

# Огляди літератури

УДК: 616-009.24-053.35-079.5

## НЕОНАТАЛЬНІ СУДОМИ

О.М. Тичківська<sup>1</sup>, Ю.С. Коржинський<sup>1</sup>, О.В. Куксенко<sup>2</sup>, Л.О. Мов`як<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Кафедра педіатрії та неонатології ФПДО (зав. - проф. Ю.С. Коржинський)

<sup>2</sup> Львівська міська дитяча клінічна лікарня (головний лікар - Д.І. Квіт)

Неврологічне відділення (зав. - Г.Ф. Козубенко)

<sup>3</sup> Відділення функціональної діагностики (зав. - В.О. Шевчук)

### Реферат

Неонатальний період - це період найвищого ризику виникнення судом у житті людини. Судоми є однією із найважливіших та найчастіших ознак гострої неонатальної енцефалопатії, а також одним із найголовніших факторів ризику виникнення неврологічних розладів, та неонатальної смерті. У статті подано дані огляду наукової літератури присвяченої цій темі із найновішими поглядами на етіологію, класифікації, діагностику, лікування та прогноз неонатальних судом.

**Ключові слова:** неонатальні судоми, ЕЕГ, антиепілептична терапія

### Abstract

#### NEONATAL SEIZURES

О.М. TYCHKIVSKA<sup>1</sup>, Yu.S. KORZHYNSKY<sup>1</sup>,  
O.V. KUKSENKO<sup>2</sup>, L.O. MOVIYAK<sup>3</sup>

<sup>1</sup> The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

<sup>2</sup> Neurology Department of Lviv Children's Clinical Hospital

<sup>3</sup> Department of Functional Diagnostics of Lviv Children's Clinical Hospital

One of the periods with the highest risk for seizures is the first month of life. Seizures are the most common and important sign of acute neonatal encephalopathy, and they are a major risk factor for death or subsequent neurological disability. This article presents a review of the literature on neonatal seizures, presenting the current view on the aetiology, classification, diagnosis, treatment, and prognosis.

**Key words:** neonatal seizures, EEG, antiepileptic therapy

### Вступ

Неонатальні судоми можуть бути першим, а іноді єдиним, клінічним виявом ураження центральної нервової системи (ЦНС) у новонароджених. Хоча вивчення проблеми неонатальних судом є актуальним протягом багатьох років і суперечки щодо питання класифікації та характеристики неонатальних судом вирішені, то питання діагнозу, патофізіології, етіології, лікування та прогнозу залишаються до кінця не дослідженими.

Залежно від методів вивчення та популяцій, що досліджувалися, частота судомного синдрому є у межах від 1.5 до 5.5 на 1000 ново-

народжених. Більша кількість судомних нападів трапляється на першому тижні життя дитини. Припускають, що судоми частіше трапляються у недоношених або новонароджених із малою масою тіла при народженні, порівняно із доношеними новонародженими [26].

Відповідно до термінології Міжнародної ліги проти епілепсії, більшість неонатальних судом слід віднести до гострих реактивних та симптоматичних, водночас як специфічні неонатальні епілептичні судоми трапляються рідко (табл. 1).

Неонатальні судоми класифікують за наступними критеріями: 1) відповідно до клінічної маніфестації, 2) за відповідністю між клінічним описом та електричною судомною активністю на електроенцефалограмі (ЕЕГ), 3) за патофізіологією судом та 4) типом епілептичного синдрому. У табл. 2 відображено сучасну клінічну класифікацію неонатальних судом, якою слід користуватися під час спостереження за немовлятами, що мають судоми у неонатальному періоді [22, 26].

Патофізіологічна класифікація неонатальних судом передбачає поділ судом на епілептичні та не епілептичні. Клінічно судоми епілептичного походження описують як фокальні клонічні, фокальні тонічні, у деяких випадках міоклонічні, та спазми (табл. 2). Ці судоми можуть бути розпізнані та охарактеризовані біля ліжка хворого. Під час такого нападу клініцист може спробувати припинити його утриманням ураженої кінцівки, але продовження ритмічних м'язових скорочень є свідченням їх епілептичного походження. Епілептичними слід вважати також судоми без клінічних ознак, але із зафіксованою ЕЕГ-активністю.

Судоми неепілептичного походження характеризуються відсутністю судомної активності на ЕЕГ, а найважливішою рисою є схожість їх клінічних характеристик із рефлекторною поведінкою. Їх виникнення може провокуватися сти-

Найбільш поширені причини неонатальних судом [26]

Гіпоксія-ішемія	Внутрішньочерепний крововилив
Інфекція, ЦНС	Інтравентрикулярний
Менінгіт	Інтрацеребральний
Енцефаліт	Субдуральний
Внутрішньоутробна	Субарахноїдальний
Метаболічні розлади	Інфаркт
Гіпоглікемія	Хромосомні аномалії
Гіпокальціємія	Вроджені вади мозку
Гіпомагnezіємія	Нейродегенеративні розлади
Аміноацидурія	Вроджені дефекти метаболізму
Органічна ацидурія	Доброякісні неонатальні конвульсії
Порушення в орнітиновому циклі	Доброякісні сімейні неонатальні конвульсії
Дефіцит біотинідази	Медикаментна інтоксикація
Дефіцит піридоксину	

\* - не включені в перелік судом "невизначеної етіології", що становлять 10% випадків, хоча окремі випадки в цій категорії належать до доброякісних судом

муляцією і не залежно від того або судомі спровоковані або спонтанні, вони можуть ліквідуватися утриманням дитини з прикладанням сили або зміною її положення під час судомного нападу. Інтенсивність нападу зростає при повторній стимуляції у часі або при нанесенні подразнення на інші ділянки тіла. До судом неепілептичного походження належать деякі види міоклонічних судом, генералізовані тонічні судомі та моторні автоматизми.

Пароксизмальні зміни з боку автономної нервової системи також вважають маніфестацією судом. Вони включають зміни частоти серцевих скорочень, дихання, артеріального тиску, а також зміни забарвлення шкірних покривів (гіперемія), саливацію і розширення зіниці. Будь-яке із цих явищ рідко є ізольованою епілептичною реакцією. Переважно вони доповнюють інші клінічні вияви судом.

**Класифікація за часовою залежністю між клінічними проявами судом та змінами на ЕЕГ**  
Електроклінічні судомі - коли клінічні вияви у часі накладаються або співпадають з електроенцефалографічними.

Клінічні судомі характеризуються лише клінічними виявами за відсутності змін на ЕЕГ.

Електроенцефалографічні судомі характеризуються лише змінами на ЕЕГ.

### Синдромальна класифікація

У світлі класифікації неонатальних судом Інтернаціональної ліги проти епілепсії (ІЛПЕ) використання синдромної класифікації неонатальних

судом є дещо обмеженим. Практично всі неонатальні судомі вважають симптоматичними, тобто наслідком дії певного етіологічного фактора, проте ІЛПЕ визначено чотири специфічні синдроми, що трапляються у неонатальному періоді: доброякісні неонатальні конвульсії, доброякісні сімейні неонатальні конвульсії, рання міоклонічна енцефалопатія та рання інфантильна епілептична енцефалопатія (синдром Отахара) [Commission, 1985; 32]. Перші два типи асоційовані з відносно добрим прогнозом, водночас, як у інших поганий прогноз і вони відносяться до категорії катастрофічних неонатальних епілептичних синдромів [16, 26].

### Діагностика

Першозавданням для клініцистів є детальне вивчення історії пре- та інтранатальних періодів, а також проведення повного фізикального обстеження новонародженого. Лабораторні обстеження слід спершу скерувати на виявлення двох небезпечних станів, які потребують негайного втручання - це гіпоглікемія та бактеріальний менінгіт (визначення рівня цукру крові та люмбальна пункція). Окрім цього, у крові слід визначити рівні кальцію, калію, натрію, фосфору, магнію. При підозрі на метаболічні розлади іншого генезу проводять відповідні тести. Серед інструментальних методів призначають ЕЕГ, нейросонографічне обстеження, часто при фокальних судамах - МРТ або КТ.

### Електроенцефалограма і неонатальні судомі

У діагностиці неонатальних судом вирішальними є клінічна картина та ЕЕГ, найважливіший

Таблиця 2

## Клінічна класифікація неонатальних судом

Вид судом	Характеристика
Фокальні клонічні	Повторні, ритмічні, групові скорочення м'язів кінцівок, обличчя або тулуба Можуть бути моно- або мультифокальними Можуть виникати синхронно або асинхронно в певних групах м'язів однієї половини тіла Не ліквідуються прикладанням сили Патофізіологічний механізм: епілептичні
Фокальні тонічні	Тривале напруження м'язів однієї кінцівки Тривале асиметричне напруження м'язів тулуба Тривала стійка девіація очних яблук Не можуть бути спровоковані стимуляцією або припинені прикладанням сили Патофізіологічний механізм: епілептичні
Генералізовані тонічні	Тривале напруження м'язів кінцівок, тулуба та шиї Можуть бути флексорними, екстензорними або змішаними Можуть викликатися або посилюватися стимуляцією Можуть ліквідуватися прикладанням сили або зміною положення Ймовірний патофізіологічний механізм виникнення: неепілептичний
Міоклонічні	Мимовільні, поодинокі, швидкі скорочення груп м'язів кінцівок, обличчя або тулуба Звичайно не повторюються або повторюються з повільною швидкістю Можуть бути генералізованими, фокальними або фрагментарними Можуть провокуватися стимуляцією Ймовірний патофізіологічний механізм виникнення: епілептичні або неепілептичні
Інфантильні спазми	Можуть бути флексорними, екстензорними або змішаними Можуть виникати одночасно в декількох поруч розташованих ділянках Не можуть провокуватися стимуляцією або ліквідуватись прикладанням сили Патофізіологічно: епілептичні
Моторні автоматизми* («слід помітні» судоми): - очні знаки	Мимовільні, постійно зміненої направленості очні рухи або ністагм (відмінний від тонічної девіації очей) Може провокуватися або посилюватися тактильною стимуляцією Ймовірна патофізіологія виникнення: неепілептичні
- орально-букально-лінгвальні рухи	Смоктяння, жування, протрузії (висування) язика Можуть провокуватися або посилюватися стимуляцією Ймовірна патофізіологія виникнення: не епілептичні
- прогресивні рухи	Веслувальні або плавальні рухи Педальні рухи нижніх кінцівок або рухи по типу їзди на велосипеді Можуть провокуватися або посилюватися стимуляцією Можуть ліквідуватися прикладанням сили або зміною положення
- комплексні мимовільні рухи	Раптове збудження з транзиторною наростаючою мимовільною активністю кінцівок Можуть провокуватися або посилюватися стимуляцією Ймовірна патофізіологія виникнення: неепілептичні

\* - як свідчать публікації останніх років, триває дискусія над питанням патофізіології моторних автоматизмів (кортикальний феномен або примітивні патерни, що походять із стовбурових клітин головного або спинного мозку) [29]

лабораторно-інструментальний метод для підтвердження діагнозу [26]. ЕЕГ є найбільш інформативною, якщо виконана якнайшвидше під час або одразу після першого нападу судом та перед початком медикаментної терапії [22]. В неонатальному періоді ЕЕГ має свої особливості.

### Фонова електроенцефалограма в міжприступний період

Ступінь порушення фонової активності в міжприступний період може нести інформацію про ступінь та тип дисфункції ЦНС пов'язаної із судомами. Природа фонової активності в міжприступний період визначає ризик виникнення судомного синдрому в новонароджених. У немов-

лят із нормальної фоновою активністю ймовірність випадкового виникнення судомного нападу є низькою в порівнянні із новонародженими із постійними дифузними фоновими порушеннями.

### Фокальні порушення в міжприступний період

Найбільш частим електроенцефалографічним фокальним порушенням в міжприступний період є гострохвильова активність. До фокальних гострих хвиль, які вважаються непатологічною знахідкою на ЕЕГ, належать гострі хвилі з фронтальних та темпоральних ділянок, що виникають спонтанно. Вони характеризуються низьким або середнім вольтажем і є присутніми в транзиторному або легкому сні [26, 21]. Стійкі фо-

кальні гострі хвилі високої амплітуди, що є присутніми в стані пробудження та сну і мають комплексну морфологію, можуть свідчити про фокальне ураження. Мультифокальні гострі хвилі можуть бути свідченням дифузної дисфункції [26, 12]. У немовлят міжприступні фокальні гострі хвилі і зубці не вважаються індикаторами епілетпогенезу на відміну від старших дітей та дорослих. Ця знахідка лише дозволяє зробити припущення про наявність вогнищевої дисфункції головного мозку на даному етапі розвитку немовляти.

### ***ЕЕГ-особливості приступного періоду***

Біоелектрична судомна активність в новонародженого є рідкісним явищем до 34-35 тижнів гестації. Після цього періоду біоелектрична судомна активність фіксується на ЕЕГ, та маніфестує мінливо. Частота, вольтаж, і морфологія судомних розрядів змінюється в часі одного судомного нападу, між судомними нападами в одного спостережуваного, або різниться між немовлятами. Мінімальна тривалість визначена як 10 с, хоча тривалість судомного розряду може змінюватися. Біоелектричні явища частіше є вогнищевими, вони походять із центральної або центротемпоральної, рідше із потиличної, фронтальної або серединної центральної ділянок. Судоми можуть виникати вогнищево і залишатися обмеженими ділянкою виникнення, або поширюватися на інші ділянки. Це поширення може проявлятися як поступове розширення вогнищевої ділянки раптовою зміною від маленького локалізованого фокуса до втягнення цілої півкулі (знахідка, що характеризує геміконвульсивні судоми). Поширення також може характеризуватися міграцією біоелектричних розрядів від однієї ділянки півкулі до іншої, від однієї півкулі до іншої [23, 26].

Деякі ЕЕГ-патерни в момент приступу судом є притаманні лише для неонатального періоду; в більшості випадків вони пов'язані із важкими енцефалопатіями та асоційованими з ними порушеннями фоновой ЕЕГ-активності. У новонароджених із синдромом пригнічення ЦНС можуть виникати судомні розряди для яких характерні низький вольтаж, тривалий перебіг та точно визначена локалізація [13, 26]. Вони можуть бути уні- або мультифокальними та демонстру-

вати незначні тенденції до поширення або модуляції. Переважно вони не супроводжуються клінічними проявами судом, виникають на фоні пригніченої та недиференційованої фоновой ЕЕГ-активності і мають несприятливий прогноз. Альфа судомна активність характеризується раптовою, але транзиторною появою ритмічної активності альфа частот (від 8 до 12 Гц), що типово виникає у темпоральній або центральній ділянці [14, 26, 30, 31]. Присутність альфа судомних розрядів часто є індикатором присутності важкої енцефалопатії і має поганий прогноз.

### ***Електроенцефалографічне-відеомоніторування***

Електроенцефалографічне-відеомоніторування (ЕЕГ-відео) - це потужний інструмент для діагностики та ведення неонатальних судом. Цей метод є помічним у питаннях характеристики та класифікації судом, а відповідно дані використовують у клінічних дослідженнях для уточнення протоколів лікування та визначення прогнозу [5, 7, 20, 22, 26].

### ***Амплітудно-інтегрована ЕЕГ***

Електроенцефалографічне моніторування судом в неонатальному віці ускладнюється різноманітністю ЕЕГ-даних, хоча по своїй суті амплітудно-інтегрована ЕЕГ (аЕЕГ) є простим інструментом для обстеження немовлят із енцефалопатією і зокрема для моніторування фоновой активності (особливо нормальної та екстримально абнормальної) та активності приступного періоду [24, 28]. Через можливість тривалого моніторування аЕЕГ є особливо корисною для оцінки змін фоновой активності протягом визначеного періоду часу та виявити напад судом. Однак слід відмітити, що певні фокальні, низько амплітудні, дуже короткі періоди судомних розрядів, видимих на ЕЕГ, можуть і не реєструватися на аЕЕГ. Тому рекомендують використання аЕЕГ як моніторувальний пристрій і здійснювати запис стандартної ЕЕГ, коли існує будь-який сумнів щодо зареєстрованих даних (реєстрація нормального вольтажу із інтермітуючими періодами низького вольтажу або підозра на епілептиформну активність) [28]. При цьому багатоканальна аЕЕГ у порівнянні із одноканальною більш точно реєструє судомну активність [4]. Реєстрація аЕЕГ та

оцінка неврологічного статусу у найближчий час після народження збільшує шанси виявити немовлят із високим ризиком та зменшує кількість помилок, що трапляються в тому випадку, коли діагностика базується лише на клінічному обстеженні [17].

### Лікування

Якщо встановлена специфічна причина судом, тоді на перше місце виходить етіотропна терапія. Цей підхід є необхідним в лікуванні, оскільки усуває першопричину хвороби, а також тому, що деякі судоми не можуть ефективно контролюватися антиепілептичними препаратами, наприклад судоми метаболічного генезу (табл. 3) [26].

### Прийняття рішення про початок антиепілептичної терапії

Оскільки антиепілептичні препарати застосовують для лікування судом епілептичного генезу, перше на що слід звернути увагу, це клінічна картина та ЕЕГ ознаки судом. Ведеться дискусія над питанням: або потрібно лікувати всі судоми епілептичного походження, адже деякі приступи є короткотривалі, нечасті та самолімітуються - виникають лише як реакція на гострий ЦНС-інсульт. У цих випадках невідкладна та хронічна антиепілептична терапія може і не використовуватись. Проте ті неонатальні судоми, які є довготривалими, виникають часто, і не лімітуються самостійно повинні невідкладно і старанно лікуватися антиепілептичними препаратами. Клінічні проблеми виникають при визначенні тактики лікування для новонароджених, у яких ознаки судомних нападів знаходяться між вище описаними крайніми варіантами. У клінічній практиці, майже в усіх випадках таких неона-

тальних епілептичних судом застосовують антиепілептичну терапію.

### Початкова антиепілептична терапія для гострих нападів судом

Найбільш правильною є стратегія застосування для невідкладної терапії судом того антиепілептичного препарату, який згодом може використовуватися і для підтримуючої терапії; найчастіше, це фенобарбітал. На другому місці за частотою використання є фенітоїн. При порівнянні ефективності невідкладного використання фенобарбіталу та фенітоїну з метою контролю судомного синдрому не помічено великої різниці між ними, при цьому жоден не доказав своєї абсолютної ефективності (табл. 4) [25].

Сучасний підхід до лікування передбачає невідкладне застосування антиепілептичної терапії до досягнення контролю над клінічними судомами. Спершу призначають один антиепілептичний препарат в максимально толерованій дозі або до досягнення високих сироваткових концентрацій, надалі призначають другий препарат; бензодіазепіни також призначаються по потребі. Якщо для моніторингу використовуються ЕЕГ, тоді дана стратегія є теж актуальною, хоча антиепілептичні препарати дозуються лише в межах високого терапевтичного діапазону. Оскільки в більшості випадків судомні електричні розряди є стійкими до подальшої антиепілептичної терапії, додаткові ліки не призначаються, щоб уникнути побічних ефектів [26].

Антиепілептичні альтернативні або ад'ювантні препарати другої лінії поділяються на дві категорії: ті, які використовуються для контролю над гострим нападом судом і ті, які призначають для контролю медикаментно рефрактерних су-

Таблиця 3

Етіотропна терапія неонатальних судом метаболічного генезу

Терапевтичний препарат*	Невідкладна терапія	Підтримуюча терапія
Глюкоза, 10% розчин	2 мл/кг в/в	До 8 мг/кг/хв в/в
Кальцій глюконат, 10% розчин (9,4 мг іонізованого Са/мл)	2 мл/кг в/в більше 10 хв (18 мг іонізованого Са/кг)	До 8 мг/кг/хв в/в** (75 мг іонізованого іонізованого Са/кг на добу)
Mg-сульфат, 50% розчин (50 мг іонізованого Магнію/мл)	0,25 мл/кг в/м	0,25 мл/кг в/м вводиться кожні 12 год до нормалізації рівня магнію в крові
Піридоксин	100 мг в/в	

\* - діагноз гіпокальціємії, гіпогліцинемії, гіпоматніємії може змінюватися між лабораторіями і залежить від гестаційного віку новонародженого (в недоношених новонароджених фізіологічні рівні електролітів є децю нижчими, ніж у доношених). Введення відповідних електролітних розчинів новонародженим вимагає строгого моніторингу системного гомеостазу, включаючи запис ЕКГ під час прийому кальцію.

\*\* - після досягнення нормокальціємії поступове зменшення дози попередить рикошет гіпокальціємії

Дозування антиепілептичних препаратів першої та другої лінії в лікуванні неонатальних судом [26]

Препарат	Доза насичення	Підтримуюча доза	Середнє терапевтичне коливання	Період напіввиведення
Фенобарбітал	20 мг/кг в/в (до 40 мг)	3-4 мг/кг, поділено на 2 або 3 дози	20-40 мкг/л	100 год після 5-7 дня
Фенітоїн	20 мг/кг в/в (більше 30-45 хв)	3-4 мг/кг, поділено на 2 або 4 дози	15-25 мкг/л	100 год (коливання, 40-200)
Діазепам	0,25 мг/кг в/в (болюсно)	Можна повторити 1 або 2 рази (з інтервалом 15 хв)		31-54 год
Лоразепам	0,5 мг/кг (ректально) 0,05 мг/кг (в/в) (більше 2-5 хв)	Можна повторити (через 15 хв)		31-54 год

домних нападів. Ліки, які вводять внутрішньовенно та першочергово, як альтернативу невідкладній терапії включають клоназепам [1, 26], лідокаїн [10, 26], мідазолам [27], та паральдегід [15]. До пероральних агентів, що застосовують для контролю над судомами належать карбамазепін, вальпроат, вігабатрін, ламотриджин [26]. Дослідження останніх років показують, що призначення новонародженим і дітям раннього віку препаратів вальпроєвої кислоти і фелбамату недоцільне, зважаючи на високий гепатотоксичний ризик та відсутність у новонароджених рецепторів до вальпроатів. Ефективність даної групи антиепілептичних препаратів важко оцінити, оскільки їх в часі лікування застосовують в комбінації із препаратами першого ряду.

Для хронічної терапії найчастіше використовують фенобарбітал або фенітоїн в дозі від 3 до 5 мг/кг на добу під контролем сироваткових концентрацій. Не існує точно визначених критеріїв для закінчення медикаментної антиепілептичної терапії. Різні дослідження вказують на період від 1 тж. до 12 міс. (при судамах епілептичного генезу і до 24 міс.) після останнього нападу судом [3] під контролем ЕЕГ.

Прогноз для немовлят, що перенесли неонатальні судоми, визначається перш за все першопричиною їх виникнення. Судоми у ранньому періоді життя спричиняють стійкі зміни поведінки та підвищують ризик розвитку епілепсії, проте механізми деяких дисфункцій спровокованими судомами залишаються до кінця незрозумілими [11, 26]. Досліджені наступні механізми пошкодження мозку судомами: пряме нейрональне ураження, негативний вплив на ріст

мозку, підвищення ризику епілептогенезу через пошкоджувальний вплив на розвиток гіппокампу, негативний вплив на здатність тварин навчатися, на їхню поведінку та на розвиток нормальних мозкових провідних шляхів.

У поняття наслідківкладають такі фактори, як виживання після судом, неврологічний дефіцит, відставання в розвитку, та постнеонатальна епілепсія. Ortibus і колеги (1996) доповіли, що 28% новонароджених, що перенесли судоми в неонатальному періоді, померли, 22% тих, що вижили, не мали неврологічних розладів у 17-місячному віці, у 14% виявили помірні відхилення, а у 36% - важкі неврологічні розлади.

Чимало проведених аналізів показали, що до факторів, які визначають прогноз, належать: причина судом, характер та тривалість судом, дані однієї або серії ЕЕГ, записаних в міжприступний період, дані ЕЕГ, записаної під час приступу судом, неврологічний статус в часі приступу, дані нейросканування, концепційний вік, вага при народженні. Саме наявність сукупності цих даних дозволяє найбільш правильно передбачити прогноз [26].

## Література

1. Andre M, Boutray MJ, Dubruc O et al. Clonazepam pharmacokinetics and therapeutic efficacy in neonatal seizures. Eur J Clin Pharmacol 1986;305:585.
2. Bittigau P., Siffringer M., Genz K., et al. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 15089.
3. Boer HR, Gal P. Neonatal seizures: A survey of current practice. Clin Pediatr 1982;21:453.
4. Bourez-Swart M.D., van Rooij L. et al. Detection of subclinical electroencephalographic seizure patterns with multichannel amplitude-integrated EEG in full-term neonates // Clin

- Neurophysiol. 2009 Nov;120(11):1916-22.
5. Boylan G.B., Rennie J. M., Presler R.M., et al. Phenobarbital, neonatal seizures, and video-EEG. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86; F165.
  6. Brunquell P.J., Glennon C. M., DiMario F.J. Jr, et al. Prediction of outcome based on clinical seizure type in newborn infants. *J Pediatr* 2002; 140: 707.
  7. Bye AM, Cunningham CA, Chee KY, et al. Outcome of neonates with electrographically identified seizures or at risk of seizures. *Pediatr Neurol* 1997;16;225.
  8. Clancy R.R., Legido A. Postneonatal epilepsy after EEG-confirmed neonatal seizures. *Epilepsia* 1991; 32; 69.
  9. Glass H.C., Glidden D. et al. Clinical neonatal seizures are independently associated with outcome in infants at risk for HI brain injury. *J Pediatr*. 2009; 155(3):318-23.
  10. Hellstrom-Westas L, Westgren U et al. Lidocaine for treatment of severe seizures in newborn infants. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:79.
  11. Holmes GL. Effects of early seizures on later behavior and epileptogenicity *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004; 10:101.
  12. Hrachovy RA, Mizrahi EM, Kellaway P. Electroencephalography of the newborn. In: Daly D, Pedley TA, eds. *Current practice of clinical EEG*, 2nd ed. New York: Raven Press, 1990:201.
  13. Kellaway P, Hrachovy RA. Status epilepticus in newborns: A perspective on neonatal seizures. In: Delgado-Escueta AV, Wasterlain CG, Triman DM, et al., eds. *Advances in neurology*, Vol. 34 Status epilepticus. Cew York: Raven Press, 1983;93.
  14. Knauss TA, Carlson CB. Neonatal paroxysmal monorhythmic alpha activity. *Arch Neurol* 1978; 35:104.
  15. Koren G, Warwick B, Rajchgot R et al. Intravenous paraldehyde for seizure control in newborn infants. *Neurology* 1986;36:108.
  16. La Joie J, Moshe SL. Neonatal seizures and neonatal epilepsy. In: Devinsky O, eds. *Epilepsy and developmental disabilities*. Woburn, Mass: Butterworth-Heinemann, 1999.
  17. Lina F. Shalak, MD, Abbot R. Laptook, MD, Sithembiso C. Velaphi, MB, Jeffrey M. Perlman, MB Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy // *Pediatrics*, 2003;111: 351-357.
  18. McBride M.C., Laroia N., Guillet R. Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopmental outcome. *Neurology* 2000;55;506.
  19. Miller S.P., Weiss J., Barnwell A., et al. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. *Neurology* 2002; 58: 542.
  20. Mizrahi EM. Neonatal seizures. In: Shinnar S, Amir N, Branski D, eds. *Pediatric and adolescent medicine: Childhood seizures*. Basel, Switzerland: S Karger, 1995:18.
  21. Mizrahi EM, Hrachovy RA, Kellaway P. *Atlas of neonatal electroencephalography*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2003:274.
  22. Mizrahi E.M., Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology* 1987; 37; 1837.
  23. Mizrahi EM, Kellaway P. *Diagnosis and management of neonatal seizures*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:181.
  24. Niran al Naqeeb, MRCP, A. David Edwards, FRCP, Frances M. Cowan, PhD, and Denis Azzopardi, FRCP assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography // *Pediatrics* 1999;103:1263-1271.
  25. Painter M.J., Scher M.S., Paneth N.S, et al. Randomized trial of phenobarbital v. phenytoin treatment of neonatal seizures. *Pediatr Res* 1994; 35; 384.
  26. *Pediatrics neurology: principles and practice* / ed. by Kenneth F. Swaiman, Stephen Ashwal, Donna M. Ferriero. - 4th ed., 2006;1:257 - 277.
  27. Sheth RD, Buckley DJ et al. Midazolam in the treatment of refractory neonatal seizures. *Clin Neuropharmacol* 1996;19:165.
  28. Toet M.C., Wil van der Meij et al. Comparison between simultaneously recorded amplitude-integrated electroencephalogram (Cerebral Function Monitor) and standard electroencephalogram in neonates // *Pediatrics* 2002;109:772-779.
  29. Vecchi M, Suppiej A, Mastrangelo M, Boniver C. Focal motor seizure with automatisms in a newborn. *Epileptic Disord*. 2007 Jun;9(2):149-52.
  30. Watanabe D, Hara K, Miyazaki, S, et al. Electroclinical studies of seizures in the newborn. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1977;31:383.
  31. Willis J, Gould JB. Periodic alpha seizures with apnea in a newborn. *Dev Med Child Neurol* 1980;22:214.
  32. Wolfe P. International classification of the epilepsies: In: Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:773.