

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Ставропольский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной педиатрии

Методические указания к практическим занятиям по дисциплине

| | |
|-------------------------|------------------------|
| Наименование дисциплины | Госпитальная педиатрия |
| Специальность | 31.05.02 Педиатрия |
| Форма обучения | очная |
| Год начала подготовки | 2022 |

**Тема 6. Патология детей раннего возраста.
Гипертермический и судорожный синдромы.**

Методические указания к практическим занятиям по дисциплине «Госпитальная педиатрия»:

Разработаны
доцентом кафедры
доцентом кафедры

Водовозовой Э.В.
Леденевой Л.Н.

Обсуждены на заседании кафедры «Госпитальной педиатрии»,
зав. кафедрой

Водовозова Э.В.

Согласованы и рекомендованы к использованию в образовательном процессе для обучающихся по направлению подготовки (специальности) 31.05.02 Педиатрия 2022 года набора очной формы
20.04.2022

Руководитель ОПОП ВО, декан факультета

Климов Л.Я.

Методические указания по дисциплине «Госпитальная педиатрия» размещены в ЭИОС университета в авторской редакции

1. Цель Ознакомить обучающихся с основами нарушения терморегуляции «Гипертермический и судорожный синдромы», студенты должны научиться диагностировать данное заболевание, проводить дифференциальную диагностику и назначать терапию.

2. Учебные вопросы

1. Этиология.
2. Патогенез.
3. Классификация.
4. Клиника.
5. Диагностика. Дифференциальная диагностика.
6. Лечение.
7. Профилактика. Прогноз. Исход.

3. Теоретическая часть.

Возрастные особенности терморегуляции детского организма.

Зрелый доношенный новорожденный ребёнок по уровню терморегуляции может считаться гомойотермным, но с меньшим диапазоном внешних температур, при котором поддерживается температура тела на постоянном уровне (А.В. Мазурин, И.М. Воронцов;1986). Эта гомойотермия относительно неустойчива и поэтому новорожденные легко перегреваются и охлаждаются. Это объясняется возрастными анатомо -физиологическими особенностями и напряжённостью механизмов терморегуляции в организме новорожденного (табл.1).

Таблица 1.

Особенности терморегуляции у новорожденных детей (А.Ф. Тур, 1967; Н.П. Шабалов, 1995):

- большая теплоотдача по отношению к теплопродукции;
- ограниченная способность усиления теплоотдачи при перегревании;
- ограниченная способность усиления теплопродукции при переохлаждении (угнетение сократительного термогенеза; необходимость вырабатывать больше тепла на единицу массы тела);
- неспособность перестраивать температурный гомеостаз по типу лихорадки (относительная резистентность центра терморегуляции к лейкоцитарному пирогену; высокая концентрация в сыворотке крови аргинин-вазопрессина)

У недоношенных и незрелых новорожденных детей диапазон температурных колебаний температуры среды, при которых поддерживается постоянство температурного гомеостаза организма, значительно уже, чем у зрелых, доношенных детей. Это обусловлено незрелостью механизмов терморегуляции.

Таблица 2.

Критерии зрелости системы терморегуляции (А.В. Мазурин, И.М. Воронцов;1986):

- Стабильность ректальной температуры при температуре воздуха 20-22°C;
- Наличие разности между ректальной и аксиллярной температурой;
- Наличие суточного ритма температуры тела;
- Развитие лихорадки при инфекционных заболеваниях.

Кроме недоношенности и морфо-функциональной незрелости дисфункцию терморегуляции могут вызывать различные патологические состояния (гипоксия, внутричерепная родовая травма, внутриутробные инфекционные процессы, протекающие с поражением ЦНС и др.).

Особенностями теплопродукции новорожденных детей является преобладание несократительного термогенеза над другими механизмами образования тепловой энергии. У зрелого доношенного ребёнка несократительный термогенез в основном осуществляется за счёт метаболизма бурой жировой ткани. При этом следует помнить, что запасы теплообразующей жировой ткани у здорового новорожденного быстро уменьшаются, достигая минимума к концу неонатального периода (А.В. Мазурин,

И.М. Воронцов; 1986).

К особенностям процессов теплоотдачи новорожденного ребёнка следует отнести высокий уровень пассивной потери тепловой энергии путём конвекции и кондукции. Это связано с особенностями строения кожи в этот возрастной период – богатой васкуляризацией и тонкостью теплоизолирующего слоя. Кроме этого повышенная теплоотдача обусловлена большой поверхностью тела на единицу массы. Теплоотдача за счёт испарения с поверхности кожи формируется значительно позже – после созревания адекватных механизмов потоотделения. В целом, созревание регулируемой теплоотдачи завершается только к 7-8-летнему возрасту.

На температуру тела здорового ребёнка раннего возраста оказывают влияние многие факторы. Так, во время сна и голодания температура тела понижается, после приёма пищи, мышечных нагрузок, психического и эмоционального возбуждения повышается. Суточные колебания температуры определяют её максимальными цифрами в 15-18 часов и минимальными утром – в 4-6 часов. Эта разница может составлять у младших детей до 0,6°C, у более старших – 0,3°C. Особенно лабильна температура у детей первых 6 месяцев жизни.

Лихорадка (биологическое значение, патогенез и клинические варианты).

В процессе эволюции у гомойотермных представителей животного мира выработалась и генетически закрепились типовая терморегуляторная защитно-приспособительная реакция в ответ на воздействие различных патогенных раздражителей. Эта реакция проявляется перестройкой температурного гомеостаза и направлена на повышение температуры тела для повышения естественной реактивности организма. Повышение температуры тела в ответ на воздействие различных патогенных раздражителей (пирогенов) принято обозначать лихорадкой.

Лихорадка (febris, pyrexia)

-защитно-приспособительная реакция организма, возникающая в ответ на воздействие патогенных раздражителей и характеризующаяся перестройкой процессов терморегуляции, приводящей к повышению температуры тела, стимулирующей естественную реактивность организма.

Лихорадка принципиально отличается от нормальной реакции на чрезмерную выработку или потерю тепла организмом. Это связано с тем, что при снижении (охлаждение организма из-за погодных условий и др.) или повышении температуры тела (мышечная работа, перегревание и др.) сохраняется установка центра терморегуляции на нормализацию температуры. В то время как при лихорадке терморегуляция целенаправленно “перестраивает” процессы теплопродукции и теплоотдачи на изменение температурного гомеостаза в сторону повышения температуры организма. Кроме того, что при лихорадке температурный гомеостаз переключается на более высокий уровень (“установка новой точки термостата”), также принципиально отличаются от нормального термогенеза и механизмы активизации центра терморегуляции.

Поскольку лихорадка является неспецифической защитно-приспособительной реакцией организма, то причины, её вызывающие, весьма разнообразны. Для практических целей принято выделять лихорадку, возникающую при инфекционных заболеваниях (инфекционная лихорадка) и неинфекционную, вызываемую асептическим воспалением, различными тканевыми повреждениями и нарушениями функции ЦНС.

Лихорадка инфекционного генеза встречается наиболее часто и развивается в ответ на воздействие пирогенов вирусной или бактериальной природы. Значительно сложнее генез температурной реакции неинфекционной природы. Повышение температуры тела неинфекционного характера может быть:

-**центрального генеза** (повреждение различных отделов ЦНС – кровоизлияние, опухоль, травма, отёк мозга, дефекты развития);

-**психогенного генеза** (функциональные нарушения высшей нервной деятельности – невроз, психические расстройства, эмоциональное напряжение, воздействие гипноза);

-**рефлекторного генеза** (болевого синдром при мочекаменной, желчнокаменной болезни, раздражение брюшины и др.);

-**эндокринного генеза** (гипертиреоз, феохромоцитомы);

-**резорбционного генеза** (ушиб, сдавление, разрез, ожог, некроз, асептическое воспаление, гемолиз способствуют образованию эндогенных пирогенов белковой природы – нуклеиновых кислот);

-**лекарственная** (энтеральное или парентеральное введение ксантиновых препаратов эфедрина, метиленовой сини, гиперосмолярных растворов, антибиотиков, дифенина, сульфаниламидов).

Каждый из этих вариантов лихорадки, несмотря на общие нарушения терморегуляции, имеет специфические особенности патогенеза и клинической картины (И.П. Брызгунов, 1986). Температурная реакция неинфекционного происхождения связана с центральным и периферическим действием эндогенных пирогенов, гормонов и медиаторов. Основным звеном патогенеза в данном случае является снижение теплоотдачи, без усиления теплопродукции.

Патогенез лихорадки.

Принципиальные различия в механизмах развития лихорадки и нормального термогенеза предполагались давно, но стали понятны только в конце 19 – начале 20 вв.,

После блистательных научных работ С/ Liebermeister (1870), С.П. Боткина (1884),

А.А. Лихачева и П.П. Авророва (1902). Результаты данных исследований убедительно показали, что в основе лихорадки лежат своеобразные изменения деятельности нервных центров регуляции теплообмена. Эти изменения направлены на переключение температурного гомеостаза на более высокий уровень за счёт одновременного повышения теплопродукции и ограничения теплоотдачи. Детальная расшифровка патогенеза лихорадки стала возможной только после мощного прорыва в таких фундаментальных областях медицинской науки, как иммунология и биохимия.

Установлено, что интегральным компонентом патогенеза лихорадки являются фагоцитирующие клетки крови (нейтрофилы, моноциты) и тканевые макрофаги (E. Atkins, 1977; F. Hasseler; 1977). Доказано, что пирогенные свойства эндотоксина грам-отрицательных возбудителей обусловлены входящим в их состав липополисахаридом клеточной мембраны (O. Westphal, 1975). Изменение гомеостаза организма при инфекционной инвазии или неинфекционном воспалительном процессе приводит к активизации фагоцитоза и повышенному синтезу фагоцитами биологически

активной субстанции, приводящей к повышению температуры тела и, благодаря этому обозначенной эндогенным или лейкоцитарным пирогеном. В дальнейшем было установлено, что лейкоцитарный пироген неоднороден, а представляет собой группу белков, среди которых были выделены 2 активных полипептида с относительной молекулярной массой 13000-20000. Последние, по предложению Дж. Оппенгейма,

К. Мельцера и О. Мицела с 1979 г. принято обозначать как **интерлейкин-1 (ИЛ-1)** (J.Oppenheim, 1979).

ИНТЕРЛЕЙКИН-1 (эндогенный или лейкоцитарный пироген) – биологически активное вещество, выполняющее функции медиатора межклеточного взаимодействия острой фазы воспаления.

По согласованному мнению ИЛ-1 считается основным инициирующим медиатором в механизме развития лихорадки и других процессов острой фазы воспаления (С.В.Сапер,

С.Д.Бредер, 1992). ИЛ-1 стимулирует секрецию простагландинов, амилоидов АиР,

С-реактивного белка, гаптоглобина, α_1 -антитрипсина и церулоплазмينا. Под действием ИЛ-1 инициируется продукция Т-лимфоцитами интерлейкина-2 и повышается экспрессия клеточных рецепторов. Кроме этого происходит усиление пролиферации В-лимфоцитов, стимуляция секреции антител и экспрессии мембранного Ig-рецептора.

В нормальных условиях ИЛ-1 не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Однако при нарушении иммунного гомеостаза (инфекционное или неинфекционное воспаление) ИЛ-1 достигает преоптической области передней части гипоталамуса и взаимодействует с рецепторами нейронов центра терморегуляции (J.C.Foreman, 1989).

При этом активизируется **циклооксигеназа циклического аденозин-3',5'-монофосфата (цАМФ)**. Увеличение концентрации цАМФ способствует внутриклеточному накоплению ионов кальция, изменению Na/Ca-соотношений и перестройке активности центров теплопродукции и теплоотдачи. Это приводит к повышению образования тепловой энергии и

снижению теплоотдачи. Усиление теплопродукции достигается за счёт усиления метаболических процессов и сократительного термогенеза. Одновременно происходит сужение сосудов кожи и подкожной клетчатки, уменьшается скорость периферического сосудистого кровотока, что приводит к снижению теплоотдачи. Устанавливается новый уровень температурного гомеостаза – на более высокой точке, что приводит к повышению температуры тела (рис. 3).

Клинические варианты и биологическое значение лихорадки.

До активного внедрения в медицинскую практику жаропонижающих и антибактериальных средств анализ особенностей течения лихорадочной реакции играли важное диагностическое и прогностическое значение. При этом были выделены специфические особенности при многих инфекционных заболеваниях (брюшной тиф, малярия, сыпной тиф и др.). В то же время С.П.Боткин ещё в 1885 г. обращал внимание на условность и абстрактность усреднённых характеристик лихорадки (цит. по Н.П.Весёлкину, 1980). Кроме этого обязательно необходимо учитывать и тот факт, что характер лихорадки зависит не только от патогенности, пирогенности возбудителя и массивности его инвазии или степени выраженности процессов асептического воспаления, но и от индивидуальных возрастных и конституционных особенностей реактивности пациента, фоновых его состояний.

Лихорадку принято оценивать по степени повышения температуры тела, длительности лихорадочного периода и характеру температурной кривой:

В зависимости от степени повышения температуры:

| | |
|---------------------------------|----------------|
| - Субфебрильная | 37,2° - 38,0°С |
| - Низкая фебрильная | 38,1° - 39,0°С |
| - Высокая фебрильная | 39,1° - 40,1°С |
| - Чрезмерная (гипертермическая) | свыше 41,1°С |

В зависимости от продолжительности лихорадочного периода:

- | |
|---|
| - Эфемерная – от нескольких часов до нескольких дней. |
| - Острая – до 15 дней. |
| - Подострая – до 45 дней. |
| - Хроническая – свыше 45 дней. |

В зависимости от характера температурной кривой:

1. Постоянная лихорадка (*febris continua*) – характеризуется повышением температуры тела, при её суточных колебаниях не более 1°C.
2. Послабляющая лихорадка (*febris remittens*) – характеризуется повышением температуры тела, при котором суточные колебания температуры превышают 1°C. Температура может опускаться ниже 38°C, но не достигает нормальных цифр.
3. Перемежающаяся лихорадка (*febris intermittens*) – лихорадка, при которой в пределах суток чередуются периоды нормальной и повышенной температуры.
4. Извращённая лихорадка (*febris inversa*) – лихорадка, при которой отмечается извращение суточного температурного ритма с более высокими подъёмами температуры в утренние часы.
5. Истощающая лихорадка (*febris hestica*) – лихорадка, характеризующаяся подъёмом температуры тела до высоких цифр с очень быстрым её снижением. Возможно несколько эпизодов подъёма температуры и её падения в течение суток.
6. Неправильная лихорадка (*febris atypical*) – лихорадка, при которой отсутствуют какие-либо закономерности.

Следует отметить, что в настоящее время из-за широкого применения этиотропных (антибактериальных) и симптоматических (жаропонижающих) лекарственных средств уже на ранних сроках инфекционного заболевания типичные температурные кривые редко приходится видеть на практике.

При анализе температурной реакции очень важно не только оценить величину её подъёма, продолжительность и колебания, но сопоставить это с состоянием ребёнка и клиническими проявлениями заболевания. Это не только существенно облегчит диагностический поиск, но и позволит выбрать правильную тактику наблюдения и лечения пациента, что в конечном итоге и определит прогноз заболевания.

Особо следует обращать внимание на клинические эквиваленты соответствия процессов теплоотдачи повышенному уровню теплопродукции, т.к. в зависимости от индивидуальных особенностей и фоновых состояний лихорадка, даже при одинаковом уровне гипертермии, у детей может протекать по-разному. Так, если при повышении температуры тела теплоотдача соответствует теплопродукции, то это свидетельствует об адекватном течении лихорадки. Клинически это проявляется нормальным поведением и самочувствием ребёнка, розовой или умеренно

гиперемированной окраской кожи, влажной и тёплой на ощупь (“розовая лихорадка”). Это прогностически благоприятный вариант лихорадки.

В том случае, когда при повышении температуры тела теплоотдача из-за существенного нарушения периферического кровообращения неадекватна теплопродукции, лихорадка приобретает неадекватное течение. Клинически при этом отмечаются нарушение состояния и самочувствия ребёнка, сохраняющийся озноб, бледность кожных покровов, акроцианоз, холодные стопы и ладони (“бледная лихорадка”). Эти клинические проявления свидетельствуют о патологическом течении лихорадки, прогностически неблагоприятны и являются прямым указанием на необходимость оказания неотложной помощи.

Биологическое значение лихорадки заключается в повышении естественной реактивности организма. Повышение температуры тела приводит к усилению интенсивности фагоцитоза. Увеличению синтеза интерферона, возрастанию трансформации лимфоцитов и стимуляции антителогенеза. Повышенная температура тела препятствует размножению многих микроорганизмов (кокков, спирохет, вирусов).

Однако, лихорадка, как и всякая неспецифическая защитно-приспособительная реакция, при истощении компенсаторных механизмов или при гиперэргическом варианте может быть причиной развития патологических состояний (например, гипертермический синдром). Особо следует отметить, что на развитие неблагоприятных последствий лихорадки существенное значение могут оказать индивидуальные факторы отягощённого преморбита. Так, у детей с серьёзными заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем лихорадка может привести к развитию декомпенсации этих систем. У детей с патологией ЦНС (перинатальные энцефалопатии, синдром гемато-ликворных нарушений, эпилепсия и др.) лихорадка может спровоцировать развитие приступа судорог. Не менее важное значение для развития патологических состояний при лихорадке играет и возраст ребёнка. Чем младше ребёнок, тем опаснее для него быстрый и существенный подъём температуры в связи с высоким риском развития прогрессирующих метаболических нарушений, отёка мозга, трансминерализации и нарушением витальных функций (А.А. Андрущук, 1977).

ГИПЕРТЕРМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ.

Одним из клинических вариантов неблагоприятного течения лихорадки является гипертермический синдром. Впервые симптоматика этого патологического состояния была описана в 1922 г. (L.Ombredanne, 1922).

У детей раннего возраста развитие гипертермического синдрома в подавляющем большинстве случаев обусловлено инфекционным воспалением, сопровождающимся токсикозом. Развитие лихорадки на фоне острых микроциркуляторных обменных нарушений, лежащих в основе токсикоза (спазм с последующей дилатацией капилляров, артериовенозное шунтирование, сладжирование тромбоцитов и эритроцитов, нарастающие метаболический ацидоз, гипоксия и гиперкапния, трансминерализация и др.) приводит к усугублению патологического процесса (А.В.Папаян, Э.К.Цыбульский, 1984; А.В.Чебуркин, 1997). Происходит декомпенсация терморегуляции с резким нарастанием теплопродукции, неадекватно сниженной теплоотдачей и отсутствием эффекта от жаропонижающих препаратов.

Гипертермический синдром, в отличие от адекватной (“благоприятной”, “розовой”) лихорадки требует срочного применения комплексной неотложной терапии.

Как правило, при гипертермическом синдроме отмечается повышение температуры до высоких цифр (39-39,5°C). Однако следует помнить, что в основе выделения гипертермического синдрома в отдельный вариант температурной реакции лежит не степень повышения температуры тела до конкретных цифр, а клинические особенности течения лихорадки. Это связано с тем, что в зависимости от индивидуальных возрастных и преморбитных особенностей детей, сопутствующих заболеваний одинаковый уровень гипертермии может отмечаться при разных вариантах течения лихорадки. При этом определяющим фактором в течении лихорадки является не степень гипертермии, а адекватность терморегуляции – соответствие процессов теплоотдачи уровню теплопродукции.

Таким образом, гипертермическим синдромом следует считать патологический вариант лихорадки, при котором отмечается быстрое и неадекватное повышение температуры тела, сопровождающееся нарушением микроциркуляции, метаболическими расстройствами и прогрессивно нарастающей дисфункцией жизненно важных органов и систем.

Жаропонижающие препараты в педиатрической практике.

Жаропонижающие лекарственные средства (анальгетики-антипиретики) – являются одними из наиболее часто используемых препаратов в медицинской практике.

Жаропонижающим эффектом обладают препараты, относящиеся к группе нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НПВС).

Терапевтические возможности НПВС были открыты, как это часто бывает, задолго до понимания механизма их действия. Так, в 1763 г. было сделано первое научное сообщение о жаропонижающем действии препарата, полученного из ивовой коры (R.E.Stone,1763). Затем было установлено, что активным действующим началом ивовой коры является салицин. Постепенно синтетические аналоги салицина (салицилат натрия и ацетилсалициловая кислота) полностью заменили в терапевтической практике природные соединения.

В дальнейшем у салицилатов кроме жаропонижающего эффекта были отмечены противовоспалительная и обезболивающая активность. Одновременно синтезировались другие химические соединения, в той или иной степени, обладающие аналогичными терапевтическими эффектами (парацетамол, фенацетин и др.).

Лекарственные препараты, характеризующиеся противовоспалительной, жаропонижающей и обезболивающей активностью и не являющиеся аналогами глюкокортикоидов, стали относить в группу нестероидных противовоспалительных средств.

Механизм действия НПВС, заключающийся в подавлении синтеза простагландинов, был установлен только в начале 70-х годов нашего столетия.

| |
|---|
| Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) – лекарственные препараты, не имеющие гормональной активности, но, благодаря угнетению синтеза простагландинов, обладающие противовоспалительным, жаропонижающим и обезболивающим эффектами. |
|---|

Механизм действия жаропонижающих лекарственных средств.

В основе жаропонижающего эффекта анальгетиков-антипиретиков лежат механизмы угнетения синтеза простагландинов за счёт снижения активности циклооксигеназы. На рисунке 4 схематично представлена роль циклооксигеназы в процессе образования простагландинов.

Источником простагландинов является арахидоновая кислота, образующаяся из фосфолипидов клеточной мембраны. Под действием

циклооксигеназы (ЦОГ) арахидоновая кислота превращается в циклические эндоперекиси. Последние подвергаются ферментативному воздействию синтетаз (простагландинсинтетаза, тромбоксансинтетаза, простаглицинсинтетаза) с образованием, соответственно, простагландинов, тромбоксана и простаглицина. Кроме ЦОГ арахидоновая кислота также подвергается ферментативному воздействию липооксигеназы (ЛОГ) с образованием лейкотриенов (среди них особое значение занимает медленно реагирующее вещество анафилаксии).

В нормальных условиях активность процессов метаболизма арахидоновой кислоты строго регламентируется физиологическими потребностями организма в простагландинах, простаглицине, тромбоксане и лейкотриенах. Отмечено, что направленность вектора ферментативных превращений циклических эндоперекисей зависит от типа клеток, в которых происходит метаболизм арахидоновой кислоты. Так в тромбоцитах из большей части циклических эндоперекисей образуются тромбоксаны. В то время как в клетках сосудистого эндотелия образуется преимущественно простаглицин.

Кроме этого установлено, что существует 2 изофермента ЦОГ. Так, первый – ЦОГ-1 функционирует в обычных условиях, направляя процессы метаболизма арахидоновой кислоты на образование простагландинов, необходимых для осуществления физиологических функций организма (цитопротекторное воздействие на слизистую желудка (ПГЕ2, ПГЕ1), регуляция функциональной активности тромбоцитов и активного микроциркуляторного кровотока и др.). Второй изофермент циклооксигеназы – ЦОГ-2 – образуется только при воспалительных процессах под влиянием цитокинов (J.L.Masferrer et al.,1990; P.Needleman, P.Isacson,1997).

При воспалении происходит резкое повышение интенсивности процессов метаболизма арахидоновой кислоты. Под действием токсинов, микроорганизмов, ферментов и пр. резко активизируется фосфолипаза А₂. Это приводит к повышенному разрушению фосфолипидов клеточных мембран и образованию арахидоновой кислоты. Под действием цитокинов в зонах воспаления синтезируется ЦОГ-2 и активизируется ЛОГ. Это приводит к последующему локализованному синтезу и накоплению в местах повреждения простагландинов и лейкотриенов. Одновременно в воспалённых тканях отмечается повышенное высвобождение из фагоцитов брадикинина, гистамина, свободных радикалов кислорода, NO и повышение чувствительности болевых рецепторов. Отмечено, что простагландины, биогенные амины, свободные радикалы кислорода, NO и медленно

реагирующее вещество анафилаксии ответственны за ранние стадии воспаления (A.G.Jobnson et al.,1994).

В результате блокады ЦОГ-2 нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами уменьшается образование простагландинов. Нормализация концентрации простагландинов в месте повреждения приводит к уменьшению образования брадикинина, гистамина, эндогенных пирогенов, др. биологически активных веществ, радикалов кислорода и NO, а, следовательно, к снижению активности воспалительного процесса и устранению болевой рецепции (периферический эффект). Блокада НПВС циклооксигеназы в ЦНС сопровождается уменьшением концентрации простагландинов в цереброспинальной жидкости, что приводит к нормализации температуры тела и анальгезирующему эффекту (центральное действие)

Механизм действия НПВС.

Таким образом, воздействуя на циклооксигеназу и уменьшая синтез простагландинов, нестероидные противовоспалительные средства оказывают противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее действие.

В педиатрической практике в качестве жаропонижающих препаратов долгие годы традиционно использовались различные нестероидные противовоспалительные средства (салицилаты, производные пиразолона и пара-аминофенола). Однако к 70-м годам нашего столетия накопилось большое количество убедительных данных о высоком риске развития побочных и нежелательных эффектов при использовании многих из них. Так было доказано, что применение производных салициловой кислоты при вирусных инфекциях у детей может сопровождаться развитием синдрома Рейе (R.G.Rosenfeld, M.I.Liebbaber,1976; K.M.Starko, Ray C.G.,1980; и др.).

Были получены также достоверные данные о высокой токсичности анальгина и амидопирин. Всё это привело к значительному сокращению средств для применения в педиатрической практике. Так во многих странах мира были исключены из национальных фармакопей амидопирин, анальгин и не рекомендовано применение ацетилсалициловой кислоты у детей без специальных на то показаний.

Такой подход поддержали и специалисты ВОЗ, согласно рекомендациям которых ацетилсалициловая кислота не должна использоваться как анальгетик-антипиретик у детей в возрасте до 12 лет (WHO,1993).

Доказано, что среди всех жаропонижающих лекарственных средств только ибупрофен и парацетамол полностью отвечают критериям высокой терапевтической эффективности и безопасности и могут быть рекомендованы для использования в педиатрической практике (WHO,1993; Lesko S.M. et al.,1997 и др.).

Применение в педиатрической практике анальгина (метамизола) как жаропонижающего и обезболивающего средства допустимо лишь в некоторых случаях:

- Индивидуальная непереносимость препаратов выбора (ибупрофен, парацетамол).
- Необходимость парентерального применения анальгетика-антипиретика при проведении интенсивной терапии или при невозможности перектального или перорального введения препаратов выбора.

Таким образом, в настоящее время только ибупрофен и парацетамол официально рекомендуются для использования у детей в качестве безопасных и эффективных жаропонижающих лекарственных средств.

При этом следует отметить, что ибупрофен, в отличие от парацетамола, блокируя циклооксигеназу как в ЦНС, так и в месте воспаления, обладает не только жаропонижающим, но и противовоспалительным эффектом, потенцирующим его антипиретическое действие.

Парацетамол.

Парацетамол – обладает анальгетическим, жаропонижающим и слабым противовоспалительным действием.

Впервые жаропонижающий и болеутоляющий эффекты химического соединения, известного в настоящее время, как парацетамол, были описаны в конце 19 века (von Mering,1893). Однако в лечебной практике парацетамол стал использоваться только с 50-60 гг. нашего столетия.

Парацетамол является производным анилина (4-ацетамидофенол, ацетаминофен).

Фармакокинетика.

После приёма внутрь парацетамол быстро всасывается в тонком кишечнике. При этом пик его концентрации в плазме крови достигается в течение 30-90 минут. За сутки с мочой выводится около 98% препарата. Замедляют всасывание парацетамола антациды (альмагель, фосфалюгель, маалокс и др.), сорбенты (смекта, активированный уголь, холестирамин и др.). всасывание препарата зависит от его лекарственной формы. Так из

ректальных свечей усваивается только 70-90% парацетамола. Лучше всего всасывается парацетамол в виде водного раствора. Лечебный эффект парацетамола после его введения в дозе 10-15 мг/кг массы наступает через 30 минут и продолжается в течение 2-4 часов. С белками плазмы крови парацетамол связывается в незначительной степени. 90-95% препарата метаболизируется в печени с образованием конъюгатов (глюкуронидов и сульфатов), а затем выделяется почками.

Механизм действия.

А. Жаропонижающий и обезболивающий эффекты парацетамола связаны с ингибированием синтеза простагландинов, преимущественно в ЦНС.

Б. Противовоспалительный эффект практически отсутствует.

Показания.

- Лихорадка при инфекционно-воспалительных заболеваниях.
- Болевой синдром слабой или умеренной интенсивности (в том числе головная, зубная боль, мигрень, невралгия, боль при травмах, ожогах и т.д.).

Режим дозирования.

- до 3 месяцев жизни не назначается.
- от 3 месяцев до 1 года назначается в разовой дозе от 24 до 120 мг;
- от 1 года до 6 лет в разовой дозе 120-240 мг;
- от 6 лет до 12 лет в разовой дозе 24—480 мг. Максимальная продолжительность лечения у детей – 3 дня.

Взрослым и подросткам с массой тела более 60 кг:

- разовая доза – 0,5 г (максимальная разовая доза – 1 г). Парацетамол назначается до 4 раз в сутки, интервал между приёмом не менее 4 часов. Максимальная продолжительность лечения у взрослых и подростков 5-7 дней.

Побочное действие.

Хотя практически все НПВС могут вызывать побочные эффекты со стороны ЖКТ, при применении парацетамола описаны лишь единичные случаи желудочного кровотечения. Аллергические реакции в виде дерматита и крапивницы встречаются редко. Тромбоцитопения встречается крайне редко, в основном при передозировке препарата. В обычных условиях препарат не оказывает существенного влияния на почки, однако, при почечной недостаточности возможно нарушение экскреции препарата. При

применении парацетамола у новорожденных возможно развитие метгемоглобинемии (крайне редко).

Таким образом, при применении парацетамола в редких случаях возможно развитие следующих побочных действий (Vidal,2000):

- со стороны ЖКТ – тошнота, боли в эпигастрии;
- со стороны органов кроветворения – анемия, тромбоцитопения, метгемоглобинемия;
- аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, крапивница, отёк Квинке);
- гепатотоксическое действие – при длительном применении в высоких дозах.

В случае возникновения острого отравления парацетамолом возникают серьёзные поражения печени и почек, связанные с накоплением токсического метаболита N-метил-п-бензохинонимина. В нормальных условиях при приеме терапевтических доз этот метаболит инактивируется за счёт связывания с глютадионом. При приёме токсических доз или при длительном использовании полного обезвреживания N-метил-п- бензохинонимина не происходит, что может привести к некрозу гепатоцитов и тубулярного эпителия. При развитии отравления необходимо не позже, чем в течение 12 часов после приёма препарата промыть желудок, назначить метионин (стимулирует процесс конъюгации), ацетилхолин (повышает образование глютадиона в печени).

Противопоказания.

- Возраст до 3 месяцев;
- Выраженные нарушения функции печени;
- Отчётливые нарушения функции почек;
- Дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы;
- Заболевания крови;
- Повышенная чувствительность к парацетамолу. Особые указания:

У детей парацетамол назначают с осторожностью при нарушениях функции почек, синдроме гипербилирубинемии.

Лекарственное взаимодействие:

Барбитураты, противосудорожные, рифампицин и алкоголь повышают риск развития гепатотоксических эффектов парацетамола.

Парацетамол является безрецептурным лекарственным средством.

Ибупрофен.

Ибупрофен является жаропонижающим, анальгезирующим и противовоспалительным средством.

Фармакокинетика.

После приёма внутрь быстро и почти полностью (свыше 95%) всасывается из ЖКТ. Абсорбция ибупрофена происходит главным образом в тонком кишечнике.

Максимальная концентрация активного вещества в плазме крови достигается через 45 минут после приёма.

Период полувыведения ибупрофена – 2 часа. 90% препарата выводится в форме метаболитов (70% с мочой, 20% с калом). Остальные 10% в неизменённом виде выделяются с мочой.

Механизм действия.

А. Жаропонижающее действие.

Ибупрофен оказывает двойное антипиретическое действие – центральное и периферическое.

Центральное действие ибупрофена заключается в блокировании циклооксигеназы арахидоновой кислоты в ЦНС. Это приводит к уменьшению синтеза простагландинов, в результате чего нормализуется температура тела. Механизм периферического действия ибупрофена обусловлен ингибацией процессов образования простагландинов в повреждённых тканях. Это приводит к снижению активности воспаления. В результате – уменьшается фагоцитарная продукция цитокинов острой фазы воспаления, в том числе и ИЛ-1 (эндогенного пирогена). Нормализация концентрации ИЛ-1 в сыворотке крови способствует снижению синтеза простагландинов в ЦНС и нормализации температуры тела.

Б. Обезболивающий эффект.

Ибупрофен проявляет двойное болеутоляющее действие – периферическое (в очаге поражения) и центральное (в ЦНС).

В очаге воспаления ибупрофен тормозит синтез простагландинов. Это приводит к снижению активности воспалительных процессов и уменьшению чувствительности болевых рецепторов. Следует отметить, что ибупрофен (как и другие НПВС) не действует на механорецепторы, а значит, не уменьшает боль, связанную с механическими повреждениями.

Центральное болеутоляющее действие ибупрофена заключается в ингибировании циклооксигеназы в ЦНС (в спинном и головном мозге). В результате уменьшается проводимость болевых импульсов и снижается интенсивность боли.

Болеутоляющее действие ибупрофена проявляется у детей уже при разовой дозе 5 мг/кг. В 1993 г. В.Р.Scbachtel с соавт. Провели сравнительное изучение у детей болеутоляющей активности ибупрофена и парацетамола – препарата, считающегося, по мнению экспертов ВОЗ, «золотым стандартом при лечении боли». При этом было установлено, что ибупрофен в дозе 10 мг/кг был более эффективен, чем парацетамол в дозе 15 мг/

кг. В. Противовоспалительный эффект.

- обусловлен угнетением активности ЦОГ. В результате этого снижается синтез простагландинов в воспалительных очагах. Это приводит к уменьшению секреции медиаторов воспаления – БАВ, свободных радикалов кислорода, NO, цитокинов и др., что приводит к снижению активности воспалительного процесса.

Доказано, что ибупрофен обладает умеренной противовоспалительной эффективностью. В настоящее время имеются НПВС с более выраженной противовоспалительной активностью (диклофенак, пироксикам). Однако в связи с тем, что ибупрофен обладает наименьшей гастротоксичностью среди всех неселективных НПВС, ревматологи продолжают использовать его как препарат «первой попытки», особенно у больных с заб олеваниями желудка или в качестве альтернативного, в случаях развития желудочно-кишечных осложнений от применения других НПВС (P.Hollingsworth et al., 1993).

Показания (Vidal, 2000).

- Лихорадка при инфекционно-воспалительных заболеваниях
- Болевой синдром при инфекционно-воспалительных заболеваниях ЛОР органов, аднексите, после травм
- Альгодисменорея
- Головная и зубная боль
- Воспалительные и дегенеративные заболевания суставов и позвоночника
- Бурсит, тендинит, радикулит, травматическое воспаление мягких тканей и опорно-двигательного аппарата
- Суставной синдром при обострении подагры, подагрический артрит
- Инфекционно-воспалительные заболевания ЛОР органов в составе комплексной терапии

- Невралгии, миалгии
Режим дозирования (Vidal, 2000).

Взрослым максимальная суточная доза 2,4 г. Суточная доза делится на 3-4 приёма.

Детям доза устанавливается в зависимости от возраста и массы тела – 20-40 мг/кг в сутки в несколько приёмов.

Ибупфен-суспензию (Terpol, Польша) рекомендуется назначать в следующих дозах:

- разовая доза у детей от 13мес. до 12 лет при лихорадке менее 39,1°С – 5 мг/кг
- разовая доза у детей от 13 мес. до 12 лет при лихорадке выше 39,1°С – 10 мг/кг

Побочное действие.

При длительном применении ибупрофена возможно развитие побочных явлений (Vidal, 2000):

- Со стороны ЖКТ – тошнота, рвота, диарея, эрозивно-язвенные поражения, нарушения функции печени
- Со стороны системы кроветворения – анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз
- Аллергические реакции – крапивница, эритема, приступы бронхоспазма
- Со стороны ЦНС – головокружение, головная боль, нарушение сна, возбуждение, нарушение зрения.

Противопоказания.

- язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения
- «аспириновая триада»
- нарушение кроветворения
- заболевания зрительного нерва
- выраженные нарушения функции почек и (или) печени
- повышенная чувствительность к ибупрофену

Особые указания.

С осторожностью ибупрофен назначают больным с хронической сердечной недостаточностью, а также с выраженными нарушениями функции печени и почек.

В период длительного применения ибупрофена необходимо проводить систематический контроль картины периферической крови, функции печени и почек, исследование кала на скрытую кровь.

Лекарственное взаимодействие.

- При одновременном применении ибупрофена с непрямыми антикоагулянтами увеличивается риск развития кровотечений
- При одновременном применении с алкоголем усиливается действие ибупрофена
- При одновременном применении с глюкокортикостероидами повышается риск развития побочных действий со стороны ЖКТ
- При сочетанном применении с пробеницидом или сульфинпиразоном действие ибупрофена пролонгируется
- При одновременном применении с метатрексатом, дигоксином ибупрофен способствует повышению их токсичности
- При одновременном применении с калийсберегающими диуретиками возможно развитие гиперкалиемии
- При одновременном применении с диуретиками ибупрофен ослабляет их действие
- При одновременном применении с антигипертензивными ибупрофен ослабляет их действие.

Ибупрофен является безрецептурным лекарственным средством.

Ибупрофен включен в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств».

х

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СУДОРОЖНЫХ СОСТОЯНИИ

Распространенность судорог у детей составляет 17-20 случаев на 1000. Согласно данным большинства эпидемиологических исследований, риск минимум одного афебрильного пароксизма в общей популяции составляет 2-5%. Частота фебрильных судорог составляет 3-5% детской популяции. Наиболее высокая распространенность фебрильных судорог отмечается в Японии — 8,8% и на Мариинских островах — 14% (Hauser W.A. et al., 1993). Наиболее часто судороги встречаются у детей до 15 лет, приблизительно половина всех судорог, случающихся человека за всю его жизнь, приходится на этот возраст. Наибольший риск развития судорог имеют дети в возрасте от 1 до 9 лет (табл. 1).

Таблица 1

Возраст-зависимая частота судорожного синдрома (Hauser W. A. and Kurland L. T., 1975, в сокращении)

| Возраст | Частота судорог в год (на 100000 населения) | |
|---------|---|----------------|
| | Этиология не ясна | Этиология ясна |
| 0-1 | 43,6 | 29,1 |
| 1-9 | 65,8 | 35,0 |
| 10-19 | 36,6 | 10,3 |

Распространенность эпилепсии в общей популяции составляет 5-10 случаев на 1000. Ежегодно регистрируемая заболеваемость эпилепсией, исключая фебрильные судороги и единичные пароксизмы, варьирует от 20 до 120/100000 новых случаев в год, в среднем — 70/100000 (Shorvon D. A., 1995).

Судороги часто сочетаются с умственной отсталостью. При умственной отсталости судороги встречаются в 14—37% случаев. При IQ менее 50% частота встречаемости судорог достигает 29-32%, при IQ более 50% она составляет 12-16% (Goulden D. C. et al., 1991).

Наряду с умственной отсталостью у больных с судорогами весьма часто встречается широкий спектр различных "ассоциированных" патологических состояний, в первую очередь мигрень, энурез, и аллергические заболевания. Известно также, что судороги нередко служат проявлением ряда тяжелых нервно-психических заболеваний — дегенеративных заболеваний центральной нервной системы (хорея Гентингтона, гепато-лентикулярная дегенерация Вильсона и другие). Высокий процент умственной отсталости, наличие нарушений поведения, ассоциированных патологических состояний отражают широкий диапазон проблем, с которыми сталкиваются клиницисты и педагоги при ведении больных с судорогами.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СУДОРОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ

Одним из важных практических вопросов при анализе судорожных синдромов у детей является вопрос о факторах риска, способствующих возникновению судорог. В медицинском понимании под риском подразумевается сочетание условий, которые значительно повышают вероятность утраты здоровья, возникновения; рецидивирования, прогрессирования болезней и летального исхода.

Основными факторами риска развития судорог у детей являются:

биологические— возраст, генетические (моногенно детерминированные),

экогенетические (тератогенные и хромосомо-патогенные), экопатогенные, медико-социальные и медико-организационные.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Возраст ребенка. Незрелый мозг отличается более высокой "готовностью" к развитию судорог, чем мозг взрослого. Повышенная "готовность" незрелого мозга к судорогам может быть обусловлена несколькими факторами: наличием специфических "эпилептогенных областей" (области СА1 и СА3 гипоталамуса), задержкой созревания ингибиторных процессов и относительным усилением возбуждающих влияний (глутамат, аспартат), действующих на ГАМК-эргические глутаминергические системы.

В клинической практике выделяется несколько критических возрастных периодов, когда имеет место манифестация различных судорог. **Наиболее значимыми периодами, в которые возможно появление судорог у ребенка, является неонатальный возраст** (развитие неонатальных судорог) и **возраст 3-7 месяцев**, когда наиболее часто проявляются фебрильные судороги и инфантильные спазмы.

Степень недоношенности ребенка влияет на риск возникновения судорожных пароксизмов. Так, при неонатальных судорогах на их частоту влияет срок гестации; если ребенок родился до 31 -и недели беременности или раньше, судороги после рождения развиваются у 22,7%, если на 32-36- й неделе — у 1,6%, на 37-й неделе беременности и более — у 0,6% (Bergman I. et al., 1983), т. е. при глубокой недоношенности риск возникновения неонатальных судорог увеличивается в 10-15 раз.

Перинатальное поражение центральной нервной системы играет значительную роль как фактор риска возникновения судорожного синдрома, особенно различные варианты перинатального гипоксически-ишемического поражения мозга и внутричерепные кровоизлияния. Судорожный синдром при гипоксически-ишемической энцефалопатии либо наблюдается в остром неонатальном периоде, либо возникает позднее на фоне деструктивных изменений в мозге (табл. 2).

Таблица 2

Судорожный синдром и другие последствия перинатального гипоксически-ишемического поражения мозга

| Вариант гипоксически-ишемического поражения | Отдаленные последствия гипоксически-ишемической энцефалопатии |
|---|---|
|---|---|

Парасагиттальное церебральное Судорожный синдром, эпилепсия, детский повреждение церебральный паралич (спастический тетрапарез), умственная отсталость

| | | |
|---------------------------------|--|--|
| | | минимальная мозговая дисфункция |
| Перивентрикулярная лейкомаляция | | При множественных кистах, и гидранэнцефалии: эпилепсия, детский церебральный паралич (тяжелая двойная гемиплегия), умственная отсталость. При порэнцефалии: парциальная эпилепсии, гемипаретическая форма детского церебрального паралича, умственная отсталость |
| Повреждение базальных ганглиев | Судорожный синдром и эпилепсия, детский церебральный паралич (спастическая диплегия), минимальная мозговая дисфункция | |
| Селективный некроз | нейрональный Детский церебральный паралич (гиперкинетическая форма в сочетании с тяжелыми спастическими тетрапарезами) | |
| | Судорожный синдром, эпилепсия, детский церебральный паралич (атонически-астатическая форма при поражении мозжечка) | Умственная отсталость, минимальная мозговая дисфункция |

Необходимыми условиями диагностики гипоксически-ишемической энцефалопатии наряду со снижением оценки по шкале Апгар является регистрация снижения кислорода в крови, повышения углекислого газа и метаболического ацидоза. Большое значение в диагностике играет доплерография позволяющая верифицировать ишемические нарушения в сосудах мозга. Нейросонография и нейрорадиологические методы диагностики (КТ, ЛМР) способствуют выявлению различных вариантов гипоксически-ишемических поражений, а, следовательно, прогнозировать возможность инвалидизации. Внутрочерепные кровоизлияния также серьезный фактор риска для развития судорожного синдрома как в остром неонатальном периоде, так и позднее (табл. 3).

Таблица 3

Судорожный синдром и другие клинические проявления внутричерепных кровоизлияний

| Тип кровоизлияния | Особенности клинических проявлений |
|--|---|
| Субдуральное (преимущественно у крупных, доношенных новорожденных) | |
| Разрыв Fак cerebri | Судороги, быстрое нарастание комы, косоглазие, анизокория |
| Гематома в области задней П черепной ямки | прогрессирующая гидроцефалия |
| Конвекситальная гематома | Фокальные судороги, гемипарез, косоглазие, анизокория |
| Интрацеребеллярное | Судороги Симптомы сдавления ствола мозга — апноэ, нарушения ритма дыхания, брадикардия |
| Интравентрикулярное (преимущественно недоношенных детей) | Прогрессирующая гидроцефалия Фокальные у или мультифокальные судороги, в 50% случаев — тонические Симптомы гипервозбудимости нарушение сознания, повышение внутричерепного давления |
| Субарахноидальное (преимущественно недоношенных детей) | Судороги у Нарушение сознания Иногда протекает асимптомно |

Диагностика внутричерепных кровоизлияний основана на учете анамнестических факторов, предрасполагающих к кровоизлиянию, типичной клинической картины, изменений в ликворе при люмбальной пункции (ксантохромия центрифугированного ликвора, повышение числа эритроцитов и количества белка в ликворе), данных нейросонографии (при интравентрикулярном и интрацеребеллярном) и компьютерной томографии головного мозга (при всех кровоизлияниях). Данные методы позволяют определить локализацию кровоизлияния, прогнозировать возможные осложнения в виде гидроцефалии. В отдельных случаях (при субдуральных гематомах) своевременная нейрохирургическая коррекция позволяет предотвратить летальный исход и серьезные осложнения. Своевременная диагностика внутричерепных кровоизлияний и адекватная ориентация в

выборе терапии является важным звеном в профилактике тяжелых форм детской инвалидности.

Генетические факторы риска. Генетическая детерминированность судорожных состояний является одним из центральных аспектов изучения судорог. Исследования проводятся в нескольких основных направлениях:

1. Определение генов, детерминирующих развитие так называемых идиопатических форм эпилепсии.
2. Изучение генетически детерминированных заболеваний, при которых судороги являются только одним из симптомов.
3. Изучение тех судорожных состояний, в генезе которых генетические факторы играют важнейшую роль (фебрильные судороги, роландическая эпилепсия и т.д.), но гены, определяющие их развитие не известны.

В последние годы картированы гены при целом ряде так называемых идиопатических эпилепсиях (таблица 4).

Кроме идиопатических форм эпилепсии, существуют заболевания, при которых судорожные приступы являются только одним из симптомов. Судорожные состояния являются одним из проявлений более 120 заболеваний с менделирующим типом наследования ряда митохондриальных заболеваний и хромосомных синдромов. Наиболее важной и плохо диагностируемой группой заболеваний с частыми судорогами являются наследственные болезни обмена веществ.

Таблица 4

Локализация генов при идиопатических эпилепсиях

| Название заболевания | Локализация гена |
|---|------------------|
| Парциальная эпилепсия со слуховыми симптомами | 10q |
| Аугосомно- доминантная лобная эпилепсия с ночными пароксизмами | 20q |
| Миоклоническая эпилепсия Унферрихта – Лундборга | 21q22.3 |
| Детская абсансная эпилепсия, подтип | 8q24 |
| Прогрессирующая миоклонус- эпилепсия | 6q24 |
| Северная эпилепсия (прогрессирующая эпилепсия с умственной отсталостью) | 8pter-p22 |
| Миоклонус эпилепсия, доброкачественная семейная | 8q23.3 -q24.11 |
| Ювенильная миоклоническая эпилепсия | 6p21.3 |
| Доброкачественные семейные неонатальные судороги | 20q13.2 |

| | |
|---|-------|
| Генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами | 2q-24 |
| Инфантильная миоклонус- эпилепсия | 16p13 |

Некоторые из них редки, например, синдром Целльвегера; встречающийся с частотой 1/50,000-1/100,000 новорожденных. Другие встречаются часто и считаются одной из основных причин умственной отсталости у детей: дефицит ацил-СоА- дегидрогеназы жирных кислот со средней длиной углеродной цепи встречается с частотой 1/9,000-1/13,000 новорожденных. В совокупности наследственные болезни обмена веществ представляют собой наиболее частую генетическую этиологию судорог. К ним относятся:

Нарушения метаболизма аминокислот (Нарушения цикла синтеза мочевины, дефицит N-ацетилглутаматсинтетазы, карбамоилфосфатсинтетазы, орнитинкарбамоилтрансферазы, аргининсукцинатсинтетазы, аргининсукцинатлиазы и аргиназы; гиперорнитинемия, болезнь с запахом мочи кленового сиропа (Лейциноз) и др.)

Нарушения метаболизма органических кислот (Некетотическая гиперглицинемия, изовалериановая ацидемия, пропионовая ацидемия, метилмалоновая ацидемия, мевалоновая ацидурия, 3-гид-роксн-3- метилглутаровая ацидемия и др.)

Митохондриальные энцефалопатии (Нарушения всистеме пируват-дегидрогеназного комплекса — дефицит пируваткар-боксилазы, пируватдегидрогеназы, дигидролипоил-трансацетилазы и дигидролипоилдегидрогеназы; нарушения функций дыхательной цепи — дефициты ферментов I, II, III и IV комплексов дыхательной цепи; нарушения функций ферментов цикла Кребса— дефицит фумаразы, сукцинатдегидрогеназы, а - кетоглутаратдегидрогеназы и аконитазы; нарушения синтеза и обмена карнитина — системная недостаточность карнитина, дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы II е ацилкарнитинтран-слоказы; нарушения бета - окисления жирных кислот - дефициты ацил-СоА дегидрогеназ жирных кислот с короткой, средней, длинной и очень длинной углеродной цепью, множественный дефицит ацил-СоА дегидрогеназ

Нарушения обмена биотина (Дефицит биотинидазы, дефицит синтетазы голокарбоксилаз)

Болезни пероксисом (Синдром Целльвегера, неонатальная адренолейкодистрофия, гиперпипеколовая ацидемия, дефицит ацил-СоА-оксидазы пероксисом, дефицит 3-оксиацил-СоА-тиолазы пероксисом, бифункциональная недостаточность протеинов

Лейкодистрофии (Болезнь Краббе, лейкодистрофия Канавана-Ван- Богарта-Бертранда, метахроматическая лейкодистрофия, лейкодистрофия Пелициуса-Мерцбахера, суданофильные лейкодистрофии)

Нарушения обмена углеводов (Дефицит фруктозе-1,6-альдо-лазы, наследственная непереносимость фруктозы, дефицит галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы и др.)

Нарушения обмена липидов (нейрональный цероидный липофусциноз, болезнь Гоше и др.)

Несмотря на то, что точный диагноз возможен только при применении лабораторных методов исследования, важное значение имеют анамнестические и клинические данные, на основании которых врач может заподозрить наличие у новорожденного врожденного дефекта метаболизма.

К диагностически значимым анамнестическим сведениям относятся сведения о возможном близкородственном браке родителей, неврологическая симптоматика у одного из родителей, наличие sibса, страдающего неврологическим заболеванием или умершего по неясной причине в неонатальном периоде, младенчестве или детстве. О наследственной болезни обмена веществ свидетельствует регресс психомоторного развития и появление новых неврологических симптомов (изменения мышечного тонуса, экстрапирамидная симптоматика, атаксия, снижение остроты зрения или слуха) в сочетании с судорогами, плохо поддающимися лечению антиконвульсантами. Подозрение на наличие врожденного дефекта метаболизма получает подтверждение, если имеется специфический запах мочи, периодически возникающие дисметаболические кризы (сонливость, летаргия, рвота) и экстраневрологические проявления — кардиомиопатия, гепатоспленомегалия и другие.

Специфический запах мочи является важным диагностическим признаком и встречается при лейцинозе (запах "кленового сиропа" или сена), изовалериановой ацидемии и множественном дефиците ацил-СоА дегидрогеназ (и при том, и при другом заболевании характерен запах "сыра" или "потных ног"), дефиците биотинидазы, дефиците синтетазы голокарбоксилазы, b - метилкротонилглицинурии (запах "кошачей мочи"), тирозинемии I типа (запах "кипящей капусты") и при болезни с запахом мочи кленового сиропа.

Помимо общих клинических проявлений, характерными симптомами многих метаболических заболеваний являются черепно-лицевая дисморфия (таблица 5).

Таблица 5

Черепно-лицевая дисморфия при различных наследственных заболеваниях обмена веществ с неонатальным дебютом

| Заболевание | Черепно-лицевая дисморфия |
|---|---|
| Синдром Целльвегера и другие болезни пероксисом | Брахицефалия, одутловатое, плоское лицо с опухшими веками, высокий лоб, сглаженные надбровные дуги, гипертелоризм, эпикант, монголоидный разрез глаз, микрогнатия |
| Множественный дефицит АцКЛ - СоА дегидрогеназ | Высокий лоб, низко расположенные ушные раковины, гипертелоризм |
| Дефицит пируватдегидрогеназы | Вздернутый нос с широкой спинкой, низко посаженные ротированные кзади ушные раковины, микрогнатия. |
| Дефицит кофактора молибдена | Треугольное лицо, курносый нос с широкой переносицей, энтофтальм, телекант, расщелина мягкого неба |
| Мевалоновая ацидурия | Широкая переносица, микрогнатия, низко расположенные ушные раковины |

При других болезнях пероксисом (кроме болезни Целльвегера) черепно - лицевая дисморфия менее постоянна и менее выражена.

Характерные для отдельных наследственных заболеваний обмена веществ изменения кожи, внутренних органов и глаз, а также основные клинические и биохимические изменения при различных наследственных дефектах метаболизма приведены в таблице 6.

При подозрении на наследственное нарушение обмена веществ рекомендуется на первом этапе проведение стандартных клинических и биохимических исследований крови. О возможном наличии метаболического заболевания свидетельствуют:

- анемия , лейко- и тромбоцитопения (характерны для изовалериановой, пропионовой и метилмал оповой ацидемии);
- нейтропения (характерна для синдрома Барта);
- ацидоз в сочетании с кетозом (характерен для большинства органических ацидемии);

Таблица 6

Экстраневрологические проявления наследственных врожденных дефектов метаболизма в неонатальном периоде

Что Характер
 Заболевания поражается
 поражения

| | | | |
|---------------|---|--|---|
| Кожа | Эритематозные высыпания | Болезнь с запахом мочи | Пропионовая ацидемия. Метилмалоновая ацидемия. Дефицит синтетазы голокарбоксилаз. |
| Глаза - та | Катаракт | Синдром Целльвегера и другие болезни пероксисом. | Галактоземия. Изовалериановая ацидемия. Мевалоновая ацидурия |
| Глаза | Пигментная дегенерация сетчатки. | Поджелудочная железа | Синдром Де Тони ДебреФанкони. Панкреатит |
| | Дисплазия сетчатки Дислокация хрусталика Глаукома | Повышение лактата в | |
| Сердце ия | Кардиомиопатия | | |
| Почки | Поликистоз | | |
| Почки | Поликистоз+диспластические изменения | | |

Синдром Целльвегера и другие болезни пероксисом Дефицит биотинидазы Дефицит сульфит оксидазы и кофактора молибдена Дефицит биотинидазы Синдром Целльвегера и другие болезни пероксисом

пальмитоилтрансферазы II. Синдром Целльвегера. Синдром Барта

Синдром Целльвегера и другие болезни пероксисом Дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы II Множественный дефицит ацил-CoA дегидрогеназ Дефицит III и IV комплексов дыхательной цепи

Дефицит I и IV комплексов дыхательной цепи. Нарушение бета-окисления митохондриальных жирных кислот. Дефицит карнитин-

Изовалериановая ацидемия

Метилмалоновая ацидурия

3-гидрокси-3-метилглутаровой ацидемия Болезнь с запахом мочи кленового сиропа

крови (характерно для нарушений метаболизма

пирувата, дефектов дыхательных комплексов и ферментов бета-окисления жирных кислот.

Гипогликемия с низким содержанием кетоновых тел.(характерна для нарушений митохондриального бета -окисления жирных кислот);

Гипераммониемия (характерна для нарушений цикла мочевины, дефицита ацил-СоА дегидрогеназ жирных кислот со средней длиной углеродной цепи и для большинства органических ацидемий).

На втором этапе обследования при наличии хотя бы одного из выше указанных лабораторных нарушений показано более детальное лабораторное обследование новорожденного, включающее определение спектра аминокислот крови и мочи, органических кислот в моче, карнитина и ацилкарнитинов в крови, по показаниям -определение концентрации в крови жирных кислот с очень длинной углеродной цепью (для исключения болезней пероксисом).

Принципы лечения генетически детерминированных дефектов метаболизма можно условно разделить на "прямые" и "непрямые". К " прямым" подходам относят замену дефектного фермента или гена, ответственного за синтез фермента. Данный подход обеспечивает кардинальное решение проблем, связанных с метаболическими расстройствами. Однако, к сожалению, "прямое" вмешательство в настоящее время невозможно. К "непрямым" подходам к терапии относятся:

1. Уменьшение поступления в организм веществ, обмен которых нарушен
2. Введение недостающего метаболита
3. Удаление токсических веществ
4. Сведение к минимуму введения препаратов или действия других факторов, способствующих ухудшению состояния больного
5. Назначение витаминов, являющихся кофакторами дефектных ферментов
6. Уменьшение образования токсических метаболитов.

Уменьшение введения плохо метаболизируемых веществ достигается с помощью модификаций диеты. Данный метод используется у больных с болезнями обмена аминокислот, нарушениями в цикле синтеза мочевины, некоторых органических ацидуриях и митохондриальных энцефаломиопатиях. В лечении нарушений окисления жирных кислот применяется диетотерапия с ограничением жиров (до 15% калорийности) и обогащением углеводами (до 65% калорийности).

Связывание токсического метаболита другими веществами и выведение его из организма в виде нетоксических соединений реализуется посредством применения специальных лекарственных средств. Так при гипераммониемии используются бензоат, фенилацетат и фенилбутират натрия. Бензоат натрия связывается с глицином и в виде нетоксичного соединения выводится из организма. При неэффективности данных препаратов используется гемо- или перитонеальный диализ. Параллельно при гипераммониемии проводится резкое ограничение в диете белка и внутривенно вводится глюкоза.

Использование данных методик лечения привело к тому, что 93 % детей с нарушениями цикла синтеза мочевины доживают до 1 года. При изовалериановой ацидемии с этой же целью выведения токсических метаболитов используется глицин. При дефектах бета - окисления жирных кислот — карнитин, как средство повышающее интенсивность внутриклеточного транспорта жирных кислот.

К факторам, провоцирующим ухудшение течения некоторых дисметаболических заболеваний (например, дефицита ацил-СоА дегидрогеназ) в неонатальном периоде и после него относятся длительное голодание, избыток белков и жиров в диете и интеркуррентные заболевания. Нередко они "запускают" каскад необратимых метаболических нарушений. Поэтому, при многих наследственных болезнях обмена веществ следует избегать белковых или жировых пищевых нагрузок или голодания, проводить лечение интеркуррентных болезней.

Назначение высоких доз витаминов (тиамина 200-1000 мг/сут.; рибофлавина 100 мг/сутки и никотинамида 1 г/сутки) оказывает лечебный эффект при различных видах митохондриальных энцефалопатий. Некоторые рибофлавиновые формы множественного дефицита ацил-СоА дегидрогеназ (глутаровая ацидемия, тип II) поддаются лечению высокими дозами рибофлавина (до 100 мг/сут.)

Значение своевременной диагностики наследственных болезней обмена веществ чрезвычайно велико. Несвоевременное установление диагноза и отсутствие адекватного лечения может привести к смерти новорожденного или к тяжелой неврологической инвалидности. Правильная трактовка патологии способна обеспечить оптимальное нервно-психическое развитие ребенка и оказать членам его семьи специализированную медико-генетическую помощь. 3. К настоящему времени наиболее детально изучена роль генетических факторов в генезе фебрильных судорог.

Максимальный риск возникновения фебрильных судорог у sibсов наблюдается в семьях, где оба родителя страдали фебрильными судорогами. Annegers J.F. et al (1987), Hauser W.A. et al (1990) отмечено, что при наличии фебрильных судорог у обоих родителей, риск фебрильных пароксизмов у потомства составляет 55 %, а при наличии фебрильных судорог у одного из родителей — 20 %. Обращено внимание, что риск фебрильных судорог у sibсов был выше, если у пробанда отмечались повторные эпизоды фебрильных судорог. Согласно результатам наших исследований у детей с фебрильными судорогами наследственная отягощенность по фебрильным судорогам и эпилепсии наблюдалась в 5.2 раза чаще, чем в контрольной группе. При этом корреляционный анализ показал отсутствие связи фактора

наследственной отягощенности по фебрильным судорогам и эпилепсии с другими потенциальными факторами, риска. Относительный риск возникновения фебрильных судорог у детей с отягощенной наследственностью составил 88 % (Кобринский Б. А. с соавт., 1997)

Картированы гены, отвечающие за предрасположенность к фебрильным судорогам - они локализованы на 8q13-21; 19p; 2q. Однако, несмотря на очевидные доказательства роли генетических факторов в развитии фебрильных судорог, вопрос о характере наследования не уточнен. Имеются предположения как об аутосомно-доминантном, так и аутосомно-рецессивном и полигенном наследовании фебрильных судорог [O'Donoghue N., 1992; Johnson W.G. и соавт., 1996]. Вместе с тем, возрастание риска фебрильных судорог при наличии в анамнезе фебрильных судорог у обоих родителей, свидетельствует в пользу полигенного наследования. Проведенный нами расчет (по формуле Байеса) условной вероятности возникновения фебрильных судорог у детей с отягощенной и неотягощенной генеалогией продемонстрировал, что данные вероятности составляли 0.23 и 0.03 соответственно. Таким образом, относительный риск, как отношение условных вероятностей был равен 7.8; Полученное нами значение показателя коэффициента наследуемости по фебрильным судорогам составило 55 % [Kobriniski B. и соавт., 1997].

Тератогенные факторы риска судорожных состояний. Врожденные аномалии развития мозга (дисгенезии мозга). Важным фактором риска развития судорог у ребенка является наличие у него порока развития мозга. Пороки развития мозга могут быть как следствием хромосомных и генетически детерминированных заболеваний, так и формироваться в результате воздействия экпатогенных — химических, радиационных, инфекционных факторов. Нарушения онтогенеза мозга на различных стадиях приводят к формированию различных пороков его развития, в частности к аномалиям строения коры. Участки коры с патологически измененным строением часто обладают высокой эпилептогенной активностью. Поэтому даже при не грубом и не проявляющемся отчетливым нарушением интеллектуального и двигательного развития нередко имеется высокий риск развития определенных судорожных синдромов — неонатальных судорог, инфантильных спазмов и парциальной эпилепсии. Характер дисгенезий тесным образом связан со стадией онтогенеза, на которой по тем или иным причинам произошло нарушение формирования структур нервной системы (табл. 7) В таблице указаны критические периоды развития мозга, когда воздействия генетических или внешних факторов сопряжены с максимальной вероятностью повреждения.

Таблица 7

Изолированные и сочетанные пороки развития мозга, возникающие на различных этапах онтогенеза

| Этап онтогенеза | Критический период | Порок развития |
|--|---|--|
| Дорзальная индукция | 3— 4-я неделя гестации | Анэнцефалия, энцефалоцеле, аномалия Арнольда — Киари |
| Вентральная индукция" | 5-10-я неделя гестации | Голопрозэнцефалия. Септо-оптическая дисплазия Лобарная аплазия. Агенезия прозрачной перегородки |
| Нейрональная пролиферация и дифференциация | 2-5 -и месяц гестации | Микроцефалия. Мегалэнцефалия. Гидранэнцефалия Гамартомы, характерные для туберозного склероза '(болезни Бурневилля- Прингла). Ангиоматоз, характерный для энцефалотригеминального ангиоматоза (синдрома Штурге — Вебера) |
| Миграция | 2-5-й месяц гестации | Шизэнцефалия Лизэнцефалия Пахигирия Полимикрогирия Нейрональные гетеротопии Агенезия мозолистого тела |
| Организация | 6-й месяц гестации постнатальный период | - Умственная отсталость с судорогами или без них |
| Миелинизация | Постнатальный период | Гипоплазия белого вещества мозга |

Значение дисгенезии мозга, как фактора риска развития судорог, чрезвычайно велико, особенно при дефектах нейрональной миграции. Практически все дефекты нейрональной миграции вызывают развитие судорог у ребенка, причем наиболее часто на первом году его жизни (неонатальные судороги, инфантильные спазмы) (табл. 8)

Таблица 8

Основные клинические и нейрорадиологические (КТ, ЯМР) признаки нарушений нейрональной миграции

| Тип дисгенезии | Радиологическая характеристика | Клинические проявления |
|----------------|---|--|
| Лизэнцефалия | Тип.1.Сглаженность и утолщение коры, отсутствие | В неонатальном периоде: судороги, резистентные к анти-конвульсантам, часто |

| | | |
|-----------------------------------|--|--|
| | извилин и борозд, уменьшение, количества белого вещества, вертикальные сильвиевы щели Тип. 2 . Сглаженность и утолщение коры, отсутствие извилин и борозд, гидроцефалия, гипомиелинизация | миоклонические умеренная микроцефалии лицевая дизморфия симптомокомплекс «вялого ребенка» В дальнейшем: инфантильные спазмы спастический тетрапарез грубая задержка нервно-психического и физического развития |
| Пахигирия | Недоразвитие извилин и борозд, утолщение коры | Клиника соответствует клинике лизэнцефалии |
| Шизэнцефалия | Расщелины серого вещества мозга по направлению от периферии к эпендиме желудочков | Эпилепсия, умственная отсталость Микроцефалия. Изменения мышечного тонуса |
| Полимикрогирия | Аномальное развитие извилин с уменьшением их размеров и увеличением числа | При локализации в зоне сильвиевой борозды: эпилепсия умственная отсталость псевдобульбарный синдром |
| Гетеротопии: синдром двойной коры | Гетеротопия подкоркового серого вещества, лежащего под корковой мантией и отделенного от коры тонким слоем белого вещества — «удвоение коры» | Судороги и эпилепсия Задержка развития от легкой до грубой. Пирамидная недостаточность Дизартрия |
| Субэпендимальная гетеротопия | Аномальное расположение серого вещества в области желудочков мозга | Эпилепсия с дебютом «во второй декаде жизни» |
| Фокальная корковая дисплазия | Фокальная дезорганизация слоев коры, отсутствие нормальной микроархитектоники, наличие гигантских нейронов и астроцитов | Эпилептические пароксизмы — фокальные моторные, вторично генерализованные Задержка психомоторного развития у 50% задержка речевого развития (при локализации в доминантной полушарии) Контралатеральная пирамидная недостаточность |

Таблица 9

Хромосомные синдромы, сочетающиеся с судорогами (Laindlaw J. et al., 1993, в модификации)

| Название синдрома | Частота судорог (%) | Характер приступов |
|---------------------------------------|---------------------|---|
| Трисомия 21 хромосомы (болезнь Дауна) | 5,8 | Генерализованные клонико-тонические судороги Инфантильные спазмы |

Кольцевая 14 80
судороги. хромосома

Генерализованные клонико-тонические
Миоклонии

| | | |
|---|--------|---|
| Инверсия — судороги. дупликация 1 хромосомы | 75 | Генерализованные клонико-тонические миоклонии |
| Фрагильная Х хромосома | >90 | Простые парциальные приступы Атипичные абсансы Вторично генерализованные судороги |
| Делеция длинного 0 плеча 15 хромосомы (синдром Ангельмана) | >9 | Атипичные абсансы. Миоклонии. Генерализованные тонические судороги |
| Деления 4p | 90-100 | Генерализованные клонико-тонические Миоклонии Парциальные судороги приступы |

Хромосомные аномалии как фактор риска судорожных состояний.

Судорожный синдром нередко наблюдается при хромосомных синдромах и в неонатальном периоде может быть длительное время единственным проявлением заболевания. Возраст дебюта эпилептических пароксизмов при хромосомных синдромах варьирует от 0 до 19 лет. В табл. 9 представлены хромосомные синдромы, сочетающиеся с судорогами.

ЭКОПАТОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА СУДОРОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ

К экопатогенным факторам риска относятся антропогенные химические факторы внешней среды.

Антропогенные химические факторы внешней среды. В настоящее время доказана связь между состоянием окружающей среды, в том числе содержанием многообразных химических веществ, широко распространенных в биосфере, и здоровьем детей (Вельтищев Ю. Е. с соавт., 1994). В подавляющем большинстве случаев при многократном превышении предельно допустимых концентраций ксенобиотиков (соединений чужеродных для организма человека) развиваются неспецифические неврологические нарушения — астенический, нейровегетативный синдромы. В то же время известно и мутагенное влияние ксенобиотиков на уровне половых клеток родителей, приводящее к возникновению наследственных заболеваний и формированию пороков развития мозга. К химическим факторам, вызывающим судорожный синдром у человека (при повышении их предельно допустимых концентраций), относятся ртуть и ртуть органические пестициды, фтор и таллий, свинец, селен, бромистый метил, хлорбензол, водород и фосфорорганические пестициды.

Наибольшую опасность представляют, по всей видимости, пестициды в силу

их широкой распространенности. В бывшем Советском Союзе использование пестицидов было широко распространено и их содержание в земле и воде

значительно превышает нормативные показатели. Некоторые пестициды с трудом разрушаются в природе, могут включаться в пищевые цепочки и поглощаться с едой, а также могут проходить через трансплацентарный барьер от матери к плоду и накапливаться в тканях плода. Пестициды представляют собой разнообразную группу химических веществ с очень широким спектром психохимических воздействий. Их основное токсикологическое действие заключается в ингибировании фермента ацетилхолинэстеразы, что приводит к накоплению ацетилхолина и холинергической токсичности. В экспериментах на животных доказано, что острое отравление фосфорорганическими пестицидами приводит к развитию судорог. По данным M. Kotwica et al (1996) пестициды составляют 15 % всех причин острого отравления у детей. Существует категория детей с повышенной чувствительностью к воздействию различных химических агентов, в том числе пестицидов. Ситуация острого отравления у данной категории детей может возникнуть при концентрации пестицидов, которую большинство здоровой детской популяции хорошо переносит. К данной группе больных относятся дети с уже имеющимися судорогами, синдромом дефицита внимания и гиперактивности, а также с астмой, ринитом и синуситом. Пока не доказан тот факт, что хроническое воздействие фосфорорганических соединений может привести к тяжелому поражению нервной системы, но предполагается, что при хроническом воздействии пестицидов может нарушаться обмен дофамина в нервной системе.

Из факторов внешней среды, которые приводят к возникновению судорог, необходимо также упомянуть об отравлении токсичными растениями и грибами. Несмотря на относительно невысокий удельный вес отравления растениями и грибами в общей массе отравлений у детей (7 %), они продолжают оставаться очень серьезной проблемой. Отравление цитотоксичными грибами до сих пор сопровождается высоким процентом летальности. Назначение адсорбирующих агентов, проведение промывания желудка позволяют предотвратить всасывание яда в кровь. Необходима также ликвидация тяжелой гиповолемии, возникающей во время интоксикации.

Во всех случаях экологического неблагополучия необходимо обеспечение медицинского контроля за состоянием здоровья беременных, новорожденных и детей раннего возраста, составляющих контингенты риска по экпатологии. Следует защитить беременную женщину и ребенка от контакта с ксенобиотиками (вплоть до перемены места жительства). Комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий предусматривает различные формы элиминационной терапии, мероприятия, повышающие

общую реактивность организма, иммуномодулирующую и десенсибилизирующую терапию (Вельтищев Ю. Е., Фокеева В. В., 1996).

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СУДОРОЖНОГО СИНДРОМА

Медико-социальные факторы играют значительную роль в генезе судорожных состояний. В настоящее время установлено, что такие факты, как наркомания матери, конфликтные ситуации в семье, способствуют развитию определенных судорожных состояний.

Абстинентный синдром, или синдром отмены у новорожденного — патологическое состояние, возникающее у новорожденного, родившегося у матери, систематически применявшей во время беременности наркотические или лекарственные вещества, вызывающие пассивную зависимость от них у плода. К веществам, наиболее часто вызывающим пассивную зависимость новорожденных, относятся наркотические анальгетики (героин, метадон), алкоголь, барбитураты и трициклические антидепрессанты.

Абстинентный синдром у новорожденных, независимо от своего генезе, имеет общий симптомокомплекс, характеризующийся следующими признаками: пренатальной гипотрофией, низкой оценкой по шкале Апгар, расширенными или не реагирующими на свет зрачками, а также мышечной гипотонией. Частыми проявлениями синдрома отмены являются судороги, тремор, гиперчувствительность к сенсорным раздражителям, возбудимость ребенка и двигательное беспокойство, нарушения сна (уменьшение его продолжительности) и вегетативные расстройства. Характерно также наличие кишечных расстройств, которые появляются позднее неврологических симптомов (на 4—6-е сутки жизни), проявляются вялым сосанием, срыгиваниями, рвотой, диареей и приводят к нарушению электролитного баланса.

К другой важной медико-социальной проблеме относится наличие у части детей так называемых псевдосудорог (истетических приступов), которые могут быть как самостоятельным феноменом, так и сочетаться с настоящими судорогами. В специализированных эпилептических центрах у 10% детей отмечаются психогенные не эпилептические пароксизмы. В формировании "псевдосудорог" большое значение имеют медико-социальные факторы риска, к которым, согласно Сахлхолдт Л. и Альвинг И. (1997), относятся следующие:

— необоснованное беспокойство матери о болезни ее ребенка. Данные осмотра врача и дополнительных обследований не в состоянии убедить мать в том, что ее ребенок здоров;

- "подкуп" врача (пытаясь добиться назначения лечения несуществующего у ребенка заболевания, мать ищет врача, который назначит лечение);
 - преувеличение тяжести имеющегося у ребенка заболевания. Родители нередко сознательно преувеличивают тяжесть болезни с целью получения дополнительной компенсации от служб социальной помощи;
 - "сфабрикованное" или "фиктивное" заболевание (заболевание у ребенка индуцируется родителями или выдумывается (синдром Мюнхгаузена);
 - имитация приступов (некоторые дети имитируют приступы судорог с целью обратить на себя дополнительное внимание);
 - псевдоэпилептические приступы как следствие "травмирующего" опыта или нераспознанных психологических проблем;
 - панические реакции или реакции тревоги в регионах военных конфликтов, зонах естественных или экологических катастроф.
- ФАКТОРЫ РИСКА ТРАНСФОРМАЦИИ СУДОРОЖНОГО СИНДРОМА В ЭПИЛЕПСИЮ**

Самостоятельной проблемой, является определение факторов риска по трансформации судорог в эпилепсию. При различных судорожных синдромах имеются как общие (наследственная отягощенность по судорогам и эпилепсии), так и отличные факторы риска.

Согласно популяционным исследованиям, риск трансформации фебрильных судорог в эпилепсию составляет 2-10% (Berg., Shinnar S., 1994). Установлено, что у детей с фебрильными судорогами риск развития эпилепсии в 6 раз превышает таковой в группе детей, не страдающих фебрильными судорогами, — 2,4 и 0,4% соответственно (Murphy 1, 1993). Факторами риска афебрильных приступов являются фокальный или латерализованный характер фебрильных судорог, продолжительность фебрильных судорог более 15 мин., повторные (более 3 эпизодов) фебрильные судороги и наличие изменений в неврологическом статусе.

Показано, что при наличии у ребенка с фебрильными судорогами 2 из указанных факторов риска вероятность развития эпилепсии к 7-летнему возрасту составляет 6%, в сравнении с 0,9% при отсутствии данных факторов (Berg A., Shinnar S., 1991).

Риск эпилепсии после повторных фебрильных судорог в 3 раза выше, чем после однократных (Berg A. et al., 1991). Три характеристики сложных фебрильных судорог (фокальный характер, длительность более 15 мин., наличие 3 и более эпизодов) влияют на частоту возникновения афебрильных пароксизмов и эпилепсии как независимо друг от друга, так и в комплексе (Verity C. M., Golding 1, 1991). При наличии эпилепсии у родственников 1 степени родства риск афебрильных приступов у пробандов с фебрильными

судорогами составляет +6%, тогда как при отсутствии наследственной отягощенности — лишь 3% (Annegers J. F. et al., 1987).

Многими авторами обращено внимание на тот факт, что фебрильные судороги наиболее часто трансформируются в сложные парциальные пароксизмы. Berg A., Shinnar S. (1991) установлено, что при фебрильных судорогах имеется более высокий риск развития симптоматических парциальных эпилепсии в сравнении с идиопатическими генерализованными судорогами. Имеются также данные, что парциальные эпилепсии чаще возникают у детей с фокальными, повторными (2 эпизода) и длительными фебрильными судорогами, а генерализованные эпилепсии—у детей с множественными (3 и больше) фебрильными судорогами и при наличии наследственной отягощенности по эпилепсии (Annegers J. F. et al., 1990)

К факторам риска трансформации неонатальных судорог в эпилепсию относятся:

- дисгенезии мозга;
- наследственные болезни обмена веществ; - факоматозы;
- тонический или миоклонический характер неонатальных судорог; - высокая частота неонатальных пароксизмов;
- структурные изменения в головном мозге, выявляемые при компьютерной томографии и ядерно-магнитно-резонансном исследовании; - резистентность к проводимой антиконвульсантной терапии.

Таким образом, большинство исследований по анализу факторов риска возникновения судорожного синдрома основано на статистических исследованиях, учитывающих роль того или иного фактора в генезе судорожного синдрома. Вместе с тем, ограниченность этих исследований состоит в недостаточном анализе, атрибутивного риска. Определение атрибутивного риска для отдельных судорожных синдромов с вычленением генетического, экопатогенного и медико-социального риска необходимо при проведении исследований по судорожным состояниям у детей.

ОТДЕЛЬНЫЕ НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ СУДОРОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ.

ГИПОКАЛЬЦИЕМИЧЕСКИЕ СУДороГИ

Гипокальциемия — патологическое состояние, возникающее при уровне общего кальция в крови ниже 1,75 ммоль/л. Гипокальциемия является этиологическим фактором у 17% детей с неонатальными судорогами (Lombroso C. T., 1996). Она может быть **ранней** (первые 2-3 сутки жизни) и **поздней** (5-14 дни жизни).

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАННЕЙ ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ

Заболевания **матери**: эклампсия, сахарный диабет, гидрамнион, недостаточность кальция и (или) дефицит витамина D у матери. Недоношенность и (или) внутриутробная гипотрофия. Тяжелая соматическая патология новорожденных.

Неврологическая патология — родовая травма головного мозга, внутричерепные кровоизлияния, гипоксически-ишемическое поражение мозга.

Группой риска по развитию ранней гипокальциемии являются новорожденные, родившиеся у матерей с сахарным диабетом, недоношенные дети, дети, родившиеся в асфиксии и с внутричерепной родовой травмой.

Клиническая характеристика. Судороги манифестируют в первые часы после рождения или в первые дни жизни. Наиболее типичными признаками являются генерализованные судороги, эпизоды цианоза, одышки, иногда апноэ, бледность кожных покровов, тахикардия, пронзительный крик, гиперестезия, мелкокоразмашистый тремор подбородка и пальцев, реже — ларингоспазм. Наряду с генерализованными тоническими приступами возможны фокальные, мультифокальные пароксизмы и минимальные судорожные проявления.

Поздняя гипокальциемия (после 5 дня жизни) встречается реже ранней (ранняя у 14% детей с неонатальными судорогами, поздняя — у 3% по данным Lombroso С. Т., 1996).

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПОЗДНЕЙ ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ

Гиперфосфатемия.

Дефицит магния.

Гипоальбуминемия.

Гипопаратиреоз.

Нечувствительность органов-мишеней к действию паратгормона.

Псевдо- и псевдопсевдогипопаратиреоз.

Синдром Di George (врожденная аплазия тимуса и паращитовидных желез с множественными микроаномалиями лица и частым летальным исходом, связанным со снижением клеточного иммунитета или сердечно-сосудистой недостаточностью).

Острая и хроническая почечная недостаточность.,

Заболевания и синдромы, приводящие к нарушению активации или снижению абсорбции витамина D.

Клиническая характеристика. Типичны технические судороги, приступы апноэ, вздутие живота, карпопедальный спазм, симптомы Хвостека, Труссо, Люста. Характерен внешний вид ребенка: руки приведены к туловищу и

согнуты в локтевых суставах, кисти опущены вниз, большой палец приведен к ладони, основные фаланги образуют с пястными костями прямой угол, вторые и третьи фаланги пальцев разогнуты — "рука акушера". Вследствие затруднения вдоха, вызванного сужением голосовой щели, при крике и плаче провоцируется ларингоспазм — появляется шумное дыхание. При выраженной форме ларингоспазма голосовая щель закрывается полностью и может наступить кратковременная остановка дыхания, но через несколько секунд возникает шумный вдох и дыхание восстанавливается.

Карпопедальный спазм — болевые тонические сокращения мышц конечностей, преимущественно кистей и стоп. Симптом Хвостека является наиболее постоянным. Проявляется в ответ на удар пальцем в области щеки сокращением мышц угла рта, носа, угла глаза. Симптом Труссо характеризуется развитием при сдавлении плеча ребенка тонического сокращения мышц кисти в виде "руки акушера". Симптом Люста вызывается при перкуссии области малоберцового нерва в точке, расположенной на 1—1,5 см кзади и ниже головки малоберцовой кости. При этом возникает тыльное сгибание стопы и отведение ее кнаружи.

Лабораторная диагностика. В сыворотке крови отмечается снижение уровня общего кальция менее 1,75 ммоль/л, ионизированного — менее 0,75 ммоль/л.

Лечение гипокальциемии включает внутривенное медленное (1 мл/мин) введение 10% раствора глюконата кальция из расчета 1-2 мл/кг (100-200 мг/кг) массы тела. При проведении терапии глюконатом кальция необходим контроль ЭКГ или частоты пульса для предупреждения возможной брадикардии. Далее рекомендуется поддерживающее пероральное применение глюконата кальция в дозе 400 мг/кг веса/сут.

ГИПОМАГНЕЗИЕМИЧЕСКИЕ СУДОРОГИ

Гипомагниемия — патологическое состояние, возникающее при снижении уровня магния в крови ниже 0,62 ммоль/л.

Клиническая характеристика. Наиболее характерными симптомами являются генерализованные и фокальные судороги, гипервозбудимость, тремор, мышечное дрожание. У недоношенных нарушения обычно более тяжелые и характеризуются, наряду с перечисленными признаками, необычным криком, мышечной гипотонией, гипотонией век, отеками, брадикардией, нарушением ритма дыхания.

Диагноз основывается на клинических признаках, выявлении низкого уровня магния в крови (ниже 0,62 ммоль/л).

Лечение. Гипомагниемия купируется в/мышечным введением 25% раствора сульфата магния по 0,4 мл/кг массы тела каждые 6 часов и далее по показаниям (в зависимости от коррекции судорожного синдрома), но не реже 1 раза/сут.

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ СУДОРОГИ

Гипогликемии — патологические состояния, обусловленные снижением уровня глюкозы в крови. Гипогликемией у доношенного ребенка считается снижение уровня глюкозы в крови ниже 3,7 ммоль/л. У недоношенных в связи с относительной незавершенностью физиологических процессов регуляции углеводного обмена гипогликемией считается снижение уровня глюкозы в крови меньше 2,0 ммоль/мл.

Частота клинически диагностируемых гипогликемий составляет у недоношенных 4-8%, у доношенных — 0,2-0,4% новорожденных. Гипогликемию в период новорожденности условно можно разделить на транзиторную и стойкую. Гипогликемия отмечается у 13% новорожденных с неонатальными судорогами (Lombroso С. Т., 1996). Неонатальные гипогликемии в большинстве случаев обусловлены физиологическими стрессами, нарушающими адаптационные механизмы новорожденного. Причины неонатальных гипогликемий разнообразны.

Причины транзиторной гипогликемии у новорожденных

- 1. Патология течения беременности** — аномалии плаценты, многоплодная беременность.
- 2. Недоношенность и пренатальная гипотрофия.**
- 3. Заболевания и патологические состояния новорожденных** — асфиксия, внутричерепная родовая травма, сепсис, менингит, болезнь гиалиновых мембран;
- 4. Ятрогенные неонатальные гипогликемии** - терапия матери противодиабетическими сульфаниламидами, введение матери во время родов большого количества глюкозы — более 6-8 г/ час, внезапное прекращение в/в введения гиперосмолярных растворов глюкозы новорожденному, заместительное переливание крови при гемолитической болезни новорожденных, несвоевременное начало кормления (позднее прикладывание к груди).

Причины стойкой гипогликемии у новорожденных

- 1. Гиперинсулинизм** — аденома островковых клеток, гиперплазия поджелудочной железы, сахарный диабет у матери.
- 2. Наследственные нарушения обмена веществ.**

3. Адреногенитальный синдром.

4. Кровоизлияние в надпочечники.

Клиническая характеристика. Транзиторная гипогликемия до первого кормления встречается более чем у 10% всех новорожденных и часто бывает асимптоматической, т.е. не сопровождается развитием неврологической симптоматики. Стойкая гипогликемия характеризуется появлением разнообразных неврологических симптомов, в том числе судорог. Для транзиторной гипогликемии в отличие от стойкой характерно, как правило, раннее начало (в первые сутки жизни). Наиболее типичными признаками гипогликемии являются судороги, отказ от груди, периодический визгливый плач, цианоз, учащенное дыхание с возможной остановкой, сонливость, сердцебиение, тремор, мышечная гипотония. При стойкой гипогликемии со значительным снижением содержания глюкозы в сыворотке крови развивается коматозное состояние.

Диагноз гипогликемии устанавливается на основании наличия клинических симптомов, снижения глюкозы в крови, определяемого многократно (не менее 2 раз), уменьшения или полного регресса симптомов при введении глюкозы.

Лечение гипогликемии включает в/в струйное введение 10% раствора декстрозы из расчета в среднем 200 мг/кг на введение с последующим в/в капельным введением для поддержания нормального уровня сахара в крови. Максимально возможная доза при в/венном капельном введении раствора той же концентрации составляет 0,5 г/кг/час (8 мг/кг/мин). При такой скорости постоянного введения у большинства новорожденных происходит нормализация уровня глюкозы в крови в течение 10 мин. с начала введения раствора. При достижении субнормальных уровней глюкозы в сыворотке крови показано в/в капельное или струйное введение 5% глюкозы. Антиконвульсанты в случае быстрого купирования неонатальной гипогликемии не показаны. В тех случаях, когда, судороги, вызванные гипогликемией, не регрессируют, на фоне терапии глюкозой необходимо проводить и антиконвульсантную терапию.

ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЧЕСКИЕ СУДОРОГИ

Гипербилирубинемия развивается при гемолитической болезни новорожденных. Гемолитическая болезнь новорожденных возникает вследствие резус- или групповой несовместимости крови матери и плода. Судорожные пароксизмы развиваются, как правило, на фоне желтухи, общей интоксикации, резкого беспокойства, частых эпизодов повышенной сонливости, генерализованной мышечной гипотонии. Судороги имеют как

клонический, так и тонический характер. В тех случаях, когда тонические пароксизмы доминируют, возникает своеобразная, весьма характерная для таких детей поза опистотонуса (голова запрокинута назад, руки пронираны, вытянуты вперед, ноги перекрещены). При объективном осмотре обращает на себя внимание симптом "заходящего солнца", нередко имеет место крупноразмашистый тремор в руках и ногах.

СУДОРОГИ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Судороги при наследственных "заболеваниях наиболее часто манифестируют в раннем детском возрасте. В большинстве случаев они резистентны к антиконвульсантной терапии и трансформируются в резистентные формы эпилепсии.

Митохондриальные энцефаломиопатии, вызванные мутациями ядерной ДНК, представляют собой достаточно большую, но малоизвестную группу заболеваний. К ним относятся дефекты дыхательной цепи, нарушения метаболизма пирувата, нарушения бета--окисления жирных кислот, ферментопатии цикла Кребса и синдромы дефицита карнитина. Все этапы энергетического обмена в митохондриях контролируется несколькими ферментами и генетически детерминированный дефицит каждого фермента вызывает отдельное нозологическое заболевание. Так, например, транспорт карнитина через мембрану митохондрий контролируется тремя ферментами и, соответственно, имеется три заболевания, в основе которых лежит нарушение транспорта карнитина - дефицит карнитин-пальмитойлтрансферазы I, дефицит карнитин-паль-митойл-трансферазы II и дефицит карнитин-ацилкарнитин-транс-локазы. Несмотря на генетическую гетерогенность и клинический полиморфизм все митохондриальные энцефаломиопатии имеют общие клинические проявления. Прежде всего они характеризуются полисистемностью поражения - у детей отмечаются явления энцефалопатии, снижения остроты зрения и слуха, миопатический синдром, поражения сердца по типу кардиомиопатии, патология почек (тубулопатии), довольно часто отмечается гепатомегалия и эндокринные нарушения. Большинство заболеваний имеют ранний возраст начала клинических проявлений (неонатальный или на первом году жизни). В неонатальном возрасте, кроме полисистемности поражения, характерен симптомокомплекс "вялого ребенка", черепно-лицевая дисморфия, нарушения сознания, анорексия, рвота, дыхательные нарушения и судороги. В раннем детском возрасте характерна задержка психомоторного развития, трансформация мышечной гипотонии в дистонию и спастичность, появление экстрапирамидной симптоматики и атаксии, возможно развитие

микроцефалии. Течение заболеваний, как правило, волнообразное, с периодами нарастания клинической симптоматики. Также могут сохраняться дисметаболические кризы (со рвотой и сонливостью), а судороги могут быть не чувствительны к антиконвульсантам. Наиболее характерным биохимическим проявлением является ацидоз сочетающийся с высокими цифрами лактата (молочной кислоты) в крови, достаточно часто отмечается гипогликемия. Диагноз ставится на основании данных клиники, наличии лактат ацидоза, определении содержания карнитина и ацилкарнитина в крови и моче, спектра органических кислот в моче, а также снижения активности того или иного фермента при гистохимическом исследовании мышечного биоптата. Заключительным этапом является молекулярная диагностика тех заболеваний, при которых картированы гены. Лечение заключается в назначении тиамин, рибофлавина, карнитина (являются кофакторами энергетического обмена), CoQ 10 и цитохрома C (осуществляют перенос электронов в дыхательной цепи), дихлорацетата (повышает активность некоторых ферментов энергетического обмена). Иногда требуется симптоматическое лечение в виде перитонеального диализа, гемотрансфузий, внутривенного введения растворов соды и др.

Фенилкетонурия. Согласно Лебедеву Б. В., Блюминой Н. Г. (1979), частота судорог при фенилкетонурии составляет 20-40% среди детей раннего возраста. Спектр судорожных пароксизмов при фенилкетонурии разнообразен — тонико-клонические, миоклонические, абсансы, инфантильные спазмы. Нередко одновременно у одного ребенка встречаются различные пароксизмы. В ряде случаев один вид судорог переходит в другой. Ранняя манифестация судорожного синдрома при фенилкетонурии осложняет течение болезни, усугубляя нарушения нервно-психического развития. Своевременное назначение диетотерапии в отдельных случаях способствует предупреждению судорог.

Галактоземия - генетическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Ген картирован на 9p13. Заболевание вызвано дефицитом галактозо-1-фосфат уридилтрансферазы. Новорожденный с галактоземией может выглядеть нормальным, хотя часть детей уже имеет катаракту или цирроз печени. При значительном снижении активности фермента в течение первой недели жизни ребенка наряду с судорогами развивается желтуха, рвота и диарея, появляются трудности сосания и глотания. К концу второй недели жизни очевидны гепатоспленомегалия и катаракта. Характерны также симптомы повышения внутричерепного давления за счет возникающих явлений отека головного мозга. Если не лечить галактоземию, то ребенок перестает прибавлять в весе и у него развивается цирроз печени. При

незначительном снижении фермента клиника заболевания менее ярка и оно проявляется умственной отсталостью в более позднем возрасте. Диагноз ставится на основании сочетания клинических симптомов, появления редуцирующих веществ в моче и снижения активности фермента в эритроцитах. Показано исключение молока и назначение специальных продуктов, не содержащих лактозу. Диетическое лечение позволяет предупредить прогрессирование цирроза и в ряде случаев способствует обратному развитию катаракты.

О врожденной краснухе у новорожденного можно думать, если имеются указания на перенесенную инфекцию у матери, снижение слуха, врожденный порок сердца, задержку психомоторного развития и патологию глаз (катаракту, глаукому, хореоретинит). Для врожденной цитомегалии в первую очередь характерны низкий вес при рождении, желтуха, увеличение печени и селезенки, петехиальная сыпь, микроцефалия. Врожденный токсоплазмоз, помимо судорог, также характеризуется желтухой, гепатоспленомегалией и хореоретинитом. При всех внутриутробных инфекциях могут отмечаться явления менингоэнцефалита с ригидностью задних шейных мышц, выбуханием большого родничка и рвотой. Дифференциальная клиническая диагностика внутри данной группы затруднительна, поэтому любому новорожденному с полисистемным поражением (мозг, легкие, кожа, печень и селезенка, сердце, органы зрения и слуха), показано скрининговое серологическое исследование для исключения наиболее частых внутриутробных инфекций (токсоплазмоза, цитомегалии, герпеса, краснухи и хламидиоза).

Лейкодистрофии. Судороги при лейкодистрофиях являются одним из ведущих симптомов. В большинстве случаев судороги при лейкодистрофиях возникают на стадии выраженных клинических проявлений — прогрессирующего снижения интеллекта и остроты зрения, парезов. Характер судорожных пароксизмов variabelen. Отмечаются тонико-клонические пароксизмы, миоклонии. Судороги при лейкодистрофиях резистентны к антиконвульсантной терапии.

Амавротическая идиотия Тея — Сакса. Судороги, как правило, возникают на фоне выраженных неврологических нарушений — гиперактузии, регресса ранее приобретенных двигательных навыков, прогрессирующего снижения нервно-психического развития. На первом году жизни судороги носят преимущественно тонико-клонический характер, в более старшем возрасте спектр судорожных пароксизмов становится более разнообразным. Судорожные пароксизмы при амавротической идиотии резистентны к антиконвульсантной терапии. Клиническая симптоматика и лабораторная

диагностика судорог при других наследственных заболеваниях приведена в табл. 10. Как видно из таблицы, для группы заболеваний, вызванных врожденными нарушениями обмена веществ, в целом характерно наличие: судорог, резистентных к антиконвульсантам, по характеру часто миоклонических или мультифокальных; симптомокомплекса "вялого ребенка" с нарушениями сосания и глотания; дисметаболических проявлений (рвоты, эпизоды летаргии и комы); частой полисистемности поражения — вовлечения в патологический процесс центральной нервной системы, мышц, сердца, печени и почек; прогрессирующего течения с частым летальным исходом. Лабораторными данными, подтверждающими связь неонатальных судорог с врожденными дефектами метаболизма является наличие лактатацидоза, увеличение в крови и моче промежуточных продуктов обмена, снижение активности ферментов в тканях и жидкостях организма.

СУДОРОГИ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НЕЙРОКОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Туберозный склероз. Судороги при туберозном склерозе встречаются у большинства детей. На первом году жизни наиболее типичны инфантильные спазмы, реже фокальные приступы. Согласно нашим наблюдениям и данным мировой литературы, 7-10% инфантильных спазмов составляют дети с туберозным склерозом. В более старшем возрасте инфантильные спазмы у детей с туберозным склерозом трансформируются в парциальные приступы. В связи с относительно высокой частотой инфантильных спазмов, среди детей с туберозным склерозом необходимым условием при наблюдении детей с инфантильными спазмами является исключение данного заболевания. Характерными ранними симптомами туберозного склероза у детей первого года жизни являются депигментированные пятна, кальцификаты в мозге, иногда рабдомиома сердца и поликистоз почек.

Судорожные симптомы при туберозном склерозе, как правило, резистентны к проводимой антиконвульсантной терапии. Судорожный синдром при нейрофиброматозе, тип I (болезнь Реклингхаузена).

Согласно нашим наблюдениям, судорожные пароксизмы при нейрофиброматозе встречаются у 10% детей. В большинстве случаев судорожные пароксизмы манифестируют в дошкольном и школьном возрасте, относительно редко на первом году жизни. Манифестация судорожных пароксизмов с инфантильных спазмов встречается крайне редко, чаще пароксизмы имеют тонический и тонико-клонический характер и бывают как парциальными, так и генерализованными. Лечение антиконвульсантами эффективно. Диагностическими ориентирами болезни являются пигментные пятна типа кофе с молоком.

Таблица 10

Клинические симптомы и биохимические изменения при врожденных дефектах метаболизма

| Заболевания | Клинические проявления | Биохимические исследования |
|--|---|--|
| Органические ацидурии | | |
| <p>Пропионовая ацидемия</p> <p>Изовалериановая ацидемия</p> <p>Метилмалоновая ацидемия</p> <p>Новая ацидемия</p> <p>Н-ацетил-аспартатовая ацидурия</p> | <p>Судороги (могут быть миоклонии) Дизморфии лица</p> <p>Метаболические кризы (рвота, анорексия, дегидратация)</p> <p>Симптомокомплекс «вялого ребенка»</p> | <p>Повышение концентрации органических кислот в плазме, ликворе и моче</p> <p>Ацидоз</p> |
| Амниоацидопатии | | |
| <p>Фенилкетонурия</p> <p>Болезнь мочи с запахом кленового сиропа</p> <p>Гиперглицинемия</p> <p>Гиперлизинемия</p> | <p>Судороги миоклонические или фокальные тонические</p> <p>Симптомокомплекс «вялого ребенка»</p> <p>Эпизоды вялости, сонливости, иногда — летаргии и комы</p> | <p>Ацидоз</p> <p>Гипераммониемия</p> <p>Тромбоцитопения</p> <p>Кетонурия</p> |
| Нарушения обмена витаминов | | |
| <p>Недостаточность биотинидазы</p> | <p>Судороги фокальные, мультифокальные</p> <p>Симптомокомплекс «вялого ребенка»</p> | <p>Лактат-ацидоз</p> <p>Кетоацидоз</p> <p>Гипераммониемия</p> <p>Органическая ацидурия</p> |

| | | | |
|--|--|---|----------|
| | о ребенка» Алопеция | ия Снижение ти биотинидазы | активнос |
| Нарушения в цикле мочевины | | | |
| Недостаточность карбамоилфосфат- синтетазы | Судороги по типу миоклоний или минимальных судорожн ых проявлений Симптомокомпл екс | Ацидоз Гипераммониемия Недостаточность фермент ов | |
| Недостаточность аргинисинтетазы | «вялого ребенка» Рвота Кома | цикла мочевины | |

| Митохондриальные энцефаломиопатии | | |
|--------------------------------------|---|---|
| Дефекты дыхательной цепи | Судороги Симптомокомплекс «вялого ребенка» Сердечно-сосудистая недостаточность Дыхательные нарушения Почечная недостаточность Возможен летальный исход в первые месяцы жизни | Лактатацидоз Снижение активности ферментов (цитохром С-оксидазы и других) в мышце и тканях |
| Дефекты метаболизма пирувата | Судороги Лицевая дизморфия Симптомокомплекс «вялого ребенка» Дисметаболические кризы с рвотой и диареей Задержка психомоторного развития. Возможен летальный исход в первые годы жизни | Гипераммониемия Гиперлизинемия Кетонемия Лактатацидоз Органическая ацидурия Снижение активности фермента в мышце и других тканях |
| Дефекты бета-окисления жирных кислот | - Судороги Симптомокомплекс «вялого ребенка» Микроцефалия Метаболические кризы (летаргия, рвота, и диарея) На первом году жизни: гепатомегалия, кардиомиопатия, задержка психомоторного развития Летальный исход в первые годы жизни | Лактатацидоз Снижение общего карнитина в крови Дикарбоксильная ацидурия Снижение активности бета-ферментов окисления жирных кислот в мышце и других тканях |
| Ферментопатии цикла Кребса | Судороги Симптомокомплекс «вялого ребенка» Микроцефалия Черепно-лицевая дизморфия Метаболические кризы (летаргия) Кардиомиопатия | Лактатацидоз Фумарованацидурия Увеличение в крови сукцината, цитрата и кетоглютарата Снижение активности ферментов цикла Кребса в мышце и |

| | | |
|--|-------------------------|---------------|
| | Прогрессирующее течение | других тканях |
|--|-------------------------|---------------|

СУДОРОГИ ПРИ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Одной из наиболее частых причин развития судорожных синдромов являются внутриутробные инфекции (табл. 11). Обобщая представленные в таблице данные, следует отметить, что внутриутробные инфекции часто вызывают развитие судорог, особенно в неонатальном возрасте. Судороги, как правило, сочетаются с поражением различных органов и систем и выраженными структурными изменениями в мозге, влияющими на прогноз.

Таблица 11

Частота отдельных клинических проявлений различных внутриутробных инфекций

| Клиническое симптомы | Частота симптомов при внутриутробных инфекциях (%) | | | | | |
|-------------------------|---|-----------------------|---------------|--------|---------|-------------------|
| | Цито- мегали я | Токсо- плазм оз | Красну х а | Герпес | Сифилис | Ветрян ая оспа |
| Судороги | 21-50 | 21-50 | 0-20 | 21-50 | 21-50 | 21-50 |
| Менингоэнцефалит | 51-75 | 51-75 | 51-75 | 51-75 | 51-75 | — |
| Микроцефалия | 21-50 | 0-20 | 0-20 | — | — | — |
| Гидроцефалия | 0-20 | 21-50 | 0-20 | — | 0-20 | 0-20 |
| Кальцификаты в мозге | 21-50 | 21-50 | — | — | — | — |
| Экзантемы | — | 0-20 | — | 21-50 | 51-75 | 21-50 |
| Порок сердца | — | 0-20 | 51-75 | — | — | — |
| Пневмонит | 0-20 | 0-20 | — | 21-50 | 0-20 | — |
| Гепатоспленомегалия | 76-100 | 21-50 | 51-75 | 21-50 | 51-75 | 0-20 |
| Гипербилирубинемия | 51-75 | 21-50 | 0-20 | 21-50 | 21-50 | — |
| Анемия | 21-50 | 51-75 | 0-20 | 0-20 | 51-75 | — |
| Хореоретинит | 0-20 | 76-100 | 21-50 | 0-20 | — | — |

Пиридоксин-зависимые судороги. В основе заболевания лежит генетически детерминированный дефект энзима пиридоксальфосфата, связывающего сайт глутаматдекарбоксилазы. В результате возникает снижение синтеза тормозного медиатора гамма-аминобутировой кислоты (ГАВА). Некоторые исследователи указывают, что у ряда матерей детей с пиридоксин-зависимыми судорогами с 5 мес. беременности отмечаются толчкообразные движения плода. Данные движения, сопровождающиеся резкой болезненностью, оцениваются клиницистами как судорожные пароксизмы плода. При классическом варианте основные признаки заболевания развиваются в неонатальном периоде, вскоре после рождения. Критериями классического варианта являются судороги, резистентные к антиконвульсантам и чувствительные к пиридоксину. Судороги могут иметь, различный характер. Продолжительность приступов переменна, возможен эпилептический статус [Mikati M. et al, 1991]. Наряду с судорогами нередко наблюдаются аномальные движения глазных яблок, миоз и/или вялая реакция зрачков на свет. Основным методом терапии является введение пиридоксина в дозе от 2 до 15 мг/сут. Препарат может быть назначен как парентерально, так и перорально. При парентеральном введении пиридоксина судороги прекращаются через несколько секунд, при пероральном - в течение нескольких часов. Когда лечение прекращается,

пароксизмы вновь рецидивируют, хотя возможны исключения. В тех случаях, когда лечение неонатальных пиридоксин-зависимых судорог проводится с опозданием, у ребенка развивается тяжелое отставание в психомоторном развитии, а иногда при статусном течении заболевания возможен летальный исход.

СУДОРОГИ ПРИ МЕНИНГИТАХ И МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТАХ

Судорожные пароксизмы при нейроинфекциях у новорожденных и детей раннего детского возраста нередко являются манифестным симптомом. Возможны как парциальные судороги, так и генерализованные. По характеру судорожные пароксизмы отличаются значительной вариабельностью, но наиболее часто доминируют тонико-клонические. Возможны как единичные, так и многократные пароксизмы. В отдельных случаях наблюдается эпилептический статус. Судорожные пароксизмы при острых инфекциях всегда сочетаются с очаговыми неврологическими симптомами, а в случаях менингитов и менингоэнцефалитов — с положительными менингеальными признаками. При объективном осмотре выявляются парезы и параличи черепных нервов, конечностей, нарушение координации движений, менингеальные симптомы Кернига, Брудзинского. Во всех случаях подозрения на нейроинфекцию (сочетание судорог с очаговой неврологической симптоматикой, менингеальными симптомами, признаками интоксикации, высокой температурой) необходимо проведение диагностической люмбальной пункции.

ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫЙ СУДОРОЖНЫЙ СИНДРОМ

Поствакцинальный судорожный синдром, согласно Бадалян Л. О. и соавт. (1980), развивается преимущественно (в 60% случаев) у детей с неблагоприятным преморбидным фоном. Различные прививки могут "провоцировать" судороги, которые в дальнейшем иногда трансформируются в эпилептические синдромы. Замечено, что "критический" период, когда после вакцинации возможно развитие судорожного пароксизма, отличается, при различных прививках. При АКДС-вакцинации судорожные пароксизмы возникают либо через несколько часов после прививки, либо на 1-3-й день и крайне редко через 1-2 недели. При противокоревой вакцинации судороги наиболее часто развиваются, на 6—7-й день в период подъема температуры до 39-40°, при противооспенной вакцинации — на 7~9-й день прививки и также на фоне высокой температуры. Характер судорожных пароксизмов также нередко взаимосвязан с типом вакцинации. Замечено, что поствакцинальные судороги, наблюдаемые после прививки АКДС, часто

протекают по типу инфантильных спазмов, а судороги, возникающие после прививок против кори, носят тонико-клонический характер. Прогностически наиболее неблагоприятными являются инфантильные спазмы.

РЕСПИРАТОРНО-АФФЕКТИВНЫЕ ПРИСТУПЫ

Наблюдаются у детей с повышенной возбудимостью под действием провоцирующих эмоциональных факторов, вызывающих гнев ребенка. Пароксизмы весьма типичны. Приступ начинается с громкого плача с "закатом" и криком. Затем наступает задержка дыхания на вдохе (инспираторная остановка дыхания), вегетативно-сосудистые нарушения — цианоз и расширение зрачков. Если данное состояние своевременно не купировать, возникают Генерализованные клонико-тонические судороги, заканчивающиеся произвольным мочеиспусканием, постприступной вялостью и сонливостью. При постановке диагноза респираторно-аффективных судорог важным диагностическим ориентиром является наличие в качестве "пускового" механизма отрицательной эмоциональной реакция, спазматического плача с "закатом", предшествующего судорогам, возможности предупреждения судорог при своевременном отвлечении ребенка.

ФЕБРИЛЬНЫЕ СУДОРОГИ

Фебрильные судороги — судороги, возникающие у детей в возрасте 3 мес. — 5 лет, связанные с лихорадкой. Интракраниальные инфекции (менингит, энцефалит), протекающие нередко с высокой температурой, а также когда возникновению фебрильных судорог предшествуют афебрильные пароксизмы, не относятся к данной группе. Фебрильные судороги подразделяются на **простые и сложные**. **Простые** фебрильные судороги составляют 80-90% всех фебрильных судорог. Характерными особенностями простых фебрильных судорог являются: единичные эпизоды, короткая продолжительность (не более 15 мин.), Генерализованные тонико-клонические, клонические или тонические приступы. Как правило, простые фебрильные судороги возникают у нормально развивающихся детей, не имеющих очаговых неврологических нарушений. Простые фебрильные судороги обычно не осложняются ни транзиторными, ни перманентными неврологическими нарушениями.

Сложные фебрильные судороги характеризуются следующими признаками: продолжительность более 15 мин., повторяемость в течение 24 часов, фокальный характер (моторные фокальные пароксизмы, девиация глазных яблок, остановка взора, аура или изменение психического статуса). После

сложных фебрильных судорог нередко возникают транзиторные неврологические расстройства в виде пареза конечностей (паралич Тодда). Возможно также развитие фебрильного эпилептического статуса — возникающих на фоне лихорадки, повторяющихся генерализованных тонико-клонических приступов продолжительностью более 30 мин. Частота фебрильного эпилептического статуса составляет 25% среди всех случаев эпилептического статуса детского возраста. Ellenberg J. H., Nelson K. B. (1978) при обследовании в рамках Американской Национальной программы по перинатологии 1706 детей с фебрильными судорогами установлено, что у 8% больных отмечались пароксизмы длительностью более 15 мин., у 4% — более 30 мин. Смерть от фебрильного эпилептического статуса наблюдается исключительно редко. Нервно-психическое развитие детей с фебрильными судорогами, как правило, соответствует возрастному.

ИНФАНТИЛЬНЫЕ СПАЗМЫ

Инфантильные спазмы — эпилептический синдром, наблюдаемый у детей в возрасте 3—7 месяцев и характеризующийся флексорными, экстензорными или флексорно-экстензорными спазмами, задержкой нервно-психического развития и наличием гипсаритмии на ЭЭГ. Инфантильные спазмы подразделяются на **криптогенные и симптоматические**. Для криптогенных инфантильных спазмов характерны отсутствие четкой этиологической причины и нормальное нервно-психическое развитие ребенка до момента развития заболевания. Основными признаками симптоматических инфантильных спазмов являются: установленная этиология, задержка нервно-психического развития до момента развития заболевания, неврологические нарушения, нередко — патологические изменения при КТ- и ЯМР-исследовании мозга.

Основные этиологические факторы симптоматических инфантильных спазмов

Хромосомные синдромы — синдром Патау, синдром Дауна, синдром Миллера-Дикера, синдром Алгельмана. Генетически детерминированные синдромы: Синдром Progressive Encephalopathy, Edema, Hipsarrhythmia. Optic Atrophy (PEHO) (англ.) — прогрессирующая энцефалопатия с отеком, гипсаритмией и оптической атрофией;

- синдром Coloboma, congenital Heart defect, choanal Atresia, growth, mental Retardation, Genitourinary anomaly. Ear anomalies (CHARGE) (англ.) — синдром с колобомой, врожденным пороком сердца, атрезией хоан,

задержкой роста и умственной отсталостью, аномалиями мочеполовой системы, аномалиями ушных раковин;

- синдром Айкарди (инфантильные спазмы с агенезией мозолистого тела и хореоретинальными лакунами).

Наследственные нейрокожные синдромы — туберозный склероз (болезнь Бурневилля-Прингля), нейрофиброматоз тип I (болезнь Реклингхаузена), энцефало-тригеминальный ангиоматоз (синдром Штурге-Бебера), синдром недержания пигмента (синдром Блоха-Сульцбергера) и другие.

Врожденные ошибки метаболизма — фенилкетонурия, гистидинурия, некототическая гиперглицинемия, гиперорнитинемия. спонгиозная дистрофия Ван Боггарта, метахроматическая лейкодистрофия (болезнь Гринфильда-Шольца), глобоидно-клеточная лейкодистрофия (болезнь Краббе), неонатальная адренолейкодистрофия, суданфильная лейкодистрофия (болезнь Пелициуса-Мельцбахера), недостаточность пиридоксина, недостаточность биотинидазы, болезнь Лафора, цереброгепаторенальный синдром (синдром Цельвегера), органические ацидурии, митохондриальные энцефаломиопатии.

Дисгенезия мозга — агенезии мозолистого тела (не синдром Айкарди), Голопрозэнцефалия, гемимегалэнцефалия, аномалии нейрональной миграции.

Внутриутробные инфекции — цитомегалия, краснуха, токсоплазмоз, герпес, сифилис.

Неспецифические пренатальные повреждения мозга, связанные с патологией беременности — токсикоз и сахарный диабет у матери, задержка внутриутробного развития, кровотечения в первом триместре беременности, отслойка плаценты и другие.

Перинатальные гипоксически-ишемические и аноксические поражения мозга.

Кровоизлияния у новорожденных различной локализации

(внутрижелудочковые, субарахноидальные, паренхиматозные) Неонатальная гипогликемия.

Постнатальные гипоксически-ишемические повреждения мозга — утопление, осложнения реанимаций, тяжелая сердечно-сосудистая и легочная недостаточность и осложнения операций на сердце.

Травмы — субдуральная гематома и травматическое субарахноидальное кровоизлияние.

Опухоли мозга.

Постнатальные инфекции нервной системы.

Клинические проявления. В большинстве случаев заболевание проявляется в 3-7 месяцев. Основным клиническим признаком являются спазмы, характеризующиеся внезапным симметричным, двусторонним сокращением мышц шеи, туловища и конечностей. Выделяют флексорные, экстензорные и флексорно-экстензорные спазмы. **Флексорные спазмы** проявляются резким сгибанием головы, туловища и конечностей. Наиболее типичны **флексорно-экстензорные спазмы** — сгибание шеи и рук, разгибание ног. Для **экстензорных спазмов** характерны резкое разгибание шеи и туловища с разгибанием и отведением конечностей. Флексорные спазмы наблюдаются у 42% больных, флексорно-экстензорные — у 50%, экстензорные — у 19% (Lombroso С. Т., 1983). Преобладание экстензорных спазмов свидетельствует о симптоматической этиологии заболевания.

Важной особенностью инфантильных спазмов является высокая частота приступов — до нескольких десятков или сотен в день. Как правило, инфантильные спазмы протекают сериями, интервал между которыми составляет от 5 до 30 сек. После серии приступов нередко отмечаются плач, покраснение лица, нистагм, девиация глазных яблок, гримасы на лице. Наиболее часто серии спазмов наблюдаются перед пробуждением или перед засыпанием, реже — во сне.

Симптоматические инфантильные спазмы могут отмечаться с другими типами приступов — парциальными, атоническими или тоническими. Типичным электроэнцефалографическим паттерном при инфантильных спазмах является гипсаритмия, Гипсаритмия характеризуется высокоамплитудными медленными волнами, спайками и острыми волнами в обоих полушариях мозга. В фазу медленного сна на ЭЭГ регистрируются диффузные синхронизированные вспышки комплексов "полиспайк-волна" или "спайк-медленная волна".

Характерным признаком инфантильных спазмов является задержка нервно - психического развития, которая предшествует (симптоматические формы) либо возникает на фоне течения заболевания (криптогенные формы).

Течение инфантильных спазмов, как правило, прогрессивное, в большинстве случаев инфантильные спазмы трансформируются в резистентные формы эпилепсии.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ СУДОРОГ

Дифференциальный диагноз судорожных состояний проводится с другими пароксизмальными состояниями не судорожного генеза. При проведении дифференциальной диагностики следует учитывать возраст пациента и характеристику самого приступа. Наиболее часто дифференциальная

диагностика у детей первого года жизни проводится с **пароксизмальными состояниями не эпилептического генеза**, основные проявления которых представлены в табл. 12.

Обобщая клинические особенности не эпилептических пароксизмов, следует отметить, что при них отсутствуют специфические изменения на ЭЭГ и не эффективна антиконвульсантная терапия.

Таблица 12

Пароксизмальные состояния не эпилептического генеза у новорожденных и детей 1-го года жизни

(Wyllie E., 1993, в модификации)

| Синдром или заболевание | Клинические проявления |
|--|--|
| Ритмическое качание головы | Приступы ритмического качания головой представляют собой стереотипные повторяющиеся движения. Продолжительность варьирует в пределах 15--30 мин. Наблюдаются при засыпании или пробуждении. Изменения ЭЭГ отсутствуют. Данные пароксизмы спонтанно регрессируют в возрасте 1-2 лет |
| Доброкачественный неонатальный миоклонус | Характеризуется быстрыми, насильственными миоклоническими подергиваниями различных мышечных групп. Миоклонии, как правило, билатеральные, асинхронные и асимметричные, нередко переходят с одной части тела на другую и наблюдаются во время сна. В отличие от миоклоний эпилептического генеза продолжительность пароксизмов доброкачественного миоклонуса меньше — несколько мин., специфическая эпилептическая активность и фотосенситивность на ЭЭГ отсутствуют |
| Гипервозбудимость (jitteriness) | Быстрое генерализированное дрожание всего тела, напоминающее тремор. Дрожание уменьшается при пассивном сгибании или изменении положения конечностей, может возникать спонтанно, либо провоцируется при тактильной и звуковой стимуляции. Сознание сохранено. Дети с синдромом гипервозбудимости являются группой риска для возникновения неонатальных судорог, у них нередки аномалии ЭЭГ — изменения частоты и амплитуды основных ритмов. Данный синдром обычно встречается при гипоксически-ишемических поражениях мозга, метаболических энцефалопатиях, внутричерепных |

| | |
|---|---|
| | <p>кровоизлияниях. Прогноз в большинстве случаев (92%) благоприятный</p> |
| <p>Доброкачественный миоклонус раннег о детского возраста</p> | <p>Наблюдается в период бодрствования, не сочетается с аномалиями ЭЭГи патологическими неврологическими симптомами. Миоклонии исчезают спонтанно через несколько месяцев с момента дебюта</p> |

| | |
|-----------------|--|
| Spasmus nutans | Синдром, включающий кивки, наклоны головы и нистагм. Дебютирует, как правило, в возрасте 4—12 мес. с кивков головой, иногда в сочетании с нистагмом. Нистагм может быть более выражен с одной стороны. Симптомы варьируют в зависимости от положения тела, направления взгляда, времени суток. Сознание не нарушено. Специфическая эпилептическая активность на ЭЭГ отсутствует. Spasmus nutans в большинстве случаев спонтанно регрессирует в возрасте 1-2 лет |
| Опсоклонус | Характеризуется быстрыми, конъюгирующими, разнонаправленными движениями глазных яблок. В ряде случаев необычные движения глазных яблок сопровождаются миоклоническими подергиваниями различных мышечных групп. Сознание не нарушено. При наличии опсоклонуса, особенно в сочетании с миоклонусом и атаксией, необходимо проводить дифференциальный диагноз внутричерепным объемным процессом |
| Гиперэксплексия | Редкое семейное заболевание, в основе которого лежит патологическое усиление «старт-рефлексов» среднего мозга. В тяжелых случаях ребенок, взятый на руки, вытягивается, отмечается диффузное повышение мышечного тонуса, иногда — апноэ и брадикардия. Данные эпизоды купируются при насильственном сгибании шеи или бедер. Наряду с транзиторной гипертонией отмечаются приступы падения без потери сознания, с атаксией, эпизодическим подергиванием ног, напоминающим клинические судороги. ЭЭГ характеризуется нормальными основными ритмами и отсутствием специфической эпилептической активности. Данный синдром следует дифференцировать со «старт-эпилепсией», при которой вслед за усиленным старт-рефлексом возникают фокальные или генерализованные эпилептические пароксизмы. Для гиперэксплексии судороги нетипичны |

В дошкольном и подростковом возрасте наиболее часто судорожные пароксизмы дифференцируются с **синкопальными состояниями** (табл. 13), а также с псевдосудорогами.

Таблица 13

Дифференциальный диагноз синкопальных состояний и

судорог (Bertram E.H. and Dreifiiss F. E., 1991)

| | | |
|----------------|---------|---------------|
| Симптомы | Синкопы | Судороги |
| Поза | Стоя | Любая |
| Бледность, пот | Всегда | Не характерно |

| Начало | Постепенное | Внезапное или аура |
|-----------------------------|------------------------|--------------------|
| Судорожные подергивания | Редки | Обычны |
| Повреждения | Редки | Возможны |
| Недержание мочи | Редко | Обычно |
| Потеря сознания | Секунды | Минуты |
| Восстановление | Быстрое | Часто медленное |
| Оглушенность после приступа | Редко | Обычна |
| Частота | Редкие | Могут быть частыми |
| Провоцирующие факторы | Голод, духота и другие | Редко |

Псевдосудорожные (истерические) приступы по клиническим проявлениям могут напоминать любой тип эпилептических пароксизмов. Однако между эпилептическими и псевдоэпилептическими приступами существует ряд различий, которые при тщательном наблюдении дают "ключ" к установлению правильного диагноза (табл. 14).

Таблица 14

Дифференциальный диагноз судорог и псевдосудорог

| Отдельные симптомы | Псевдосудороги | Эпилептические судороги |
|-------------------------------|---|---|
| Время и условия возникновения | Возникают в любое время суток в присутствии эмоционально «значимых» людей | Нередко «жестко сцеплены» с определенным временем суток, часто отмечаются только ночью и только в утренние часы по пробуждении или днем, возникают вне зависимости от присутствия людей |
| Начало приступа | Внезапное | Как внезапное, так и постепенное |
| Тип приступа | Характеризуются большой изменчивостью и возможностью имитации | Более стереотипны, похожи один на другой |

| | | |
|--|---|--|
| | ии пароксизмов, которые е больные наблюдали ранее среди окружающих их людей | |
|--|---|--|

| | | | |
|----------------------|--------------------------------|-----------|---|
| Падение при приступе | Постепенное, замедленное | Внезапное | и |
| | быстрое падение и и высокий | | «мягкое» падение, риск травматизации |
| травматизация редка | | | |

| Реакция зрачков на свет | Нормальная | Снижена или отсутствует |
|---------------------------------|---------------|-------------------------|
| Непроизвольное мочеиспускание | Отсутствует | Характерно |
| Постприступный сон | Не характерен | Характерен |
| Продолжительность приступа | Изменчивая | Более постоянная |
| Изменения ЭЭГ во время приступа | Не характерны | Характерны |

ЛЕЧЕНИЕ СУДОРОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ

Важнейшими вопросами для многих клиницистов, сталкивающихся с проблемой лечения судорожных состояний и эпилепсии, являются вопросы:

1. Когда начинать лечение (после первого, второго и т. д. приступов)?
2. Какой выбрать препарат, каковы критерии его выбора?
3. Доза препарата.
4. Схема проведения терапии (моно-, политерапия).
5. Длительность лечения.

6. Возможные последствия лечения антиконвульсантами. Базисными условиями, определяющими успех противосудорожной терапии, является точное установление диагноза на основании данных анамнеза, клинических проявлений, характера изменений ЭЭГ. Своевременное начало терапии, адекватный (с учетом характера приступов) выбор первого препарата, назначение при отсутствии эффекта препаратов 2-й и 3-й очереди выбора либо в крайних случаях — комбинаций антиконвульсантов, проведение лекарственного мониторинга, позволяют эффективно лечить разнообразные судорожные синдромы.

1. НАЧАЛО ПРОТИВОСУДОРОЖНОЙ ТЕРАПИИ При однократном судорожном приступе неизбежно возникает вопрос о дальнейшей тактике ведения больного: назначать или нет противосудорожную терапию. Вопрос лечить или не лечить больного с судорожными состояниями — один из самых сложных и принципиальных вопросов в эпилептологии. С одной стороны, врач во многих случаях имеет отчетливую перспективу добиться полного контроля над приступами, с другой, — врач не может не знать и не предвидеть тех неблагоприятных последствий, которые возможны при длительном приеме антиконвульсантов. По мнению большинства неврологов, назначать противосудорожную терапию после первого судорожного пароксизма не рекомендуется.

Единичный судорожный приступ, хотя и являетсястораживающим относительно возможности развития эпилепсии, но вовсе не,означает, что она уже возникла. Однократные судорожные пароксизмы нередко могут возникать под влиянием различных факторов — лихорадка, метаболические нарушения (гипогликемия, гипергликемия, гипомагниемия), уремия, острая инфекция, отравление и др. Устранение данных факторов приводит к купированию приступов.

2. ВЫБОР ПРЕПАРАТА

Главным условием для назначения длительной противосудорожной терапии является наличие повторных, стереотипных, спонтанно возникающих судорожных приступов. В начале терапии необходимо избегать комбинаций антиконвульсантов.

Преимуществами монотерапии в сравнении с политерапией являются:

1. Высокая клиническая эффективность.
 2. Меньшая вероятность побочных эффектов
 3. Отсутствие нежелательных фармакокинетических взаимодействий антиконвульсантов
- Выбор первого препарата.** К настоящему времени синтезировано

значительное число антиконвульсантов, обладающих высокой эффективностью лечения судорожных пароксизмов. Широкий спектр антиконвульсантов нередко ставит клиницистов в сложное, иногда "тупиковое" положение при выборе первого препарата. Одни отдают предпочтение "старым" антиконвульсантам, с которыми уже имели опыт работы, другие новым препаратам, имеющим широкую рекламу, согласно которой препарат является "прорывом" в лечении судорог. Жертвой рекламы, нередкой некомпетентности врача становятся больная и его родители. В случае неадекватности терапии приступы не купируются и создается ложное впечатление о неэффективности лечения. Поэтому при решении вопроса о выборе первого препарата врач должен отдавать себе отчет о возможных последствиях своей ошибки.

Критериями выбора первого препарата при лечении эпилепсии являются:

- 1)характер приступов;
- 2) особенности судорожных состояний (возраст дебюта, частота приступов, наличие неврологических симптомов, интеллект);
- 3)токсичность препарата и возможные побочные эффекты.

К препаратам первой очереди выбора при генерализованных приступах относится вальпроат натрия, при парциальных — карбамазепин. Выбор первого препарата должен проводиться с учетом возраста и синдромологического диагноза.

При неонатальных судорогах препаратами 1-й и 2-й очереди выбора для курсовой терапии являются фенobarбитал и дифенин (табл. 15.).

Таблица 15

Препараты выбора в лечении неонатальных судорог

| Очередь выбора | Препарат | Начальная доза, мг/кг/сутки | Поддерживающая доза, мг/кг/сутки | Предельная концентрация в плазме, мг/мл |
|----------------|--------------|-----------------------------|----------------------------------|---|
| Первая | Фенobarбитал | 20 | 5-10 | 60-80 |
| Вторая | Дифенин | 10-20 | 2,5-4 | 15-25 |

В большинстве исследований указывается на целесообразность применения достаточно высоких доз препарата — от 15-20 мг/кг/сутки (доза, приведенная в таблице 17) до 30-40 мг/кг с быстрым достижением адекватной концентрации в крови. Начальная доза часто вводится внутривенно, затем возможен переход на пероральное применение препарата. Высокие дозы фенobarбитала при наличии структурных повреждений мозга могут вызвать угнетение дыхания. Поэтому применение данных доз возможно лишь в тех случаях, когда больные находятся в реанимационном отделении или в палате интенсивной терапии. Необходимо в динамике лечения определить уровень фенobarбитала в крови. В случаях неэффективности фенobarбитала применяют препарат 2-й очереди выбора дифенин. Доза дифенина составляет 10-20 мг/кг. Предпочтительно применять более высокие дозы. Дифенин вводится внутривенно медленно, не более 50 мг/мин. Поддерживающая доза составляет 2,5- 4 мг/кг/сут. Токсический эффект наиболее часто проявляется в первые дни приема. Особого внимания заслуживает вопрос лечения фебрильных судорог, а также профилактики рецидивов. Общая стратегия ведения больных с фебрильными судорогами предусматривает терапию острого эпизода, а также разработку и последующую реализацию тактики динамического наблюдения и профилактических мероприятий.

СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ ФЕБРИЛЬНЫХ СУДОРОГ

(Knudsen F. U., 1996)

1. Терапия острого эпизода фебрильных судорог:

- ректальное введение раствора диазепама; применение других бензодиазепинов (лоразепам, клоназепам).

2. Профилактика в течение 24 часов после, приступа:

- диазепам (раствор для ректального введения, суппозитории, перорально);
- другие бензодиазепины.

3. Интермиттирующая профилактика:

- диазепам (раствор для ректального введения, суппозитории, перорально);
- другие бензодиазепины.

4. Длительная терапия — вальпроат натрия, фенobarбитал, примидон.

Терапия острого эпизода фебрильных судорог. Первый эпизод фебрильных судорог неизбежно ставит ряд принципиальных вопросов как перед родителями, так и клиницистами. Важнейшими из них являются: почему возникли фебрильные судороги, каков их прогноз, т. е. вероятность повторения, трансформации в эпилепсию, каково влияние на здоровье ребенка, в частности на нервно-психическое развитие, какова тактика терапии и профилактики. Как правило, молодые родители, впервые сталкивающиеся с острым эпизодом фебрильных судорог, бывают психологически не подготовлены, находятся в растерянности и не знают, каковы должны быть их действия. При констатации диагноза "фебрильные судороги" первоначальной задачей врача является оказание экстренной помощи больному и проведение разъяснительной беседы с родителями по вопросам возможной природы фебрильных судорог и мерам их профилактики. Внимание родителей в первую очередь следует обратить на доброкачественное в большинстве случаев течение фебрильных судорог (2-5% исходов в эпилепсию, среди которых — немалый процент трансформации в доброкачественные эпилептические синдромы). То есть родителям необходимо дать понять, что вероятность трансформации фебрильных судорог в тяжелые формы эпилепсии в целом невелика. Вместе с тем, родители должны знать, что вероятность развития повторного пароксизма фебрильных судорог достаточно велика и предсказать ее довольно реально. Абсолютно исключить рецидив фебрильных судорог практически невозможно. Поэтому необходимо обучить родителей приемам первой помощи, Fukuyama Y. et al. (1996) предложены специальные рекомендации для родителей по оказанию первой помощи ребенку с фебрильными судорогами:

- не поддаваться панике, вести себя спокойное расстегнуть воротник и освободить от тесной одежды; - положить ребенка на спину и повернуть голову набок;

- не пытаться разжать челюсти с помощью каких-либо предметов;

- измерить температуру;
- внимательно наблюдать за течением приступа;
- не давать никаких лекарств или жидкостей перорально;
- находиться возле ребенка до полного прекращения приступа.

Хотя приступ и провоцируется высокой температурой, следует избегать и излишнего переохлаждения. Клинический опыт показывает, что холодные ванны, обтирание спиртом, применение вентиляторов не оказывают существенного благоприятного эффекта и иногда вызывают дискомфорт, негативно влияющий на течение пароксизмов. Это связано с тем, что сильное снижение температуры может вызвать метаболические нарушения в организме, которые способствуют второй волне температурной реакции в ответ на инфекцию. Родители должны также знать, в каких случаях необходимо немедленно показать ребенка врачу (Fukuyma Y. et al., 1996):

- продолжительность фебрильных судорог более 10 мин.;
- повторные фебрильные судороги, в интервале между которыми сохраняется нарушение сознания;
- манифестация первого эпизода фебрильных судорог у детей моложе 6 мес.;
- наличие неврологических симптомов (длительное нарушение сознания, постприступный паралич и т. д.).

Препаратом первой очереди выбора для купирования фебрильных судорог является диазепам, назначаемый в виде раствора для ректального введения либо внутривенно в дозе 0,5 мг/кг. Применяются также лоразепам (ативан) — 0,005-0,20 мг/кг, фенобарбитал — 10-20 мг/кг.

Подходы к профилактике фебрильных судорог. Возможность повторения фебрильных судорог, а также риска их трансформации в афебрильные определяют необходимость выработки особой тактики. В повседневной практике врач сталкивается с выбором следующих методических приемов: длительная (3—5 лет) терапия либо интермиттирующая (в период вероятного риска развития фебрильных судорог) профилактика.

Длительная терапия фебрильных судорог. Наиболее детально к настоящему времени проанализирована эффективность фенобарбитала, примидона, вальпроата натрия.

Фенобарбитал. Многими исследователями ставится под сомнение правомерность длительного применения фенобарбитала для профилактики рецидивов фебрильных судорог. Кроме того, отмечалась крайне высокая частота (20%) побочных эффектов при длительной терапии фенобарбиталом. Наиболее частыми побочными эффектами фенобарбитала являются раздражительность, нарушение внимания, гиперактивность, агрессивность, нарушения познавательных функций. Настораживают также данные Farwell

J. R. et al. (1990), показавших, что непрерывная профилактика фебрильных судорог фенобарбиталом в течение 2 лет может приводить к существенному снижению коэффициента IQ. Констатация многими авторами высокого процента побочных эффектов при длительном приеме фенобарбитала делает проблематичной перспективу его применения для профилактики фебрильных судорог.

Примидон. По данным Herranz J. L. et al. (1984), примидон был эффективен у 88% больных с фебрильными судорогами, а фенобарбитал — у 80%. Однако при приеме обоих препаратов авторы наблюдали крайне высокий процент побочных эффектов (сонливость, гиперактивность, повышенная возбудимость): примидон — 77%, фенобарбитал — 53%.

Вальпроат натрия. По своей эффективности предупреждать рецидивы фебрильных судорог вальпроат натрия не уступает фенобарбиталу и примидону. В сравнении с фенобарбиталом вальпроат натрия не оказывает побочного, действия на поведение, однако нередко обладает гепатотоксическим эффектом и вызывает разнообразные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (гастриты, гастроэнтериты, колиты), поджелудочной железы, кожи в виде алопеции.

Интермиттирующая профилактика. Приверженцы метода интермиттирующей профилактики считают, что длительная терапия не оправдывает себя, поскольку риск трансформации фебрильных судорог в эпилепсию относительно невелик, а длительная терапия антиконвульсантами не дает абсолютных гарантий в профилактике рецидивов фебрильных судорог и обычно сочетается с побочными эффектами, некоторые из которых имеют необратимые последствия (влияние на фертильность, нервно-психические функции).

Комплекс интермиттирующих профилактических мероприятий включает назначение жаропонижающих препаратов и антиконвульсантов.

Антипиретики. Несмотря на утвердившееся на основании логической предпосылки мнение, что жаропонижающие препараты должны применяться с целью профилактики фебрильных судорог, убедительных данных, доказывающих этот тезис, нет.

Антиконвульсанты. Ректальный диазепам. Диазепам для ректального применения выпускается, в виде растворов и суппозиториях, при этом доза препарата составляет 0,2-0,5 мг/кг. Пик концентрации в сыворотке при ректальном введении раствора диазепама достигается в пределах 15 мин., тогда как при применении суппозиториях — через 20-60 мин. Побочные эффекты, наблюдаемые при применении диазепама, нечасты, хотя и

разнообразны — сыпь, сонливость, заторможенность, нарушения поведения. Серьезные токсические эффекты диазепама крайне редки.

При идиопатических (доброкачественных) эпилептических синдромах эффективность антиконвульсантной монотерапии достаточно высокая. Вместе с тем, при резистентных формах эпилепсии (инфантильные спазмы) монотерапия может быть недостаточно эффективной. В этих случаях рекомендуется применение комбинаций антиконвульсантов, а при неэффективности противосудорожной политерапии назначение препаратов не антиконвульсантного действия (иммуноглобулины, аллопуринол, вит. Е и др.). Препараты, применяемые для лечения инфантильных спазмов, представлены в табл. 16.

Помимо выбора препарата, необходимо также решить вопрос о лекарственной форме (антиконвульсанты изготавливаются в виде таблеток, капсул и сиропа) и кратности приема. Это особенно важно для детей раннего возраста, у которых прием таблетированных форм препаратов может быть затруднен. Детям школьного возраста целесообразно назначать препараты 2 раза в день (утро, вечер), чтобы избежать приема лекарства во время пребывания в школе. С этой целью рекомендуется применение препаратов пролонгированного действия (производные карбамазепина—тимонил ретард, тегретал ретард; производные вальпроевой кислоты — орфирил ретард, депакин хроно).

Таблица 16

Препараты, применяемые для лечения инфантильных спазмов

| Препарат | Доза | Возможные комбинации с другими препаратами |
|---------------|-------------------|---|
| АКТГ | 40-80МЕ/сут | Антиконвульсанты, пиридоксальфосфат, иммуноглобулин |
| Преднизолон | 2-10 мг/кг/сут | Пиридоксальфосфат, иммуноглобулин |
| Гидрокортизон | 1-3 мг/кг/сут | Пиридоксальфосфат, иммуноглобулин |
| Дексаметазон | 0,3-0,5 мг/кг/сут | Пиридоксальфосфат, иммуноглобулин |
| Вальпроаты | 40-1 00 мг/кг/сут | Карбамазепин, суксилеп |
| Вигабатрин | 50-1 00 мг/кг/сут | — |

| | | |
|------------------------------------|-------|------------------|
| Пиридоксаль-фосфат 1 00-400 мг/сут | АКТГ, | кортикостероиды, |
| Иммуноглобулин 200-400 мг/кг, в/в | АКТГ, | |
| кортикостероиды | | |

3. ВЫБОР ДОЗЫ ПРЕПАРАТА И ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ЕЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Выбор оптимальной дозы препарата имеет принципиальное значение в обеспечении эффективности терапии. Необходимо учитывать особенности фармакокинетики противосудорожных препаратов в различные возрастные периоды. Так, пероральное применение антиконвульсантов у новорожденных может оказаться малоэффективным вследствие недостаточного всасывания в желудочно-кишечном тракте, что характерно для первых недель жизни.

Факторами, влияющими на метаболизм антиконвульсантов у новорожденных, являются также недостаточность полиморфной системы цитохром-р-450 оксидаз печени, недостаточная билиарная экскреция в печени, недостаточность функции УДФ-глюкурозилтрансферазы. У детей раннего возраста отмечается недостаточное связывание антиконвульсантов с белками плазмы и более длительный период полувыведения препаратов.

Педиатрические дозы наиболее часто, применяемых антиконвульсантов представлены в табл. 17.

Терапия, как правило, начинается с минимальной дозы (1/4— 1/3 терапевтической), которая постепенно повышается до достижения терапевтической дозы. Если при достижении максимальной дозы препарата приступы не купируются, назначается препарат второй очереди выбора. При этом препарат первой очереди выбора постепенно отменяется. Во всех случаях необходимо разъяснять родителям обоснованность проводимых мероприятий. Если при последовательном применении монотерапии различными антиконвульсантами в повышенных дозах приступы не купируются, речь идет об истинной лекарственной резистентности.

Факторами, детерминирующими резистентность к антиконвульсантам, являются:

- 1) ранний дебют судорог;
- 2) серийность судорожных пароксизмов;
- 3) сложные парциальные приступы;

Таблица 17

Педиатрические дозы антиконвульсантов (Duncan J. S. et al, 1995)

| Препарат | Доза (мг/кг/сут) |
|------------------------------------|------------------|
| Карбамазепин (финлепсин, тегретол) | 10-25 |

| | |
|--|---------|
| Клобазам | 0,5-1,5 |
| Клоназепам (антелепсин) | 0,1-0,3 |
| Этосуксимид (суксилеп) | 15-35 |
| Нитразепам | 0,5-1,0 |
| Фенобарбита | 4-10 |
| л Фенитоин (енин) | 4-15 |
| (дифиния (конвулекс, депакин) | 15-60 |
| Вальпроат натр | |
| Ламиктал (ламотриджин) | 2-10-15 |
| монотерапия в комбинации с вальпроатом | |

- 4) наличие у больного нескольких типов судорожных пароксизмов;
- 5) снижение интеллекта;
- 6) дисгенезии мозга.

Следует отметить, что в ряде случаев, когда проводимая антиконвульсантная терапия не адекватна, наблюдается так называемая псевдорезистентность к антиконвульсантам. Основными ятрогенными ошибками, приводящими к формированию псевдорезистентности, являются: применение препарата, не соответствующего типу приступа, применение низких доз, не обеспечивающих стойкого антиконвульсантного эффекта, необоснованное назначение нескольких препаратов, часто без учета фармакокинетического взаимодействия между ними.

Наличие истинной лекарственной резистентности является показанием для назначения политерапии, то есть комбинации разных антиконвульсантов. При назначении комбинации антиконвульсантов необходимо руководствоваться следующими основными принципами:

- 1) применять политерапию только при наличии истинной лекарственной резистентности;
- 2) избегать комбинаций препаратов, имеющих выраженный седативный эффект и негативно влияющих на познавательные функции;
- 3) учитывать возможные фармакокинетические взаимодействия.

Фармакокинетический контроль является обязательным условием длительной антиконвульсантной терапии. Определение концентрации антиконвульсантов в плазме крови позволяет подобрать адекватную дозу препарата и избежать побочных реакций. При применении комбинаций антиконвульсантов нередко возникают явления взаимодействия препаратов, что приводит в ряде случаев к снижению терапевтической эффективности. Врачам-педиатрам необходимо принимать во внимание возможность лекарственных взаимодействий между антиконвульсантами и препаратами других групп, концентрация которых под влиянием антиконвульсантов, как

правило, снижается. Большинство антиконвульсантов снижают концентрацию в плазме-крови теофиллина, дигоксина, антикоагулянтов и некоторых антибиотиков (доксциклина).

Лабораторный контроль при длительной противосудорожной терапии включает также общие и специальные биохимические исследования — клинический анализ крови, активность трансаминаз печени, содержание липидов и холестерина в крови, равновесие кислот и оснований. Показанием для проведения данных тестов является возможное негативное влияние антиконвульсантов на систему кроветворения, печеночную функцию, следствием чего может быть развитие анемии, лейко- и тромбоцитопений, повышение активности трансаминаз печени, сдвиги равновесия кислот и оснований. Общие и специальные биохимические тесты рекомендуется проводить перед началом антиконвульсантной терапии и затем не реже, чем 1 раз в 2 месяца.

4. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочное действие антиконвульсантов подразделяется на идиосинкразии, Дозозависимые и хронические эффекты.

Идиосинкразии являются следствием индивидуальной непереносимости того или иного препарата. Дозозависимые эффекты обусловлены высокой дозой препарата и его токсической концентрацией в крови. Хронические побочные эффекты возникают, при длительном приеме антиконвульсантов (табл. 18)

Таблица 18

Основные побочные эффекты антиконвульсантов (Dam D., 1991, в модификации)

| Препарат | Характер побочных эффектов |
|------------------|---|
| Фенитоин | Идиосинкразии: сыпь, лейкопения, тромбоцитопения Дозозависимые: нистагм, атаксия, летаргия Хронические: нарушение познавательных функций, огрубение черт лица, гипертрофия десен, остеомалация, периферическая невропатия |
| Карбамазепин | Идиосинкразии: сыпь, лейкопения, тромбоцитопения Дозозависимые: нистагм, диплопия, атаксия, тошнота, рвота, сонливость Хронические: лейкопения, гипонатриемия, недостаточность фолиевой кислоты |
| Вальпроат натрия | Идиосинкразии: панкреатит, печеночная недостаточность Дозозависимые: сонливость, тошнота, рвота, атаксия, тремор Хронические: нарушение познавательных функций, прибавка в весе, тромбоцитопения |

Этосукцимид Идиосинкразии: сыпь, лейкопения, тромбоцитопения, системная красная волчанка Дозозависимые: тошнота, рвота, летаргия, головная боль Хронические: двигательная расторможенность,

| снижение концентрации внимания | |
|---|--|
| Фенobarбитал Примидон кардиореспираторные нарушения | Идиосинкразии: сыпь, лейкопения, тромбоцитопения Дозозависимые: сонливость, атаксия, нистагм, Хронические: нарушение познавательных функций, двигательная расторможенность, остеомалация, недостаточность фолиевой кислоты |
| Бензодиазепины | Идиосинкразии: сыпь. Дозозависимые: сонливость, летаргия Хронические: нарушение познавательных функций, двигательная расторможенность |
| Особого внимания среди побочных эффектов антиконвульсантов заслуживают | идиосинкразии, которые могут приводить к серьезным осложнениям и в отдельных случаях — к летальному исходу (острая печеночная недостаточность). |

5. ОТМЕНА ПРОТИВОСУДОРОЖНОЙ ТЕРАПИИ

Многие больные, их родители по достижении ремиссии после нескольких месяцев терапии задают врачам естественный вопрос, как долго еще они должны принимать антиконвульсанты, существует ли реальная перспектива "освобождения" от препаратов, каковы последствия длительной терапии, что может ожидать больного в случае самовольной отмены лечения. При решении данных вопросов принимаются во внимание следующие факторы: особенности судорожного состояния, возраст дебюта заболевания, частота пароксизмов, характер изменений ЭЭГ, нервно-психический статус. Основным критерием отмены противосудорожной терапии является отсутствие пароксизмов. **При фебрильных судорогах, когда терапия назначена на длительный срок, отмена антиконвульсанта возможна в тех случаях, когда в течение, 2—3 лет отсутствуют фебрильные и афебрильные приступы.** При судорогах, возникающих при инфекциях, черепно-мозговой травме, приеме наркотических препаратов, отмена также проводится после "выдерживания" определенного срока (3-5 месяцев) без судорожных пароксизмов. При большинстве идиопатических (доброкачественных) эпилепсии (роландическая, детская абсансная, ювенильная абсансная и др.) отмена антиконвульсантной терапии возможна через 2 года с момента прекращения приступов (Громов С. А., 1987). Вместе с тем, при 2 идиопатических генерализованных эпилепсиях — ювенильной миоклонической эпилепсии и эпилепсии с приступами grand mal пробуждения — больные вынуждены принимать антиконвульсанты

пожизненно, так как при отмене лечения возобновление приступов наблюдается в 70-80% случаев. **Отмену длительной антиконвульсантной терапии следует проводить постепенно, в течение 3-6 месяцев, с медленным уменьшением дозы препаратов.**

Кроме применения антиконвульсантов, в лечении эпилепсии возможны и не медикаментозные методы лечения — например, применение кетогенной диеты.

6. КЕТОГЕННАЯ ДИЕТА

Кетогенная диета — диета, содержащая большое количество жиров, 1 г/кг белков в сутки и незначительное количество углеводов. Основным источником калорий при кетогенной диете являются жиры (87%), в меньшей степени— белки (7,5%) и углеводы (6%). Назначение кетогенной диеты способствует развитию кетоза и ацидоза. Для достижения необходимого уровня кетонемии и ацидемии • важное значение имеет соотношение жиров и углеводов — 3:1. Несмотря на давность применения кетогенной диеты в лечении эпилепсии (она впервые была применена с данной целью в 1921 г.), механизм действия кетогенной диеты не уточнен. Показано, что кетогенная диета в отдельных случаях может оказывать позитивный эффект при резистентных к антиконвульсантам формах эпилепсии - инфантильных спазмах, синдроме Леннокса-Гасто и других.

7. НОВЫЕ АНТИКОНВУЛЬСАНТЫ.

В тех случаях, когда не эффективны антиконвульсанты 1 и 2 поколения (таблица 15) в виде монотерапии или в виде политерапии, врачу приходится прибегать к помощи антиконвульсантов 3 и 4 поколения. К препаратам третьего поколения относятся Ламотриджин, Вигабатрин, Габапентин, Фелбамат, Тиагабин, Топирамат и Цонизамид. К препаратам четвертого поколения принадлежат Стирипентол, Руфинамид и Левитерацетам. В России к, 2000 году зарегистрировано три препарата третьего поколения - Ламотриджин, Вигабатрин и Фелбамат. Механизм их действия и дозы приведены в таблице 19.

К сожалению, применение Фелбамата и Вигабатрина существенно ограничено в педиатрической практике, учитывая то, что они обладают довольно серьезными побочными эффектами (таблица 20). Применение Вигабатрина, по всей видимости, целесообразно только при инфантильных спазмах, вызванных туберозным склерозом. Именно при данной этиологии инфантильных спазмов отмечается высокая результативность применения Вигабатрина (по данным ряда авторов она достигает 90 - 100 %). Целесообразность использования Вигабатрина при других эпилептических

синдромах, например, при симптоматической парциальной эпилепсии, дискутабельна.

Таблица 19

Новые антиконвульсанты, зарегистрированные в Российской Федерации

| Название | Механизм действия | Доза (мг/кг/веса в сутки) | Кратность приема |
|-----------------------|--|--|-------------------|
| Ламотридин (Ламиктал) | Блокада Na-каналов, уменьшение возбуждающих влияний глутамата | 2-10 и комбинации с вальпроатом - 1-5 | 1 - 2 раза в день |
| Вигабатрин (Сабрил) | Усиление ГАМК-ергического ингибирования за счет необратимой блокады ГАМК-трансаминазы | -100 при инфантильных спазмах - до 150 | 1 - 2 раза в день |
| Фелбамат (Талокса) | Пре-и постсинаптическое ингибирование возбуждающих влияний и потенцирование ГАМК-ергических механизмов | 45 | 3-4 раза в день |

Из антиконвульсантов третьего поколения наибольшее распространение в нашей стране получил Ламотридин. Препарат обладает широким спектром терапевтической активности (эффективен и при парциальных, и при генерализованных приступах). Осторожное и медленное увеличение дозы, особенно при сочетании ламотридина с вальпроатом, позволяет уменьшить риск возникновения побочных эффектов. Ламотридин является препаратом первой - второй очереди выбора в лечении синдрома Леннокса - Гасто, применяется в лечении резистентных форм парциальной эпилепсии. Мало применим в лечении инфантильных спазмов, в связи с тем, что терапевтическая доза достигается медленно (приблизительно через 2 месяца с начала введения препарата), а прогноз при инфантильных спазмах в основном определяется быстротой достижения ремиссии. Эффективность антиконвульсантов четвертого поколения в лечении эпилептических синдромов у детей находится в стадии изучения, некоторые из них в данный момент проходят клинические испытания.

Таблица 20

Наиболее серьезные возможные побочные эффекты при приеме новых антиконвульсантов

| Название препарата | Наиболее серьезное побочное действие |
|---------------------------|---|
| Фелбамат (Талокса) | Апластическая анемия (риск в 50 раз больше популяционного) |
| Вигабатрин (Сабрил) | Концентрическое сужение полей зрения, которое носит необратимый характер |
| Ламотриджин (Ламиктал) | Аллергические сыпи, в отдельных случаях по типу синдрома Стивена - Джонса |

8. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭПИЛЕПСИИ

Основными показаниями к хирургическому лечению эпилепсии являются:

- резистентность к антиконвульсантной терапии;
- наличие четко локализованного эпилептогенного фокуса;
- отдельные специфические эпилептические синдромы. К эпилептическим синдромам, при которых возможно хирургическое вмешательство, относятся синдром Расмуссена, эпилепсия при фокальных дисплазиях коры (пахигирии, гетеротопии нейронов, гемимегалэнцефалии), эпилептические синдромы при доброкачественных опухолях и туберозном склерозе. Противопоказанием для хирургического лечения является наличие доброкачественных форм эпилепсии либо, наоборот, развитие эпилепсии на фоне дегенеративного и метаболического заболевания.

Объем оперативного вмешательства определяется типом эпилептического синдрома и характером структурных изменений в мозге — от рассечения мозолистого тела (калозотомии) до фокальной резекции измененного участка коры и редко — удаления целого полушария (гемисферэктомия при гемимегалэнцефалии, которая представляет собой порок развития с увеличением размеров одного из полушарий мозга).

10. ПРОФИЛАКТИКА СУДОРОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ

Одной из важнейших задач профилактики является организация мероприятий, направленных на предупреждение развития судорожных состояний и резистентных эпилепсии и инвалидизации больных. Медико-социальные профилактические мероприятия должны быть ориентированы на решение следующих узловых задач:

1. Антенатальная диагностика наследственных заболеваний и хромосомных синдромов

2. Определение среди беременных женщин группы "риска" по возможному рождению ребенка с судорожными состояниями (женщины, принимающие наркотические вещества, страдающие эндокринными заболеваниями и другие).

3. Выделение среди новорожденных групп "риска" по развитию судорог (низкая масса тела при рождении — меньше 1500 г, наличие перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии, внутриутробных инфекций, внутричерепных кровоизлияний).

4. Определение стратегии лечения детей с судорожными состояниями.

5. Определение комплекса социальных мероприятий, необходимых для детей с судорожными состояниями.

6. Предупреждение врожденных пороков развития у детей, роившихся у матерей с эпилепсией и длительно принимающих антиконвульсанты.

Аntenатальная и постнатальная диагностика заболеваний наследственной и хромосомной природы, сочетающихся с судорожным синдромом, проводится в рамках общих мероприятий по диагностике и профилактике наследственной патологии человека. Antenатальная и постнатальная диагностика отдельных эпилептических синдромов генетической природы (доброкачественные семейные неонатальные судороги, ювенильная миоклоническая эпилепсия, синдром MERRF — миоклонус эпилепсия, разорванные красные волокна, болезнь Лафора, цероидный лилофулциноз и др.) становится возможной в настоящее время. Точная диагностика, основанная на применении рекомбинантных ДНК-зондов, позволяет по желанию родителей избежать рождения больного ребенка или в случае постнатальной диагностики адекватно лечить и прогнозировать развитие болезни.

Важной задачей по профилактике возможной инвалидизации детей с судорожными состояниями и эпилепсиями является выделение среди беременных групп "высокого риска" по возможному развитию у ребенка судорожного синдрома. К данной группе следует отнести следующие категории беременных женщин:

1. Имеющих наследственную отягощенность по эпилепсии или фебрильным судорогам.

2. Наличие в родословной семье родственников, проживающих в экологически неблагоприятных зонах, в частности, в регионах с высоким содержанием ксенобиотиков.

3. Инфицирование во время беременности (токсоплазмоз, цитомегалия, краснуха и другие вирусные инфекции)

4. Прием наркотических веществ (героин, антидепрессанты, барбитураты, алкоголь)
5. Страдающих заболеваниями наследственной природы (туберозный склероз, болезнь Реклингхаузена и другие)
6. Имеющих эндокринные заболевания (сахарный диабет, гипер- и гипотиреоз).

Консультирование беременных женщин, страдающих эпилепсией.

Особую группу "риска" составляют беременные женщины, страдающие эпилепсией и длительно принимающие антиконвульсанты. Приступы во время беременности и родов наблюдаются у 1-2% женщин с эпилепсией, несмотря на адекватную противосудорожную терапию. Воздействие судорожных приступов у матери на развивающийся плод и тератогенное влияние антиконвульсантов создают предпосылки для неблагоприятного течения беременности. Частота пороков развития у детей матерей с эпилепсией, принимавших во время беременности антиконвульсанты, составляет 4-6% (в сравнении с 2—3% в общей популяции).

Помимо малых аномалий развития под влиянием антиконвульсантов могут возникать в ряде случаев и тяжелые аномалии развития, в частности, дефекты нервной трубки.

Наиболее информативными методами, позволяющими диагностировать дефекты нервной трубки плода, являются определение уровня альфа-фетопротеина в крови матери и ультразвукографическое исследование. Определение уровня альфа-фетопротеина в материнской крови проводится при сроке 16 недель гестации. Повышение содержания альфа-фетопротеина в крови матери свидетельствует о наличии дефекта нервной трубки у плода. Ультрасонографическое исследование на сроке 18-19 недель гестации позволяет идентифицировать дефекты нервной трубки плода в 94% случаев. Посредством ультразвукографии на сроках 20-24 недели возможно также выявление лицевых аномалий плода, пороков развития сердца и конечностей. С целью профилактики инвалидизации детей, родившихся у матерей с эпилепсией, Международной противоэпилептической лигой (Комиссия по генетике и охране здоровья матери и ребенка) были разработаны рекомендации по медицинской помощи женщинам детородного возраста, страдающим эпилепсией. Данные рекомендации включают:

1. Консультирование по эффективным методам терапии
2. Применение антиконвульсантной монотерапии в минимально-возможных дозах

3. Регулярное определение концентрации антиконвульсантов в крови во время беременности.
4. Консультирование в отношении тератогенных эффектов антиконвульсантов
5. Проведение ультразвукового исследования во время беременности
6. Анализ уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови и амниотической жидкости
7. Адекватная акушерская помощь.
8. Мониторинг уровня антиконвульсантов в крови после родов
9. Поддержание максимально долгого грудного вскармливания
10. Динамическое наблюдение за ребенком.

Наряду с выделением групп "риска" среди беременных женщин, исключительно важно **определение групп высокого риска среди детей первого года жизни по развитию эпилепсии**. Это необходимо в связи со следующими обстоятельствами:

1. Наличием достоверно известных фактов, что при перинатальной патологии (внутричерепные кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция и др) имеется высокий риск развития судорог и эпилепсии.
2. Дебют судорог на первом году жизни часто является неблагоприятным прогностическим критерием (судороги, возникшие на первом году жизни, нередко трансформируются в резистентные формы эпилепсии, сопровождающихся инвалидизацией),
3. Стратегия терапии судорожных синдромов первого года жизни имеет ряд особенностей, знание которых иногда позволяет предотвратить развитие резистентности к антиконвульсантам Дети первого года жизни при наличии судорожного синдрома относятся к группе "высокого риска" по развитию судорог и эпилепсии при наличии следующих факторов:

Недоношенность (критически низкая масса тела — меньше 1500 г).

Перинатальное поражение центральной нервной системы (гипоксически-ишемическая энцефалопатия с наличием перивентрикулярной лейкомаляции, фокальных и мультифокальных повреждений, родовая травма, внутричерепные кровоизлияния).

Внутриутробные инфекции (токсоплазмоз, цитомегаловирус-ная инфекция и др).

Детский церебральный паралич.

Наследственные болезни обмена веществ мутации митохондриальной и ядерной ДНК, органические ацидурии, аминокислотопатии, болезни накопления и т.д:).

Наследственные нейрокожные синдромы (туберозный склероз, болезнь Реклингхаузена, синдром недержания пигмента).

Хромосомные синдромы (трисомия 21) — синдром Дауна, кольцевая 14-я хромосома, инверсия-дупликация 15-й хромосомы, фрагильная X-хромосома и другие).

Дисгенезии мозга (особенно обусловленные аномалиями миграции нейронов — лизэнцефалия, пахигирия, шизэнцефалия и др.). Фебрильные судороги:

— наличие наследственной отягощенности по фебрильным судорогам и эпилепсии;

— фокальные и латерализованные фебрильные судороги;

— длительные фебрильные судороги (более 15 мин.);

— повторные и множественные (более 3 эпизодов) фебрильные судороги.

Стратегия проспективного наблюдения и профилактических мероприятий у детей с доброкачественными и прогрессирующими эпилепсиями принципиально отлична. При наблюдении детей с отдельными судорожными пароксизмами (фебрильными, дисметаболическими — гипокальциемическими, гипогликемическими и другими) и доброкачественными формами эпилепсии (доброкачественная парциальная эпилепсия с центрально-темпоральными спайками, доброкачественная парциальная эпилепсия с затылочными пароксизмами, доброкачественная парциальная эпилепсия с аффективными симптомами) необходимо объяснить родителям, что во многих случаях возможно купирование судорожных и эпилептических пароксизмов и даже спонтанная ремиссия заболевания. Родители детей с фебрильными судорогами и доброкачественными эпилепсиями не должны акцентировать внимание ребенка на болезни и относиться к нему, как к "хрустальному сосуду". Подобный подход может привести к искажению личности ребенка. Данный факт наглядно продемонстрирован Lerman С. (1992) в сравнительном исследовании 2 групп детей с доброкачественной парциальной эпилепсией с центрально-темпоральными спайками. В первой группе врачи, считая, что болезнь неизлечима, связана с хроническим повреждением мозга, советовали родителям максимально оберегать ребенка, ограничивать его повседневную активность. В другой, при утверждении доброкачественного характера заболевания, врачи, разъясняя временность проблем с лечением, придавали больным и их родителям оптимизм. В результате исследования были выявлены существенные различия в обеих группах. В первой, где присутствовала постоянная тревога за состояние ребенка, вызванная серьезным прогнозом, наблюдались множественные проблемы, связанные с

поведением и обучением. По мере взросления у многих из этих детей сформировался комплекс неполноценности, связанный с необходимостью постоянного лечения, невозможностью получить водительские права. Многие дети страдали от изгнания из общества ровесников, повышенной защиты и ограничений со стороны родителей. Дети второй группы были уравновешенными, с активной жизненной позицией.

Вместе с тем во избежание несчастных случаев и непредсказуемых ситуаций ребенок должен быть посвящен в некоторые особенности своего заболевания (возможная потеря сознания, судороги, падения). Ему следует объяснить и необходимость длительной терапии. При наблюдении таких детей одной из задач врача является объяснение родителям причин, которые могут привести к "срыву" ремиссии — нерегулярность лечения, нарушение ритма жизни (отсутствие ночного отдыха нормальной продолжительности — менее 8 часов, сменная работа), вредные привычки (прием алкоголя, наркотических веществ), длительная работа или игры на компьютере и просмотр телепередач. Одним из "золотых" правил для таких детей является "ничего лишнего". Следует ограничить пребывание ребенка на солнце, употребление в пищу соли. Для профилактики несчастных случаев (утопление, травмы, аспирация рвотными массами с последующей асфиксией) необходима "некоторая готовность" к возможному развитию приступа. Ребенку, страдающему судорогами и эпилепсией, купание в водоемах разрешается только под контролем окружающих. Определенная осторожность должна быть и при занятиях физкультурой. В случаях отсутствия полной ремиссии ребенка следует освободить от физических упражнений, способных привести к травматизации (занятия на спортивных снарядах).

Так как никакая терапия не может дать 100% гарантии отсутствия приступов, родителей и детей важно правильно сориентировать в тактике поведения при приступе:

1. При наличии ауры (предвестников приступа) необходимо положить ребенка на кровать или на пол, расстегнуть воротник и освободить от тесной одежды.
2. Изолировать ребенка от "любых повреждающих предметов (острые углы и края, вода).
3. Соблюдать тишину и внимательно наблюдать за течением приступа. •
4. Повернуть голову ребенка на бок во избежание аспирации слюны и западения языка.
5. При возникновении рвоты удерживать ребенка (без применения силы) в положении на боку.

6. Ни в коем случае нельзя применять никаких предметов (шпатель, ложка) для разжатия челюстей.

7. Не тревожить ребенка после приступа и в случае наступления сна дать ему выспаться.

Необходимо научить родителей правильной тактике поведения ребенком не только в момент приступа, но и в повседневной жизни. Излишняя тревожность, нервозность родителей может негативно отразиться на психике ребенка. Известный психоаналитик Юнг обращал внимание на важную роль родителей в формировании психики ребенка: "У детей своеобразная патология. Как его тело в эмбриональный период представляет собой часть материнского тела, так и его психика в течение многих лет является частью духовной атмосферы родителей. Это объясняет, почему многие детские неврозы — это по сути своей скорее симптомы духовного состояния родителей, нежели собственного заболевания ребенка. Психика детей лишь отчасти принадлежит им самим — по большей части она все еще зависит от психики родителей, такая зависимость нормальна и ее нарушение вредно для естественного роста детской психики".

Особо важной задачей педиатра и невролога является определение тактики ведения больного с судорожными состояниями и эпилепсией при присоединении,какого-либо острого или хроническогозаболевания. Антиконвульсанты вступают лекарственные взаимодействия со многими препаратами и их концентрация при подобных "вынужденных комбинациях" может возрастая или снижаться, что сопровождается снижением эффективности лечения заболевания. Соответственно возможны как рецидивы пароксизмов, так и возникновение побочных эффектов антиконвульсантной терапии. Поэтому при комбинированном лечении антиконвульсантами и препаратами других групп целесообразно учитывать возможные фармакокинетические взаимодействия. Следует также воздержаться от применения ноотропных препаратов (пирацетам, церебролизин), провоцирующих судорожные приступы, и физиотерапевтических методов лечения.

Неотъемлемой частью динамического наблюдения детей, страдающих эпилепсией, является консультирование семей больных. Многие неврологи и психиатры подчеркивали важность психотерапевтических бесед с больными и их семьями. Кречмер писал: "...В очень многих случаях прибегают к помощи врача не потому, что необходимо основательное лечение тела, а для того, чтобы он помог пациенту и его семье изжить связанные с болезнью негативные эффекты: боязнь, ипохондрию, заботу, неопределенность, безнадежность... Врач каждый раз должен отдавать себе полный отчет о том,

что речь идет об ответственном вмешательстве в душевную жизнь пациента (будет ли он формулировать свое мнение энергично и без прикрас или осторожно маскируя его), а состояние души бесчисленными путями воздействуют на состояние тела". Первая реакция семьи на диагноз "эпилепсия" или "судорожный синдром", как правило, сопровождается ощущением горя или утраты ранее здорового ребенка. Мысль о том, что эпилепсия — заболевание, которое никогда полностью не излечивается, может сделать семью несчастной. Врач должен объяснить родителям правила первой помощи при возникновении приступа, обсудить возможные причины эпилепсии, задачи противосудорожной терапии, возможные побочные эффекты антиконвульсантов.

При обсуждении с родителями прогноза заболевания врачу необходимо тщательно продумать свои слова, особенно если речь идет о тяжелых формах эпилепсии и судорожных синдромах. **Проблема прогнозирования исхода судорог является одной из наиболее сложных и принципиально важных проблем в педиатрии и неврологии.**

Судороги у ребенка первого года жизни могут рассматриваться как "маркер" (правда не абсолютный) неблагоприятного прогноза в отношении нервно-психического развития, формирования двигательных нарушений и трансформации судорог в эпилепсию. Несмотря на успехи, достигнутые в лечении судорог, в частности на большое количество различных противосудорожных препаратов, нередко возможны тяжелые исходы, в том числе летальные, особенно при дебюте приступов в неонатальном возрасте.

К причинам летальности, непосредственно обусловленным судорогами, относятся эпилептический статус, внезапная смерть, несчастные случаи.

Всего 25 лет назад новорожденные с неонатальными судорогами составляли основную группу "риска" по высокой летальности — 40%. В настоящее время благодаря существенному улучшению качества лечения летальность при неонатальных судорогах снизилась до 10-15 %.

Вместе с тем, в группе детей с крайне низкой массой тела смертность продолжает оставаться чрезвычайно высокой (табл. 21).

Таблица 21

Частота летальных исходов при неонатальных судорогах в зависимости от степени зрелости новорожденных (Aicardi J., 1986)

| Степень зрелости (недели гестации) | Частота летальных исходов, % |
|------------------------------------|------------------------------|
| | |

| | |
|--------------------------|----|
| Доношенные (38 — 40 нед) | 17 |
| 32 — 36 нед. | 57 |
| До 32 нед. | 84 |

Летальность также высока при наличии у детей инфантильных спазмов. По данным некоторых авторов, летальность достигает 20% (Dulac O. et al, 1994). При наличии фебрильных судорог летальность невысока и обусловлена наличием статуса. При афебрильном статусе летальность наблюдается у 2% детей.

Кроме достаточно серьезного прогноза в отношении летальности, судороги первого года жизни имеют серьезный прогноз в отношении интеллектуальных и двигательных нарушений, в дальнейшем возникающих у ребенка. В основном это касается детей, имевших неонатальные судороги и инфантильные спазмы.

Так, у многих детей с неонатальными судорогами наблюдаются задержка нервно-психического развития — 19-31%, детские церебральные параличи — 9-31%, резидуальная эпилепсия— 4-20%. По данным Aicardi

J. (1986) дети с неонатальными судорогами имеют риск развития детского церебрального паралича, в 55-70 раз превышающий таковой у детей, не страдавших неонатальными судорогами, риск возникновения эпилепсии — в 18 раз, риск задержки психического развития в 5,3 раза выше, чем в общей популяции. Получены убедительные факты, свидетельствующие о том, что при неонатальных судорогах в значительной мере повышается риск развития резистентных форм эпилепсии и нарушений нервно-психического развития. Считается, что неонатальные судороги должны быть включены в группу "высокого риска" по развитию нарушений нервно -психического развития и эпилепсии. Факторы благоприятного и неблагоприятного прогноза приведены в табл. 22,

Таблица 22

Факторы благоприятного и неблагоприятного прогноза при неонатальных судорогах

| Факторы прогноза | Благоприятный прогноз | Неблагоприятный прогноз |
|---|--|---|
| Возраст дебюта | После 4-го дня жизни | 1— 2-й день жизни |
| Этиология | Транзиторные дисметаболические нарушения- гипокальциемия, гипогликемия | Дисгенезии мозга Асфиксия Кровоизлияния — Внутриуробные инфекции .Врожденные дефекты метаболизма |
| Характер судорог | Тонико-клонические | Миоклонии Мультифокальные приступы |
| Статусное течение | Отсутствует | Может быть |
| Неврологический статус | Изменения отсутствуют / | Имеются изменения тонуса, рефлексов, черепных нервов |
| Структурные изменения в мозге по данным НСГ, КТ, ЯМР* | Изменения отсутствуют | Наличие дисгенезий мозга или последствий гипоксически-ишемического поражения |
| Электроэнцефалограмма | Сформированность основного коркового ритма | Отсутствие сформированности основного коркового ритма Паттерн «вспышка — подавление» |

Эффективность
антиконвульсантов

Эффективны

Не эффективны — рези-
стентность или псевдоре-
зистентность

| | | |
|--|--|--|
| НСГ — нейросонография , КТ — компьютерная томограмма , ЯМР — ядерно-магнитнорезонансная томография . | | |
|--|--|--|

Прогноз при инфантильных спазмах в целом остается серьезным. Характерны нарушения познавательных функций разной степени выраженности, двигательные нарушения (у 1/3-1/2 части детей в виде детского церебрального паралича), психиатрические нарушения (у 28% больных, по данным Riikonen R. et al., 1981, имеются признаки аутизма и гиперкинезии) и трансформация инфантильных спазмов в другие формы эпилептических синдромов. Дети с инфантильными спазмами также статистически чаще, чем в популяции, имеют микроцефалию или гидроцефалию (Rantala H. et al., 1996). В то же время имеются различия в прогнозе формирования психических и двигательных нарушений для детей с симптоматическими и криптогенными инфантильными спазмами. У детей с криптогенными инфантильными спазмами благоприятный прогноз (нормальное психоречевое развитие и отсутствие двигательного дефицита) отмечается по данным разных авторов у 30-50%. Наиболее часто страдают познавательные функции, причем риск возникновения серьезных познавательных нарушений в криптогенной группе в 2-3 раза ниже, чем в симптоматической.

При симптоматических инфантильных спазмах довольно высок процент трансформации их в другие формы эпилепсии, эпилептические феномены сохраняются у 50-60% больных. Более половины детей с симптоматическими инфантильными спазмами в дальнейшем дают развитие синдрома Леннокса-Гасто, значительная часть

— в симптоматические парциальные эпилепсии. Как правило, такая эволюция менее характерна для криптогенных инфантильных спазмов.

Факторы, влияющие на благоприятный и неблагоприятный прогноз при инфантильных спазмах, изложены в табл. 23.

Прогноз фебрильных судорог в целом благоприятен. При типичных фебрильных судорогах, как правило, не формируется интеллектуальный и двигательный дефицит. Прогноз длительных фебрильных судорог также относительно благоприятный (лишь у единиц отмечается незначительное снижение интеллекта), хотя достаточно высок риск (21%) развития

последующих афебрильных Таблица 23 Факторы прогноза инфантильных спазмов

| Фактор | Благоприятный прогноз | Неблагоприятный прогноз |
|--|--|--|
| Этиология | Криптогенный характер инфантильных спазмов | Симптоматический характер инфантильных спазмов |
| Неврологический статус у до начала заболевания | с Нормальный | Изменен |
| Возраст дебюта | После 5 месяцев | 3-5 месяцев - |
| Характер приступа | Флексорный, симметричный | Экстензорные, асимметричные |
| Другие типы судорог | Отсутствуют | Присутствуют |
| Частота приступов | Невысокая | Высокая частота кластерных приступов |
| Регресс психомоторных навыков, особенно о визуальных функций | Незначителен | Грубый |
| Особенности ЭЭГ | Типичная" симметричная психаритмия | Отчетливая фокальность эпилептических разрядов |
| Нейрорадиологические изменения (КТ, ЯМ головного мозга) | Отсутствуют или Р минимальные | Значительные структурные изменения |
| Лечение | Своевременное начало, адекватности выбора препарата и дозы | Несвоевременное начало, неадекватности препаратов и их доз |

пароксизмов. В ряде исследований (Knudsen F. U. et al., 1996) показано, что в возрасте 7 лет коэффициент интеллектуальности (IQ) у детей с фебрильными судорогами не отличался от такового у их здоровых, сверстников Однако Nelson K. B., Ellenberg J. H. (1978) отмечено, что, если снижение интеллекта наблюдалось до момента дебюта фебрильных судорог, то IQ у детей с фебрильными судорогами может быть ниже возрастной нормы.

В сравнении с афебрильным эпилептическим статусом длительные фебрильные судороги не оказывают столь негативного влияния на интеллектуальное развитие детей, но некоторыми авторами обращено внимание на тот факт, что фебрильный эпилептический статус является фактором риска для развития в дальнейшей фокальной эпилепсии.

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С

СУДОРОЖНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ Одной из важнейших задач нейрорепедиатрии является создание и развитие

специализированной помощи больным, страдающим судорожными пароксизмами. Создание данной службы необходимо в связи с тем, что судорожные пароксизмы могут явиться одной из ведущих причин инвалидизации и летальных исходов. Кроме того, наличие в семье ребенка с судорожными пароксизмами создает серьезные проблемы как для родителей ребенка, так и для родственников и окружающих.

Одним из принципиальных вопросов является вопрос кто должен лечить, больного с судорогами. Как известно, в детской практике родители при возникновении у ребёнка судорожного пароксизма на первом этапе нередко сами выбирают врача, который может быть педиатром, неврологом, психиатром. Данный врач часто берет на себя и бремя ответственности за судьбу ребенка, принимая решение о лечении. Врач, берущий на себя обязанности ведения больного эпилепсией, должен отчетливо представлять весь спектр проблем, которые ему предстоит решить, прогнозировать возможные последствия при неудачно выбранной стратегии лечения. Во многих странах мира эпилептология стала самостоятельной медицинской дисциплиной. Соответственно выделена и специальность врача- эпилептолога. В связи с тем, что в нашей стране отсутствуют специализированные центры по диагностике и лечению судорожных состояний и эпилепсии у детей, ведущая роль в первоначальной ориентации пациента принадлежит педиатру и микропедиатру, к которым чаще всего обращаются родители ребенка, страдающего судорогами.

В связи с тем, что судорожные пароксизмы у детей полиэтиологичны, очевидна необходимость качественной диагностики при наличии судорог у ребенка с привлечением различных лабораторных и функциональных методов исследования. При первом обращении ребенка к педиатру и невропатологу целесообразно решить главный вопрос — о целесообразности стационарного или амбулаторного обследования и о б объеме .этих исследований.

Показаниями к стационарному лечению эпилепсии являются: 1. Наличие частых приступов с регрессом интеллектуального развития. 2. Манифестация

судорожных либо эпилептических пароксизмов со статуса (фебрильный и афебрильный эпилептический статус). 3. Истинная резистентность эпилепсии к антиконвульсантам (отсутствие или недостаточность их противосудорожного действия).

4. "Псевдорезистентность" эпилепсии, являющаяся результатом неадекватного выбора антиконвульсантов, их дозы и неправильных комбинаций (смену терапии желателно проводить в стационаре). 5. Наличие выраженных побочных эффектов от применения антиконвульсанта. 6. Отсутствие возможности в амбулаторных условиях поставить диагноз судорожного или эпилептического синдрома и уточнить причину, детерминирующую их развитие. 7. Наличие коморбидных состояний — умственной отсталости, детского церебрального паралича, аллергии, энуреза. Сочетание судорожных пароксизмов с черепно-лицевой дизморфией. 8. Полисистемность поражения (поражение сердца, почек и других систем).

Задачами госпитализации являются уточнение диагноза и подбор антиконвульсантной терапии.

Длительность госпитализации переменна и зависит от целого ряда факторов — спектра обследования, необходимого для ребенка, уточнения диагноза, наличия истинной или псевдорезистентности к антиконвульсантам, побочного действия антиконвульсантов. В среднем срок госпитализации колеблется от 1 до 2 месяцев.

Кратность госпитализации зависит от тяжести течения судорожного синдрома, при резистентных формах возможна 2—3 -кратная госпитализация в течение года.

Объем диагностических мероприятий при госпитализации

Консультации специалистов: невропатолога, педиатра; по показаниям — генетика, логопеда, психолога, психиатра, окулиста.

Лабораторный диагностический минимум:

1. Клинические анализы крови и мочи.
2. Электроэнцефалография (желательно в момент приступа и вне его, по показаниям — ЭЭГ сна).
3. Видеомониторинг приступа, по возможности — одномоментная видеозапись приступа и приступной ЭЭГ.
4. ЭХО-энцефалоскопия.
5. Оценка состояния познавательных функций (по показаниям) с применением количественных методик — методики Баженовой у детей в возрасте до 1 года, определение IQ у детей старшего возраста.
6. Нейрорадиологическое исследование — однократное проведение компьютерной томографии головного мозга или ЯМР-томографии головного

мозга (предпочтительнее ЯМР-томография в силу ее большей информативности). При прогрессирующем течении эпилепсии показано повторное проведение нейрорадиологического исследования (через 12 месяцев) для оценки динамики структурных изменений в мозге.

7. Определение концентрации противосудорожного препарата в крови является важным условием при проведении длительной антиконвульсантной терапии. Определение концентрации антиконвульсантов в крови позволяет подобрать адекватную дозу препарата, верифицировать терапевтический эффект и избежать побочных реакций. При применении комбинаций антиконвульсантов нередко возникают фармакоки-нетические взаимодействия препаратов, что приводит в ряде случаев к снижению терапевтической эффективности.

8. Контроль за наиболее частыми возможными побочными действиями при применении антиконвульсантов — клинический анализ крови с показателями свертывающей системы и трансаминазы печени, содержание липидов и холестерина в крови, равновесие кислот и оснований (в динамике на фоне применения антиконвульсантов минимум 1 раз за госпитализацию). **Учитывая** этиологическую **гетерогенность судорог и эпилепсии, показано уточнение их этиологии.** Спектр диагностических мероприятий расширяется при наличии у ребенка черепнолицевой дизморфии, большом числе малых аномалий развития, дисметаболических нарушениях, выраженной умственной отсталости, полисистемности поражения (вовлечения в патологический процесс сердца, почек и др. патологии со стороны внутренних органов), а также при сочетании судорожного синдрома-с детским церебральным параличом и умственной отсталостью.

При наличии показаний (дисметаболических расстройств, черепнолицевой дизморфии, полисистемности поражения, отставания или прогрессивного снижения нервно-психических функций) наряду с диагностическим минимумом необходимо проводить следующие исследования;

1. Аминокислотный спектр крови и мочи.
2. Органические кислоты в моче. .
3. Кариотипирование.
4. Вирусологическое и иммунологическое обследование для исключения внутриутробных инфекций (в раннем детском возрасте). **Амбулаторному наблюдению и лечению** подлежат дети с судорожными состояниями с точно установленной природой и с хорошим эффектом от антиконвульсивной терапии (прекращение судорог), а также дети, прошедшие этап стационарного обследования и лечения с удовлетворительным результатом.

Объем диагностических мероприятий госпитализации Консультации специалистов.

Невропатолог — консультация при достижении ремиссии по судорогам I раз в 3-6 мес., при сохранении судорог — 1 раз в месяц, каждую неделю — при смене терапии, врач-педиатр — 1 раз в 3-6 мес.

По показаниям консультации следующих специалистов:
логопеда — 1 раз в 3-6 мес., психолога — 1 раз в 6-12 мес.,
психиатра — 1 раз в 6-12 мес., окулиста — 1 раз в 12 мес.

Лабораторный диагностический минимум включает:

1. Клинические анализы крови с определением состояния свертывающей системы и анализ мочи (при назначении и приеме антиконвульсантов) — 1 раз в 3-6 мес.
2. Электроэнцефалография — 1 раз в 6 мес.
3. Нейрорадиологическое исследование (КТ и ЯМР головного мозга) в тех случаях, если оно не проводилось в стационаре.
4. Определение концентрации противосудорожного препарата в крови по показаниям (неэффективность применяемого противосудорожного препарата).
5. Контроль за наиболее частыми возможными побочными действиями при применении антиконвульсантов — клинический и лабораторный.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая распространенность судорог в популяции, их полиэтиологичность и сложность диагностики определяют необходимость дифференцированного подхода к вопросам диагностики, лечения и профилактики судорожного синдрома и детской инвалидности.

Поскольку многие судорожные синдромы являются следствием неблагоприятных воздействий среды и наследственной отягощенности, всегда при обращении больного с судорогами к врачу стоит вопрос "о факторах риска и прогноза судорожного синдрома. В настоящее время при целом ряде судорожных пароксизмов (фебрильные судороги, неонатальные судороги, инфантильные спазмы) стало возможным выделение конкретных факторов риска. Кроме того, стало возможным и выделение факторов риска по трансформации отдельных судорожных синдромов в эпилепсию.

Значительные успехи достигнуты в лечении и профилактике отдельных судорожных синдромов. При адекватной медикаментозной терапии в 70% случаев удается добиться контроля над судорожными пароксизмами. Нейрохирургическое лечение поднимает планку эффективности еще на 10-

15% и таким образом современная терапия способствует эффективному лечению в 80-85% случаев. В связи с тем, что дети с судорожными синдромами часто длительно получают антиконвульсантную терапию, наблюдение за ними должно осуществляться различными специалистами

— невропатологом и педиатром. Обязателен лабораторный контроль функций печени и системы кроветворения.

Риск трансформации отдельных судорожных пароксизмов в эпилепсию, в частности в резистентные к антиконвульсантам формы, определяет развитие инвалидности у детей с судорожным синдромом. Обязательным условием предупреждения инвалидности является своевременная диагностика (проведение нейрорадиологических исследований (КТ и ЯМР головного мозга) и адекватный подбор терапии с клиническим и лабораторным контролем за течением болезни.

4. Практическая часть

Задание 1. Курация

больного:

-сбор жалоб

-сбор анамнеза жизни

-сбор анамнеза заболевания

--осмотр кожных покровов, костной системы

-перкуссия и аускультация легких

-определение границ сердца, аускультация сердца

-подсчет СД, ЧСС

-пальпация живота с определением границ печени и селезенки.

Задание 2. Решите задачу

Задача 1.

Мальчик Л., 8 месяцев, направлен в стационар в связи с фебрильной лихорадкой до 38,9°C и выраженным возбуждением.

Из анамнеза известно, что ребёнок заболел остро 2 дня назад, когда появились катаральные явления со стороны носоглотки, отмечался подъём температуры тела до 37,4-37,7°C, появилась вялость, ребёнок стал отказываться от еды и питья. В доме старшая сестра больна ОРВИ. На третьи сутки от начала заболевания температура тела повысилась до 39,8°C.

При осмотре врачом “скорой помощи” отмечают бледность кожи, резкое возбуждение ребёнка, конечности холодные; на осмотр реагирует негативно. Из носа слизистые выделения, зев ярко гиперемирован, разрыхлен, налётов нет, ЧД-54 в минуту. Над всей поверхностью лёгких перкуторно - звук лёгочный. Аускультативно дыхание жёсткое, проводится с обеих сторон, хрипы в лёгких не выслушиваются. Визуально область сердца не изменена. Границы относительной сердечной тупости: правая - на 0,5 см кнаружи от правой парастернальной линии, верхняя- 2 ребро, левая- на 1,0 см кнаружи от левой средне-ключичной линии. Тоны сердца ритмичные, умеренно приглушены, ЧСС-138 ударов в минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень + 2 см ниже рёберной дуги. Менингеальной

и очаговой симптоматики не выявляется. Стул, диурез не нарушены.

ОАК: Нв-112 г/л, Эр-3,8*10 /л, Ц.п.-0,83, Лейк.-9,8*10 /л, п/я-4%, с/я-32%, э-1%, л-56%,

М-7%, СОЭ-11мм/ч.

ОАМ: цвет - светло-жёлтый, удельный вес-1010, белок - нет, глюкоза - нет, эпителий плоский - немного, лейкоциты-0-1 в п/з, эритроциты- нет, цилиндры- нет, слизь- немного.

Биохимический анализ крови: общий белок-72 г/л, мочевины-4,7 ммоль/л, холестерин-3,3 ммоль/л, калий-4,3 ммоль/л, натрий-138 ммоль/л, АЛТ-23 ЕД/л (норма- до 40), АСТ-19 ЕД/л

(норма- до 40), серомукоид-0,180 (норма- до 0,200).

1. Сформулируйте предварительный диагноз.
2. Чем обусловлена тяжесть состояния ребёнка?
3. Объясните механизм развития гипертермического синдрома у данного больного.
4. О какой этиологии заболевания можно думать в данном случае?
5. Какие лабораторные тесты могут подтвердить этиологию заболевания?
6. Какие предрасполагающие факторы играют роль в развитии гипертермического синдрома у детей раннего возраста?
7. Какие дополнительные методы исследования необходимо провести ребёнку для уточнения диагноза?
8. Какова тактика ведения данного ребёнка? План неотложных мероприятий?
9. Каким специалистам нужно показать данного ребёнка?
10. Какие осложнения могут возникнуть при данном заболевании?
11. С какими заболеваниями необходимо проводить дифференциальный диагноз?
12. Какие варианты гипертермического синдрома Вы знаете?

Задача 2.

Ребёнок в возрасте 6 месяцев, поступил в детское отделение с жалобами матери на повышение температуры тела до 39°C в течение трёх дней, кашель, насморк. Заболел остро.

Объективно: состояние тяжёлое, выражены симптомы общей интоксикации и дыхательной недостаточности (одышка с участием вспомогательной мускулатуры, акроцианоз, ЧД-55 в минуту). Кожные покровы бледные, мраморные, холодные. Перкуторно над лёгкими справа у нижнего угла лопатки укорочение перкуторного звука. При аускультации выслушивается ослабленное дыхание. Живот мягкий, безболезненный, печень +2 см, селезёнка не увеличена.

Стул и мочеиспускание без особенностей.

1. О каком заболевании можно думать?
2. Назначьте неотложную терапию гипертермического синдрома.

3. Тактика врача в отношении ведения данного больного.

Задача 3.

Ребёнок 5 лет. Заболел остро с подъёма температуры до 39°C, насморка, болей в горле. При осмотре состояние ребёнка средней степени тяжести. Кожа яркая, горячая на ощупь, на щеках гиперемия, глаза “ блестят”. Дыхание жёсткое, хрипы не выслушиваются, ЧД-25 в минуту. Тоны сердца звучные, учащены. В зеве яркая гиперемия. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезёнка не увеличены. Стул и мочеиспускание в норме.

1. О каких заболеваниях можно думать?
2. Назначьте лечение.
3. Обоснуйте назначение жаропонижающих средств.

Задача 4.

Ребёнок 6 месяцев, поступил в детское отделение с диагнозом: Пневмония, тяжёлое течение, гипертермический синдром, фебрильные судороги. При осмотре кожные покровы бледные, мраморные, одышка.

Назначьте неотложную терапию гипертермического и судорожного синдрома.

Задача 5.

В приёмное отделение поступил ребёнок с приступами апноэ, судорогами. При осмотре ребёнка обращает на себя внимание, что судороги тетанического характера, живот вздут, приступы апноэ, руки ребёнка приведены к туловищу и согнуты в локтевых суставах, кисти опущены вниз, большой палец приведён к ладони, симптом Хвостека положительный. Общий кальций крови 1,01 ммоль/л.

1. О каких заболеваниях можно думать?
2. Какова этиология судорог?
3. Назначьте _____ неотложную _____ терапию.

Задание 3. Составьте конспект

5. Вопросы для собеседования

1. Определение
2. Предрасполагающие факторы
3. Этиология
4. Патогенез
5. Клинические проявления в зависимости от степени тяжести и течения заболевания
6. Критерии диагностики
7. Дифференциальная диагностика

8. Лечение.

9. Виды профилактики.

6. Тестовые задания

ВЫБЕРИТЕ ОДИН ПРАВИЛЬНЫЙ ОТВЕТ.

1. Гомойотермия - это:

- А. Способность организма поддерживать постоянную температуру тела, независимо от колебаний температуры окружающей среды.
- Б. Способность организма к изменению температуры тела в зависимости от колебаний температуры окружающей среды.
- В. Механизм теплоотдачи.
- Г. Механизм теплопродукции.

2. Пойкилотермия - это:

- А. Способность организма поддерживать постоянную температуру тела, независимо от колебаний температуры окружающей среды.
- Б. Способность организма к изменению температуры тела в зависимости от колебаний температуры окружающей среды.
- В. Теплоотдача за счёт конвекции.
- Г. Теплопродукция за счёт сократительного термогенеза.

3. Сократительный термогенез - это:

- А. Образование тепловой энергии за счёт метаболизма энергоёмких субстратов (жиров и углеводов).
- Б. Образование тепла за счёт повышения мышечного тонуса и мышечного сокращения.
- В. Теплоотдача за счёт испарения.
- Г. Теплоотдача за счёт радиации.

4. Термогенез несократительный - это:

- А. Образование тепловой энергии за счёт метаболизма энергоёмких субстратов (жиров и углеводов).
- Б. Образование тепла за счёт повышения мышечного тонуса и мышечного сокращения.
- В. Компенсаторный механизм организма в ответ на повышение температуры тела.
- Г. Теплоотдача за счёт кондукции.

5. Особенностью терморегуляции доношенного зрелого новорожденного является:

- А. Преобладание сократительного термогенеза над несократительным термогенезом.
- Б. Слабо выраженный метаболизм бурой жировой клетчатки.
- В. Преобладание процессов теплообразования над процессами теплоотдачи.

Г. Ограниченная способность усиления теплоотдачи при перегревании и ограниченная способность усиления теплопродукции при переохлаждении.

6. В основе патогенеза лихорадки лежит:

- А. Усиление теплоотдачи.
- Б. Изолированное снижение теплоотдачи.
- В. Изолированное усиление теплопродукции.
- Г. Переключение центра терморегуляции для скоординированного усиления теплопродукции и снижения теплоотдачи.

7. Интерлейкин-1:

- А. Синтезируется патогенными микроорганизмами.
- Б. Синтезируется любыми клетками организма.
- В. Синтезируется нейтрофилами, моноцитами, макрофагами.
- Г. Синтезируется макрофагами.

8. Интерлейкин-1:

- А. Активизирует циклооксигеназу.
- Б. Снижает активность лимфоцитов.
- В. Ингибирует синтез белков острой фазы воспаления.
- Г. Снижает экспрессию клеточных рецепторов к Ig.

9. Циклооксигеназа:

- А. Катализирует образование простагландинов.
- Б. Ингибирует синтез интерлейкина-1.
- В. Ингибирует синтез простациклина.
- Г. Ингибирует синтез тромбксана.

10. Простагландин E1:

- А. Воздействие на центры теплообмена приводит к гипертермии.
- Б. Воздействие на центры теплообмена приводит к гипотермии.
- В. Не влияет на центры теплообмена.
- Г. Не влияет на изменение температуры тела.

11. Субфебрилитет - это:

- А. Повышение температуры тела от 37°C до 38°C.
- Б. Повышение температуры от 38°C до 38,5°C.
- В. Повышение температуры тела от 38,5°C до 39°C.
- Г. Повышение температуры тела от 39°C до 39,5°C.

12. Постоянная лихорадка (febris continua):

- А. Характеризуется повышением температуры тела, при её суточных колебаниях не более 1°C.

- Б. Характеризуется повышением температуры тела, при её суточных колебаниях более 1°C.
- В. Характеризуется повышением температуры тела, независимо от её суточных колебаний.
- Г. Характеризуется повышением температуры тела, при котором утренние значения выше вечерних.

13. Послабляющая лихорадка (febris remittens):

- А. Характеризуется повышением температуры тела, при её суточных колебаниях не более 1°C.
- Б. Характеризуется повышением температуры тела, при её суточных колебаниях более 1°C.
- В. Характеризуется повышением температуры тела, независимо от её суточных колебаний.
- Г. Характеризуется повышением температуры тела, при котором вечерние значения выше утренних.

14. Перемежающаяся лихорадка (febris intermittens):

- А. Характеризуется повышением температуры тела, при её суточных колебаниях не более 1°C.
- Б. Характеризуется повышением температуры тела, при её суточных колебаниях более 1°C.
- В. Характеризуется повышением температуры тела, независимо от её суточных колебаний.
- Г. Характеризуется чередующимися периодами нормальной и повышенной температуры в пределах суток.

15. Извращённая лихорадка (febris inversa):

- А. Характеризуется повышением температуры тела, при котором утренние значения выше вечерних.
- Б. Характеризуется чередующимися периодами нормальной и повышенной температуры в пределах суток.
- В. Характеризуется повышением температуры тела, независимо от её суточных колебаний.
- Г. Характеризуется повышением температуры тела, при котором вечерние значения выше утренних.

16. Прогностическое значение лихорадки, выбор тактики наблюдения и лечения основаны:

- А. Только на анализе степени выраженности температурной реакции.
- Б. Только на анализе продолжительности лихорадки.
- В. Только на анализе температурной кривой.

Г. Только на комплексном анализе выраженности и продолжительности лихорадки, температурной кривой, клинических проявлений и индивидуальных особенностей ребёнка и его сопутствующих заболеваний.

17. Гипертермический синдром это:

А. Повышение температуры тела от 38°C до 38,5°C.

Б. Повышение температуры тела от 38,5°C до 39°C.

В. Повышение температуры тела от 39°C до 39,5°C.

Г. Патологический вариант лихорадки, при котором отмечается быстрое и неадекватное повышение температуры тела, сопровождающееся нарушением микроциркуляции, метаболическими расстройствами и прогрессивно нарастающей дисфункцией жизненно важных органов и систем.

18. Механизм развития лихорадки отличается от нормального термогенеза тем, что:

А. При лихорадке центры теплообмена не контролируются центром терморегуляции.

Б. При лихорадке отсутствует афферентная “температурная информация” от периферических терморецепторов.

В. При лихорадке отсутствует эфферентная команда от центров теплообмена к “органам-исполнителям”.

Г. При лихорадке терморегуляция переключена на более высокий уровень поддержания температурного гомеостаза.

19. “Розовая лихорадка”:

А. Является прогностически благоприятным вариантом лихорадки.

Б. Свидетельствует о том, что теплоотдача адекватно соответствует теплопродукции.

В. Клинически проявляется отсутствием нарушения сознания, тёплой, влажной кожей, розовых или умеренно гиперемированных окрасок.

Г. Всё вышеизложенное верно.

20. “Бледная лихорадка”:

А. Является прогностически неблагоприятным вариантом лихорадки и требует оказания неотложной помощи.

Б. Свидетельствует о том, что теплоотдача неадекватна теплопродукции.

В. Клинически проявляется нарушением состояния и самочувствия, сохраняющимся ознобом. Кожа бледная, акроцианоз. Кожные покровы дистальных отделов конечностей холодные на ощупь.

Г. Всё вышеизложенное верно.

21. Неинфекционная лихорадка может иметь:

- А. Центральный генез.
- Б. Рефлекторный генез.
- В. Эндокринный генез.
- Г. Всё вышеизложенное верно.

22. Механизм жаропонижающего действия нестероидных противовоспалительных лекарственных средств связан:

- А. С угнетением синтеза брадикинина.
- Б. С угнетением продукции интерферона.
- В. С усилением синтеза интерлейкина-1.
- Г. С угнетением циклооксигеназы.

23. В результате блокады циклооксигеназы происходит:

- А. Снижение синтеза лейкотриенов.
- Б. Снижение синтеза простагландинов.
- В. Усиление синтеза интерлейкина-1.
- Г. Усиление синтеза простагландинов.

24. Циклооксигеназа-1 ответственна за образование:

- А. Простагландинов в нормальных условиях.
- Б. Простагландинов при воспалении.
- В. Лейкотриенов в нормальных условиях.
- Г. Лейкотриенов при воспалении.

25. Циклооксигеназа-2 ответственна за образование:

- А. Простагландинов в нормальных условиях.
- Б. Простагландинов при воспалении.
- В. Лейкотриенов в нормальных условиях.
- Г. Лейкотриенов при воспалении.

26. Противовоспалительный и жаропонижающий эффект НПВС обусловлены за счёт:

- А. Угнетения ЦОГ-1.
- Б. Угнетения ЦОГ-2.
- В. Угнетения липооксигеназы.
- Г. Активизации липооксигеназы.

27. Гастротоксичные побочные эффекты НПВС обусловлены за счёт:

- А. Угнетения ЦОГ-1.
- Б. Угнетения ЦОГ-2.
- В. Активизации ЦОГ-2.
- Г. Активизации липооксигеназы.

28. Препарат выбора при лихорадке у детей:

- А. Анальгин.
- Б. Ацетилсалициловая кислота.

- В. Фенацетин.
- Г. Ни один из вышеперечисленных.

29. Запрещены для применения у детей в возрасте до 12 лет:

- А. Амидопирин.
- Б. Ацетилсалициловая кислота.
- В. Фенацетин.
- Г. Все вышеперечисленные.

30. Препараты выбора при лихорадке у детей:

- А. Анальгин.
- Б. Ацетилсалициловая кислота.
- В. Ибупрофен, парацетамол.
- Г. Фенацетин.

31. Высокий риск развития синдрома Рейе отмечается у детей на фоне вирусных инфекций при одновременном использовании:

- А. Парацетамола.
- Б. Ибупрофена.
- В. Анальгина.
- Г. Ацетилсалициловой кислоты.

32. К группе риска по развитию осложнений при лихорадке относятся:

- А. Дети с фебрильными судорогами в анамнезе и заболеваниями ЦНС.
- Б. Дети первых двух месяцев жизни при температуре 38°C и выше.
- В. Дети с хронической сердечной недостаточностью или с наследственными обменными нарушениями.
- Г. Все перечисленные.

33. Показано применение жаропонижающих лекарственных средств при температуре тела 38°-38,5°C, даже при благоприятном течении лихорадки у:

- А. Детей с фебрильными судорогами в анамнезе и заболеваниями ЦНС.
- Б. Детей первых двух месяцев жизни при температуре 38°C и выше.
- В. Детей с хронической сердечной недостаточностью или с наследственными обменными нарушениями.
- Г. У всех перечисленных.

34. Парацетамол противопоказан у детей при:

- А. Выраженных нарушениях функции печени.
- Б. Выраженных нарушениях функции почек.
- В. Дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- Г. Всех вышеперечисленных состояниях.

35. Ибупрофен противопоказан у детей при:

- А. Эрозивно-язвенных поражениях ЖКТ в период обострения.
- Б. Выраженных нарушениях функции печени и/или почек.
- В. Заболеваниях зрительного нерва.
- Г. Всех вышеперечисленных состояниях.

36. Парацетамол обладает:

- А. Выраженными жаропонижающим и обезболивающим эффектами.
- Б. Выраженными противовоспалительным и обезболивающим эффектами.
- В. Выраженными противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим эффектами.
- Г. Не обладает ни одним из перечисленных.

37. Ибупрофен обладает:

- А. Выраженными жаропонижающим, обезболивающим и умеренным противовоспалительным эффектами.
- Б. Слабыми противовоспалительным и обезболивающим эффектами.
- В. Выраженным противовоспалительным, слабым обезболивающим и слабым жаропонижающим эффектами.
- Г. Только жаропонижающим.

38. Укажите правильное высказывание:

- А. Ибупрофен обладает большей жаропонижающей активностью, чем парацетамол, при приёме в одинаковых дозах.
- Б. Жаропонижающий эффект ибупрофена потенцируется его противовоспалительной активностью.
- В. Парацетамол и ибупрофен являются препаратами выбора при лечении лихорадки у детей.
- Г. Всё вышеперечисленное верно.

39. Анальгин может быть использован:

- А. При необходимости парентерального введения жаропонижающего средства ил при непереносимости препаратов выбора (парацетамола, ибупрофена).
- Б. В любой ситуации при повышении температуры тела выше 38°C.
- В. В любой ситуации при повышении температуры тела выше 38,5°C.
- Г. В любой ситуации при повышении температуры тела выше 39°C.

40. Неотложная терапия при “бледной лихорадке”:

- А. Проводится сразу после выявления. Используются жаропонижающие + сосудорасширяющие препараты (антигистаминные - по показаниям) с последующими физическими методами охлаждения.
- Б. Неотложная терапия не требуется.

В. Неотложную терапию необходимо проводить только после госпитализации ребёнка.

Г. Неотложную терапию можно проводить с использованием только парентеральных препаратов.

41. Госпитализация детей с лихорадкой обязательна при:

А. Гипертермическом синдроме.

Б. Упорной, не купирующейся температурной реакции.

В. Тяжёлом и осложнённом течении инфекционно-воспалительного заболевания.

Г. Всех вышеперечисленных клинических ситуациях.