/л натощак и $8,6 \pm 3,0$ ммоль/л через два часа после нагрузки глюкозой. Уровень глюкозы через два часа после нагрузки был выше $11,1$ ммоль/л у двух пациентов (20%) и находился между $7,75$ и $11,1$ ммоль/л у 4 детей (40%). Уровень гликозилированного гемоглобина был нормальным у всех детей и составил в среднем $5,4 \pm 0,3\%$. Средний уровень инсулина в сыворотке натощак и его пиковое значение составило соответственно $8,7 \pm 0,8$ пмол/л и $98,6 \pm 43,0$ пмол/л, при этом не было выявлено разницы между уровнем инсулина у детей с нормальными и измененными показателями орального глюкозотолерантного теста. Надо отметить, что пациенты с измененными показателями глюкозотолерантного теста были моложе ($4,8 \pm 3,2$ года против $11,0 \pm 4,8$ лет; $p = 0,04$). Уровень тощачевой глюкозы увеличивался с возрастом ($p = 0,80$, $p < 0,01$). Отмечался также повышенный уровень общего холестерина, триглицеридов и холестерина низкой плотности. Таким образом, можно говорить о следующих выводах: у большинства, но не всех пациентов с синдромом Фанкони-Бикеля, отмечаются измененные показатели орального глюкозотолерантного теста при сохранении нормального уровня гликозилированного гемоглобина. Также у них отмечается относительная гипоинсулинемия. При этом, как гипогликемия натощак, так и гипергликемия после нагрузки глюкозой улучшаются с возрастом.

Taha D., Al-Harbi N., Al-Sabban E.
Hyperglycemia and hypoinsulinemia in patients with Fanconi-Bickel syndrome.
J Pediatr Endocrinol Metab. 2008; 21(6): 581–6.