

DOI: <https://doi.org/10.34883/Pl.2021.9.3.007>
УДК 616.853:616-009.12-053.32

Шалькевич Л.В.¹, Жевнеронок И.В.¹, Лунь А.В.^{1,2}

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

² 7-я городская детская поликлиника, Минск, Беларусь

Shalkevich L.¹, Zhauniaronak I.¹, Lun A.^{1,2}

¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

² 7th City Children's Polyclinic, Minsk, Belarus

Особенности неонатальных приступов у недоношенных детей

Features of Neonatal Seizures in Preterm Infants

Резюме

Неонатальные судороги – это возрастзависимые приступы, развивающиеся от рождения до 28 дней жизни у доношенных новорожденных и от рождения до 44-й недели гестации у недоношенных детей и представляющие собой полиэтиологический синдром церебральной дисфункции периода новорожденности. До 90% случаев этиология развития таких приступов носит симптоматический характер. Частота неонатальных приступов составляет 1–5 случаев на 1000 доношенных новорожденных и 57–132 случая на 1000 среди недоношенных. Риск смертности у недоношенных детей с судорогами достигает 30%, тогда как у доношенных не превышает 16%. В классификации неонатальных приступов выделяют электроклинические судороги, для которых характерны клинические проявления в сочетании с изменениями на ЭЭГ, и электрографические приступы, проявляющиеся эпилептиформными изменениями на ЭЭГ без ассоциации с клиническими проявлениями (субклинические). Неонатальные приступы полиморфны по клиническим и электроэнцефалографическим проявлениям, при этом клинический характер приступов имеет значение в выборе направления поиска возможной этиологии. Диагностическая схема неонатальных приступов включает в себя описание пароксизмов, проведение ЭЭГ, оценку корреляции между клиническими проявлениями и данными ЭЭГ, семиотическую верификацию приступов. Поиск этиологии включает в себя неврологический осмотр, лабораторное исследование крови и цереброспинальной жидкости, проведение нейровизуализации и генетического исследования. Анализ этиологии неонатальных приступов в собственном исследовании 47 недоношенных новорожденных со сроком гестации 28–36 недель выявил, что ведущими факторами развития судорог были гипоксически-ишемическое повреждение ЦНС (31,9% случаев), внутриутробная инфекция с поражением ЦНС (23,4%), внутрижелудочковое кровоизлияние (21,3%). Остальные случаи были представлены метаболическими нарушениями (14,9%) и врожденными пороками развития ЦНС (8,5%). Специфических схем лечения для недоношенных новорожденных не разработано, используется этиотропная терапия, направленная на коррекцию причин судорог, и патогенетическая в виде назначения лекарственных препаратов, подавляющих судорожную активность ЦНС.

Ключевые слова: неонатальные припадки, недоношенный новорожденный, классификация, лечение, эпилепсия.

Abstract

Neonatal seizures are a polyetiological clinical syndrome reflecting cerebral disorders in the first 28 days of life in full-term infants and up to 44 weeks of post-conceptual age in premature infants. The etiology of the development of up to 90% of cases of such attacks is symptomatic. The incidence of neonatal seizures is 1–5 cases per 1000 full-term infants and 57–132 cases per 1000 preterm infants. The risk of mortality in premature infants with seizures reaches 30%, while in full-term infants, it does not exceed 16%. In the classification of neonatal seizures, electro-clinical seizures are distinguished that are characterized by clinical manifestations in combination with changes in the EEG and electrographic seizures manifested by epileptiform changes on the EEG without association with clinical manifestations (subclinical). Neonatal seizures are polymorphic in clinical and electroencephalographic manifestations, while the clinical nature of seizures is important in choosing the direction of the search for a possible etiology. The diagnostic scheme of neonatal seizures includes the description of paroxysms, EEG, assessment of the correlation between clinical manifestations and EEG data, and semiotic verification of seizures. The search for etiology includes neurological examination, laboratory examination of blood and cerebrospinal fluid, neuroimaging, and genetic testing. Analysis of the etiology of neonatal seizures in our own study of 47 preterm infants with gestational age of 28–36 weeks revealed that the leading factors in the development of seizures were hypoxic-ischemic damage to the central nervous system (31.9% of cases), intrauterine infection with damage to the central nervous system (23.4%), intraventricular hemorrhage (21.3%). The rest of the cases was represented by metabolic disorders (14.9%) and congenital malformations of the central nervous system (8.5%). Specific treatment regimens for premature infants have not been developed; etiotropic therapy is used to correct the causes of seizures and pathogenetic therapy is used in the form of prescribing drugs that suppress the seizure activity of the central nervous system.

Keywords: neonatal seizures, preterm infant, classification, treatment, epilepsy.

Неонатальные приступы (НП) представляют собой серьезную диагностическую проблему для врачей-неонатологов и врачей-неврологов из-за нетипичной и «стертой» клинической картины и особенностей электроклинической корреляции [1].

Неонатальный период является наиболее уязвимым из всех периодов жизни ребенка для развития судорог, особенно в первые 1–2 дня первой недели после рождения. Примерно в 20–33% случаев судороги происходят в первый день жизни, а в 50% – в первые три дня [2]. Незначительная часть приступов (не более 10%) может иметь транзиторный характер без указания на грубое поражение ЦНС и без последующей трансформации в эпилепсию (доброкачественные семейные приступы новорожденных). Однако чаще развитие НП указывает на серьезное повреждение незрелого мозга и представляет собой неотложную неврологическую ситуацию, требующую срочной диагностики и лечения [3].

Сообщаемая распространенность и частота неонатальных приступов значительно варьирует из-за различий в методологии исследований и способов идентификации пароксизмов. Например, данные исследований показывают, что в США частота НП составляет 3,5 на 1000 живых новорожденных, при этом у недоношенных с очень низкой массой тела (ОНМТ), менее 1500 граммов, показатель достигает 57,5 на 1000

живых новорожденных, 4,4 на 1000 для детей с умеренно низкой массой тела при рождении (от 1500 до 2490 граммов), 2,8 на 1000 для детей с нормальной массой при рождении (более 2500 граммов) [4]. В Канаде частота встречаемости НП составляет 2,6 на 1000 живых новорожденных, среди недоношенных новорожденных показатель увеличивается до 11,1 на 1000, а среди детей с массой тела при рождении менее 2500 граммов – 13,5 на 1000 [5]. В Великобритании только на основании клинической верификации НП диагностировались в 4%, а с использованием амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии (аЭЭГ) количество зафиксированных приступов увеличивалось до 22% [6]. Связано это с тем, что большинство приступов у новорожденных протекает без типичных клинических проявлений, и они могут быть распознаны только с помощью электроэнцефалографии, которая не использовалась во всех исследованиях, поэтому истинная частота неонатальных приступов пока вызывает дискуссии.

Особую категорию новорожденных по высокому риску судорог в неонатальном периоде составляют недоношенные, у которых аЭЭГ может быть ложноположительной в плане судорожной активности головного мозга [7], что создает дополнительные сложности при верификации диагноза.

Более высокая частота НП у недоношенных новорожденных по сравнению с доношенными обусловлена многими причинами, в том числе особенностями и отличием в функционировании ЦНС. Так, на степень и характер повреждения головного мозга у недоношенного ребенка оказывают влияние морфофункциональная незрелость, особенности цереброваскулярной ауторегуляции и склонность к ее быстрому нарушению, снижение активности антиоксидантных систем и метаболических процессов, значительный энергетический дефицит и низкий уровень пластических процессов, высокая частота структурных повреждений, таких как внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция и другие [8, 9].

Среди клиницистов активно обсуждается вопрос терминологии, и в настоящее время термин «неонатальные приступы» является более предпочтительным, чем «судороги», так как «приступы» – понятие более широкое и включает не только судорожные припадки [10]. В то же время исследователи сходятся во мнении, что «neonatal seizures» – «неонатальные судороги» – термин устоявшийся, и возможно его равнозначное использование как понятия «неонатальные судороги», так и «неонатальные приступы».

Согласно определению, неонатальные судороги – это возрастзависимые приступы, развивающиеся от рождения до 28 дней жизни у доношенных новорожденных и от рождения до 44-й недели гестации у недоношенных детей и представляющие собой полиэтиологический синдром церебральной дисфункции периода новорожденности [11–13].

Недоношенные дети с приступами имеют более высокий риск смертности, а в долгосрочной перспективе более подвержены риску формирования детского церебрального паралича – от умеренной до тяжелой степени, эпилепсии, когнитивных и речевых нарушений [14–16]. Зачастую НП являются первым, а иногда и единственным маркером

патологии нервной системы у новорожденных, особенно у недоношенных, определяя необходимость раннего распознавания возможных дисметаболических и других нарушений ЦНС. Определенную трудность в клинической диагностике НП добавляют особенности двигательной активности новорожденного и сложность ее правильной интерпретации, например, наличие повторяющихся движений, которые могут иметь как эпилептический, так и неэпилептический характер; нескоординированные движения, не всегда имеющие отношение к приступам, наличие субклинических (электроэнцефалографических) проявлений без внешне клинически заметных аномальных движений.

В практической деятельности не теряет актуальности клиническая классификация неонатальных приступов по Volpe, основанная на внешних проявлениях основных видов приступов. Согласно этой классификации выделяют субклинические (легкие) приступы (50%), тонические (5%), клонические (25%), миоклонические (20%), непароксизмальные повторяющиеся формы поведения [17].

Субклинические приступы встречаются гораздо чаще, проявляются незаметно, подобно нормальной двигательной активности или не имеют клинических проявлений. К субклиническим приступам относят: глазные движения, которые варьируют от случайных и блуждающих движений глаз до устойчивых сопряженных тонических отклонений с подергиванием или без него; моргание или дрожание век, закатывание глаз, открытие глаз, фиксацию взгляда или нистагм, которые могут возникать отдельно или с другими иктальными проявлениями; орально-буккально-язычные движения (сосание, чмоканье, жевание и высасывание языка); прогрессивные движения (гребля, плавание, педалирование, езда на велосипеде, бег или борьба); сложные бесцельные движения (внезапное возбуждение с эпизодической гиперактивностью конечностей и плачем) и др. [3, 18].

Тонический приступ представляет собой резкое или постепенное устойчивое сокращение одной или нескольких мышечных групп, длительностью более 3 секунд с частым формированием асимметричной позы. Следует помнить, что поза в виде генерализованного тонического напряжения может иметь и неэпилептическое происхождение.

Клонический приступ является наиболее клинически узнаваемым типом приступов и подразумевает короткие сокращения различных мышечных групп.

Миоклонические приступы состоят из молниеносных, аритмичных сокращений мышц длительностью меньше 400 мс, могут быть генерализованными или односторонними. Миоклонии делят на аксиальные, фокальные и распространенные. Они чаще встречаются у именно у недоношенных детей и связаны, как правило, с тяжелым поражением головного мозга.

Эпилептические спазмы, характерные для синдрома Уэста, встречаются редко, а генерализованные тонико-клонические приступы и абсансы вообще являются исключением в неонатальном периоде [3, 19].

Клинически НП обычно представляют собой чаще кратковременные приступы, длительностью менее 2 минут (от 10 секунд до 1–2 минут), с увеличением продолжительности приступа по мере возраста ребенка; промежуток между эпизодами может составлять не менее 8 минут [3, 13].

На практике труднее всего диагностировать субклинические приступы, поскольку они могут протекать без аномальных движений и не отличаться от нормального поведения новорожденных. Сложность в интерпретации движений у доношенных и недоношенных новорожденных, точности определения видов НП подтверждается результатами исследования A. Malone [20], в котором специалистам отделения интенсивной терапии новорожденных были предоставлены для анализа 20 видеоклипов без результатов ЭЭГ – с пароксизмальными движениями (11 видео) и нормальной двигательной активностью (9 видео). Процент правильных диагнозов составил всего 50%, что подчеркивает высокую вероятность ошибочной изолированной клинической интерпретации неонатальных пароксизмальных явлений.

Согласно классификации НП с учетом клинических и электроэнцефалографических проявлений выделяют следующие их виды [12, 13]:

- электроклинические приступы – клинические проявления в сочетании с изменениями на ЭЭГ;
- электрографические – эпилептиформные изменения на ЭЭГ без ассоциации с клиническими проявлениями (субклинические). Представляют собой наиболее сложные приступы для определения, поскольку внешне не заметны и похожи на спонтанную двигательную активность ребенка. Диагностическим критерием в данном виде НП будут пароксизмальные патологические изменения на ЭЭГ в виде длительных, повторяющихся паттернов амплитудой минимум 2 мкВ (от пика до пика) и продолжительностью не менее 10 секунд.

Взяв за основу новую классификацию приступов ILAE от 2017 г. и классификацию неонатальных приступов Mizrahi, рабочая группа предложила диагностическую схему неонатальных приступов [21], которая состоит из четырех блоков. Первый блок обозначает представление клинической картины: события высокого риска или клинически подозрительные на наличие приступов события. Второй блок относится к диагностике приступов: использование рутинной электроэнцефалограммы (ЭЭГ) или видео-ЭЭГ, в рамках которого выделяют бессудорожные приступы, коррелирующие с ЭЭГ. Третий блок учитывает внешние проявления приступов: с клиническими или без клинических признаков (только электрографическое подтверждение). И четвертый блок описывает типы приступов (моторные: автоматизмы, клонические, эпилептические спазмы, миоклонические, гиперкинетические, тонические, неуточненные; немоторные: вегетативные и прекращение двигательной активности; неклассифицированные).

Этиология НП очень разнообразна, в большинстве случаев (до 90%) у недоношенных новорожденных НП имеют острую симптоматическую природу [22].

Причинами НП могут быть следующие события [21]:

1. Гипоксически-ишемические поражения ЦНС являются наиболее частой причиной неонатальных судорог и возникают в 35–40% случаев. Приступы возникают преимущественно в течение первых 24 часов и менее вероятно их развитие до 6 часов [3, 23, 24].
2. Внутрочерепное кровоизлияние (субарахноидальное, желудочковое, субдуральное) – 20–30% случаев, с проявлением судорог в первые 2 часа жизни при врожденных внутрочерепных

кровоизлияниях или после 3 дней жизни при постнатальных кровоизлияниях.

3. Метаболические нарушения (гипогликемия, гипокальциемия, гипомagneмизация, гипернатриемия) – 7–20% случаев. Судороги появляются либо во второй половине первых суток жизни, либо позднее – на 2–3-й дни жизни.
4. Инфекционный фактор – 5–20% случаев, обычно протекает в форме менингита, менингоэнцефалита [22].
5. Врожденные пороки развития центральной нервной системы – 5–10% случаев, судороги могут возникнуть в первые 2 часа жизни или после 3 дней жизни.
6. Генетические эпилептические синдромы – 6–10% случаев.
7. Другие причины – до 10% случаев.

Мозг в неонатальном периоде во многом уникален, и многие особенности обусловлены сроком гестации при рождении ребенка. Считается, что из-за незрелости головной мозг новорожденного склонен к судорогам из-за дисбаланса и преобладания нейронального возбуждения над торможением [25, 26]. Предпосылкой этого дисбаланса является функциональное состояние «неонатального» нейрона. В зрелом мозге рецептор ГАМК отвечает за создание синаптического потенциала, который снижает вероятность того, что постсинаптический нейрон будет генерировать потенциал действия [25, 27]. Это достигается за счет снижения потенциала клеточной мембраны вследствие модуляции хлоридных и калиевых каналов. Потенциал клеточной мембраны снижается, обеспечивается приток хлорида внутрь клетки, что противодействует возбуждающим постсинаптическим потенциалам, генерируемым глутаматными стимулами. В мозге новорожденных внутриклеточная концентрация хлоридов высока с изменением градиента хлорид-ионов. Таким образом, когда рецептор ГАМК стимулируется, каналы хлорид-ионов открываются, происходит отток хлорид-ионов и деполяризация нейрона за счет притока ионов натрия и кальция [28, 29].

Выявление причины НП может определить прогноз и стратегию лечения, поэтому установление этиологии является чрезвычайно важным, в том числе и для анализа вероятности развития эпилепсии у ребенка в последующем. Нами было выполнено ретроспективное исследование для выявления структуры этиологии НП у 47 недоношенных новорожденных с диагностированными (клинически и электроэнцефалографически) неонатальными судорогами; срок гестации составил 28–36 недель при рождении. Результаты исследования показали, что в 31,9% случаев (15/47) основной причиной развития НП было гипоксически-ишемическое повреждение ЦНС; в 21,3% (10/47) – внутрижелудочковое кровоизлияние III и IV степени; внутриутробная инфекция с поражением ЦНС в виде менингита и менингоэнцефалита – 23,4% случаев (11/47); в 14,9% (7/47) – метаболические нарушения; в 8,5% случаев (4/47) – врожденные пороки развития ЦНС. Полученные результаты сопоставимы с международными данными по этиологическим причинам неонатальных приступов.

Диагностика неонатальных приступов должна включать тщательный сбор анамнеза (в том числе анализ перинатального периода), неврологический осмотр, лабораторное исследование крови с обязательным

определением содержания глюкозы и электролитов, диагностикой TORCH-инфекции, исследование цереброспинальной жидкости, проведение нейровизуализации (нейросонографии, компьютерной томографии и/или магнитно-резонансной томографии), выполнение электроэнцефалографии, а при необходимости проведение генетического исследования.

Актуальные схемы лечения неонатальных судорог направлены на снижение гипервозбудимости головного мозга за счет применения противосудорожных препаратов с использованием фенobarбитала в качестве препарата первой линии. Порядка 50% приступов не купируются введением противосудорожных препаратов, а их использование может усугубить течение приступов и неврологический дефицит в более позднем возрасте, особенно для недоношенных [31]. Недоношенные новорожденные также более склонны к развитию тяжелых осложнений и менее чувствительны к лечению обычными противосудорожными препаратами из-за возрастных фармакокинетических и фармакодинамических особенностей [32]. Специфических схем лечения для недоношенных новорожденных пока не существует, что приводит к определенным трудностям в курации таких пациентов [33]. На сегодняшний день рекомендаций по ведению судорог у недоношенных новорожденных немного, и они не отличаются от таковых у доношенных новорожденных. Своевременность в определении этиологического фактора неонатальных приступов выступает решающим моментом в эффективности лечения и исходе.

Этиотропное лечение подразумевает устранение причины (если это возможно), которая привела к возникновению судорог [34]. Основными направлениями лечения являются: коррекция метаболических процессов (гипогликемии, гипокальциемии, гипомagneмией, нарушений метаболизма пиридоксина, метаболического ацидоза); удаление токсинов с помощью диализа, заменного переливания крови или плазмафереза; антибактериальная терапия (по показаниям).

Патогенетическое лечение актуально до выполнения и получения результатов всех вышеперечисленных исследований и состоит из назначения лекарственных препаратов, подавляющих судорожную активность ЦНС [34]. Используется седуксен (сибазон, диазепам, реланиум) – 0,5% раствор 0,2–0,3 мг/кг (0,04–0,06 мл/кг) внутривенно, при внутримышечном введении 0,5–1,0 мг/кг (0,08–0,1 мл/кг); фенobarбитал – перорально 10–25 мг/кг/сутки в 3 приема и далее по 4–5 мг/кг/сутки в 2–4 приема. При резистентных к обычной терапии судорогах у детей первого дня жизни можно использовать внутримышечно или внутривенно 50–100 (300) мг витамина B₆. Если имеются пиридоксинзависимые судороги, то эффект наступает через несколько минут.

В случае некупируемого судорожного синдрома – перевод ребенка на ИВЛ и назначение миорелаксантов (ардуан 0,1 мг/кг).

НП у недоношенных новорожденных приводят к повышенному риску развития ряда заболеваний, таких как детский церебральный паралич, эпилепсия, психоречевые нарушения, микроцефалия, нарушение зрения и слуха. Смертность у недоношенных детей выше (32–35%), чем у доношенных новорожденных с судорогами (5,4–15%) [25, 34]. Факторы риска смертности включают массу тела при рождении

ниже 1000 г, срок при рождении менее 28 недель и серьезные аномальные фоновые паттерны ЭЭГ (изоэлектрическая или низковольтная инвариантная активность, «вспышка-угнетение» или постоянная прерывистая активность), а также длительная продолжительность приступов, а именно эпилептический статус [35]. Детский церебральный паралич как исход у пациентов, страдающих неонатальными приступами, встречается чаще у недоношенных новорожденных, чем у доношенных, особенно когда недоношенность связана с перивентрикулярной лейкомаляцией, тяжелым внутрижелудочковым кровоотечением, системным заболеванием или инфекциями [8, 9, 25, 26]. Когнитивные нарушения в виде умственной отсталости и задержки развития развиваются у 64% недоношенных детей с судорогами по отношению к 29% у детей без судорог. Наблюдается высокий уровень тяжелых когнитивных нарушений – 61% случаев, с более низким уровнем умеренных – 22% случаев, и легких когнитивных нарушений – 17% случаев. Нарушение зрения и слуха встречается в 43% и 11% соответственно у недоношенных новорожденных с неонатальными приступами при 14% и 4% у недоношенных новорожденных без судорог соответственно [36]. Благоприятный исход неонатальных судорог без неврологического дефицита и формирования эпилепсии в дальнейшем наблюдается в 12–25% случаев [35].

Развитие НП не означает начала эпилепсии, скорее, они выступают как фактор риска ее развития, наряду с другими проявлениями повреждения головного мозга. Так, по данным Y. Tu et al. (2019), опубликованным в журнале *Epilepsia* [37], среди недоношенных новорожденных со сроком гестации 32 недели и менее частота возникновения НП составила 33%, а вот эпилепсия с дебютом в возрасте от 5 до 33 месяцев после рождения развилась только в 2,8% случаев. Авторы отмечают, что более высокий риск развития эпилепсии (21,6%) отмечен у тех недоношенных новорожденных, которые имели значительное неонатальное повреждение головного мозга (кистозную перивентрикулярную лейкомаляцию и ВЖК III–IV степени), по отношению к 1% эпилепсии среди недоношенных новорожденных без ПВЛ и ВЖК III–IV степени. Частота эпилепсии через 1 год, 5 и 10 лет наблюдения была выше у пациентов с отягощенным анамнезом по НП, а фармакорезистентность наблюдалась в 42% случаев у недоношенных детей в случае развития эпилепсии. По данным A. Andreolli (2019), возраст начала эпилепсии среди тех, у кого в анамнезе были НП, составлял 10,5 месяца и 61,8 месяца – среди детей без НП в анамнезе [38]. Результаты систематического обзора, проведенного в 2019 году и опубликованного в журнале *Epilepsia*, включавшего 11 статей с суммарным количеством участников более 4,5 млн человек, показали, что риск эпилепсии в 2,16 раза выше среди детей, рожденных до 37-й недели гестации, чем в группе доношенных новорожденных (≥ 37 недель) [39].

■ ВЫВОДЫ

1. Неонатальные приступы у недоношенных детей представляют собой полиэтиологическую группу церебральных нарушений с преимущественно симптоматической причиной их развития.

2. Неонатальные приступы полиморфны по клиническим и электроэнцефалографическим проявлениям, что создает широкие границы для их определения и затрудняет верификацию, при этом клинический характер приступов имеет значение в выборе направления диагностического поиска этиологии нарушений.
3. Высокая частота субклинических приступов, высокая вероятность неэффективности первого противосудорожного препарата, а также высокий риск неблагоприятного исхода у недоношенных новорожденных подтверждают необходимость в своевременной диагностике и разработке эффективных схем лечения неонатальных приступов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pellegrin S., Munoz F.M., Padula M. (2019) Neonatal seizures: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*, 37 (52), pp. 7596–7609.
2. Galanopoulou A.S. (2015) Seizures and syndromes of onset in the two first years of life. *Epilepsy Behavior*, vol. 51, pp. 240–241.
3. Panayiotopoulos C.P. (2005) *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*. Oxfordshire (UK): Bladon Medical Publishing. ISBN-10: 1-904218-34-2.
4. Lanska M.J., Lanska D.J., Baumann R.J., Kryscio R.J. A (1995) population-based study of neonatal seizures in Fayette County. *Kentucky Neurol*, 45, pp. 724–732.
5. Ronen G.M., Penney S., Andrews W. (1999) The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population-based study. *J Pediatr*, 134, pp. 71–75.
6. Shah D.K., Zempel J., Barton T., Lukas K., Inder T.E. (2010) Electrographic seizures in preterm infants during the first week of life are associated with cerebral injury. *Pediatr Res*, 67, pp. 102–106.
7. Weeke L.C., van Ooijen I.M., Groenendaal F., van Huffelen A.C., van Haastert I.C., van Stam C. (2017) Rhythmic EEG patterns in extremely preterm infants: classification and association with brain injury and outcome. *Clin Neurophysiol*, 128, pp. 2428–2435.
8. Zhauniaronak I., Shalkevich L., Lun A. (2020) Sovremennyye predstavleniya o mekhanizмах formirovaniya periventrikulyarnoy leykomalyatsii u nedonoshennykh novorozhdennykh. *Reproduktivnoe zdorove. Vostochnaia Evropa*, vol. 10, no 3, pp. 350–357.
9. Zhevneronok I., Shalkevich L., Lun A. (2019) Vnutrizheludochkovye krovoizlianiia u nedonoshennykh novorozhdennykh [Intraventricular hemorrhage in premature infants]. *Reproduktivnoe zdorove. Vostochnaia Evropa*, vol. 9, no 6, pp. 729–737.
10. Mukhin K. (2017) Opredeleniye i klassifikatsiya epilepsii. Proyekt klassifikatsii epilepticheskikh pristupov 2016 goda. *Russkiy zhurnal detskoj neurologii*, vol. 12, no 1, pp. 8–20.
11. Arzimanoglou A., Guerrini R., Aicardi J. (2004) *Aicardi's epilepsy in children*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 188–209.
12. Mizrahi E. (2008) *Neonatal seizures. Pediatric Epilepsy diagnosis and therapy*, 3rd ed. New York: Demos, pp. 229–240.
13. Pressler R. (2021) The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. *Epilepsia*, vol. 1, pp. 1–14.
14. Pisani F., Prezioso G., Spagnoli C. (2020) Neonatal seizures in preterm infants: A systematic review of mortality risk and neurological outcomes from studies in the 2000's. *Seizure*, vol. 75, pp. 7–17.
15. Davis A.S., Hintz S.R., Van Meurs K.P. (2010) Seizures in extremely low birth infants are associated with adverse outcomes. *J Pediatr*, vol. 157, no 5, pp. 720–725.
16. Uria-Avellanal C., Marlow N., Rennie J.M. (2013) Outcome following neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med.*, vol. 18, no 4, pp. 224–232.
17. Volpe J.J. (1989) Neonatal seizures: Current concepts and revised classification. *Pediatrics*, vol. 84, no 3, pp. 422–428.
18. Mizrahi E.M. (2002) *Symptomatic neonatal seizures. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. London: John Libbey & Co Ltd., pp. 15–31.
19. Plouin P., Kaminska A. (2013) Neonatal seizures. *Handb Clin Neurol*, vol. 111, pp. 467–76.
20. Malone A., Ryan C.A., Fitzgerald A. (2009) Interobserver agreement in neonatal seizure identification. *Epilepsia*, vol. 50, pp. 2097–2101.
21. Pressler R. (2018) Neonatal seizures: Closing the knowledge and treatment gap. *Epigraph*, vol. 20, Issue 2.
22. Pisani F., Spagnoli C. (2019) Outcome in preterm infants with seizures. *Handb Clin Neurol*, vol. 162, pp. 401–414.
23. Talkad S., Raghuveer M.D., Rosey E. (2020) Seizures in Pre-term Infants Less than 29 Weeks: Incidence, Etiology, and Response to Treatment. *Kansas Journal of Medicine*, vol. 3, pp. 134–142.
24. Vasudevan C., Levene M. (2013) Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med.*, vol. 18, no 4, pp. 185–191.
25. Glass H.C. (2014) Neonatal seizures: advances in mechanisms and management. *Clin Perinatol*, 41 (1), pp. 177–90.
26. Glass H.C., Costantino A.T., Stayer S.A. (2015) Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg.*, vol. 120, pp. 1337–1351.
27. Jensen F.E. (2009) Neonatal seizures: an update on mechanisms and management. *Clin Perinatol*. 36 (4), pp. 881–900.

28. Dzhalal V.I., Talos D.M., Sdrulla D.A., Brumback A.C., Mathews G.C., Benke T.A., Delpire E., Jensen F.E., Staley K.J. (2005) NKCC1 transporter facilitates seizures in the developing brain. *Nat Med.*, 11 (11), pp. 1205–13.
29. Galanopoulou A.S. (2007) Developmental patterns in the regulation of chloride homeostasis and GABA(A) receptor signaling by seizures. *Epilepsia*, 48, Suppl 5, pp. 14–18.
30. Rennie J.M., de Vries L.S., Blennow M. (2019) Characterisation of neonatal seizures and their treatment using continuous EEG monitoring: A multicentre experience. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal Ed.*, vol. 104, pp. 493–501.
31. Menendez M.A., Smith J., Engel T. (2020) Neonatal Seizures and Purinergic Signalling. *Int J Mol Sci.*, vol. 21.
32. Donovan M.D., Griffin B.T., Kharoshankaya L. (2016) Pharmacotherapy for neonatal seizures: current knowledge and future perspectives. *Drugs*, vol. 76, no 6, pp. 647–661.
33. Pisani F., Spagnoli C. (2018) Acute symptomatic neonatal seizures in preterm neonates: etiologies and treatments. *Semin Fetal Neonatal Med.*, vol. 23, no 3, pp. 191–196.
34. Shalkevich L. (2020) Neonatal'nyye sudorogi [Neonatal seizures] *Sovremennyye perinatal'nyye meditsinskiye tekhnologii v reshenii problem demograficheskoy bezopasnosti. Sbornik nauchnykh trudov*, vol. 13, pp. 412–418.
35. Spagnoli C., Falsaperla R., Deolmi M., Corsello G., Pisani F. (2018) Symptomatic seizures in preterm newborns: a review on clinical features and prognosis. *Ital J Pediatr.*, vol. 44, no 1, p. 115.
36. Boylan G.B., Pressler R.M., Rennie J.M. (1999) Outcome of electroclinical, electrographic, and clinical seizures in the newborn infant. *Dev Med Child Neurol.*, vol. 41, pp. 819–825.
37. Tu Y.F., Wang S.T., Shih H.I., Wu P.M., Yu W.H., Huang C.C. (2019) Epilepsy occurrence after neonatal morbidities in very preterm infants. *Epilepsia*, vol. 60, no 10, pp. 2086–2094.
38. Andreolli A., Turco E.C., Pedrazzi G., Beghi E., Pisani F. (2019) Incidence of Epilepsy after Neonatal Seizures: A Population-Based Study. *Neuroepidemiology*, vol. 52, no 3–4, pp. 144–151.
39. Li W., Peng A., Deng S., Lai W., Qiu X., Zhang L., Chen L. (2019) Do premature and postterm birth increase the risk of epilepsy? An updated meta-analysis. *Epilepsy Behav.*, vol. 97, pp. 83–91.

Подана/Submitted: 05.01.2021

Принята/Accepted: 20.09.2021

Контакты/Contacts: shalkevich_@tut.by