

УДК 616-053.32-072.7:612.82

Д.М. Костюкова^{1,2}, Є.Є. Шунько², А.Г. Бабінцева³, О.О. Бєлова² Клінічні особливості пароксизмальних станів у передчасно народжених дітей

¹Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» МОЗ України, м. Київ²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна³ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 2(82): 47-55; doi 10.15574/PP.2020.81.47

For citation: Kostyukova DM, Shunko YeYe, Babintseva AG, Bielova OO. (2020). The clinical features of paroxysmal conditions in preterm infants. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(82): 47-55. doi 10.15574/PP.2020.82.47

Передчасно народжені діти мають значно вищий ризик розвитку несприятливих подій упродовж першого року життя, до яких відносяться пароксизмальні стани. Пароксизмальні стани можуть бути видимими проявами основного епілептичного або неепілептичного неврологічного захворювання. Неонатальні судоми є найбільш поширеними невідкладними пароксизмальними станами в дітей, які перебувають у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених. Пароксизмальні стани неепілептичного генезу часто помилково діагностуються і лікуються як епілептичні.

Мета — визначити клінічні особливості пароксизмальних станів у передчасно народжених дітей різного гестаційного віку (ГВ).

Матеріали та методи. Проведено одноцентрове проспективне дослідження, в якому вивчено особливості пароксизмальних станів 105 передчасно народжених дітей: 32 дітей ГВ 24–28 тижнів (I група), 52 дітей ГВ 29–32 тижнів (II група), 21 дитина ГВ 33–36 (6/7) тижнів (III група). Дітям проведено комплексний нейромоніторинг, включаючи полісомнографічне обстеження.

Результати. Результати дослідження показали зменшення частоти діагностики пароксизмів епілептичного генезу (I група — 68,8%, II група — 57,7%, III група — 52,4%) та збільшення частоти пароксизмів неепілептичного генезу (відповідно 6,3%, 13,5% і 19,0%) у передчасно народжених дітей при збільшенні ГВ. Серед пароксизмів епілептичного генезу переважали електрографічні (I група — 31%, II група — 42%, III група — 43,6%), клонічні (відповідно 24,1%, 20% і 25%), секвенційні (відповідно 14%, 20% і 6,3%) і тонічні (відповідно 10,3%, 9% і 12,5%) судоми. Пароксизми неепілептичного генезу з порушенням свідомості представлені патологічним апное, які спостерігалися в дітей із синдромом респіраторних розладів (I група — 25%, II група — 17,3%), бронхолегеневої дисплазії (відповідно 53,1% і 11,5%), вродженої пневмонії (I група — 28,1%, II група — 23,1%, III група — 9,5%). Пароксизми неепілептичного генезу без порушення свідомості під час неспання представлені синдромом Сандіфера (I група — 6,3%, II група — 5,8%), клініко-полісомнографічними ознаками якого були апное (обструктивне, змішане), епізоди гіпнопеї з десатурацією та брадикардією під час рухових пароксизмів, які поєднані в часі з порушенням кислотності у стравоході під час pH-метрії. Пароксизми неепілептичного генезу під час сну представлені доброякісним міоклонусом немовлят (II група — 1,9%), синдромом обструктивного апное сну (II група — 1,9%, III група — 4,7%).

Висновки. Більшість передчасно народжених дітей з проявами перинатальної патології незалежно від ГВ становлять групу підвищеного ризику щодо формування пароксизмальних станів. Це зумовлює необхідність проведення поглибленого нейромоніторингу в передчасно народжених дітей, включаючи полісомнографічне обстеження. Комплексний нейромоніторинг дає змогу своєчасно діагностувати пароксизмальні стани, провести диференційну діагностику різних типів пароксизмів, визначити критерії виписки додому та надати рекомендації респіраторного моніторингу при подальшому катамнестичному спостереженні.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Обстеження дітей проведено після отримання письмової згоди батьків із дотриманням основних етичних принципів наукових медичних досліджень та схвалення програми дослідження Комісією з питань біомедичної етики НМАПО імені П.Л. Шупика.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: передчасно народжені діти, пароксизмальні стани епілептичного генезу, пароксизмальні стани неепілептичного генезу, апное, синдром Сандіфера, доброякісний міоклонус немовлят, синдром обструктивного апное сну.

The clinical features of paroxysmal conditions in preterm infants

D.M. Kostyukova^{1,2}, Ye.Ye. Shunko², A.G. Babintseva³, O.O. Bielova²¹National Children's Specialized Hospital «OKhMATDYT» the Ministry of health Ukraine, Kyiv²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine³HSEI of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

Preterm infants are at a much higher risk of developing unexpectedly events during the first year of life, such as paroxysmal conditions. Paroxysmal conditions may be visible manifestations of major epileptic or non-epileptic neurological disease. Neonatal seizures are the most common emergency paroxysmal condition in children at neonatal intensive care units. Non-epileptic paroxysmal events are often misdiagnosed and treated as epilepsy.

Purpose — to determine clinical features of paroxysmal conditions in preterm infants of different gestational age (GA).

Materials and methods. A single-center prospective study included the study of clinical features paroxysmal conditions of 105 preterm infants. The study group I consisted of 32 children a GA of 24–28 weeks, group II — 52 children GA 29–32 weeks, group III — 21 children GA 33–36 6/7 weeks. The children underwent comprehensive neuromonitoring, including a polysomnographic study.

Results. The results of the study showed a decrease in the frequency of diagnosis of epileptic paroxysmal events (in group I — 68.8%, in group II — 57.7%, in group III — 52.4%) and an increase in the frequency of non-epileptic paroxysms (6.3%, 13.5% and 19.0% respectively) in preterm infants with increasing gestational age. Among the epileptic paroxysmal conditions prevailed electrographic seizures (group I — 31%, group II — 42%, group III — 43.6%), clonic convulsions (24.1%, 20%, and 25%, respectively) sequential (14%, 20%, 6.3% respectively) and tonic (10.3%, 9% and 12.5% respectively) convulsions. Non-epileptic paroxysmal conditions with impaired alertness level of consciousness were presented by pathological apnea at children with respiratory disorders syndrome (group I — 25%, group II — 17.3%), bronchopulmonary dysplasia (53.1% and 11.5%, respectively) pneumonia (group I — 28.1%, group II — 23.1%, group III — 9.5%). Non-epileptic paroxysmal conditions without disturbance of consciousness during wakefulness were represented by Sandifer's syndrome (I group — 6.3%, II group — 5.8%), clinical and polysomnographic signs of which were apnea (obstructive, mixed), episodes of hypopnea with desaturation and bradycardia during motor paroxysms that are combined in time with acidity disorders in the esophagus during pH measurement. Non-epileptic paroxysmal conditions during sleep were represented by benign infant myoclonus (group II — 1.9%), obstructive sleep apnea syndrome (group II — 1.9%, group III — 4.7%).

Conclusions. Most preterm infants with perinatal pathologies, regardless of gestational age, are at increased risk for paroxysmal conditions. This necessitates in-depth neuromonitoring of premature infants, including polysomnographic study. Complex neuromonitoring provides an opportunity to diagnose paroxysmal conditions in a timely manner, to perform differential diagnostics of various types of paroxysms, to define criteria for discharge at home and to provide recommendations for respiratory monitoring in the follow-up.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The children were examined after obtaining the written consent from the parents, in compliance with the basic ethical principles of scientific medical research and approval of the research program by the Commission on Biomedical Ethics of the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education.

The authors declares that there is no conflict of interest.

Key words: preterm infants, epileptic paroxysmal conditions, non-epileptic paroxysmal conditions, apnea, Sandifer's syndrome, benign myoclonus of infants, obstructive sleep apnea syndrome.

Клинические особенности пароксизмальных состояний у преждевременно рожденных детей

Д.Н. Костюкова^{1,2}, Е.Е. Шунько², А.Г. Бабинцева³, Е.А. Белова²

¹Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ» МЗ Украины, г. Киев

²Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

³ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы

Преждевременно рожденные дети имеют значительно больший риск развития неблагоприятных событий в течение первого года жизни, к которым относятся пароксизмальные состояния. Пароксизмальные состояния могут быть видимыми проявлениями основного эпилептического или неэпилептического неврологического заболевания. Неонатальные судороги являются наиболее распространенными неотложными пароксизмальными состояниями у детей, находящихся в отделениях интенсивной терапии новорожденных. Пароксизмальные состояния неэпилептического генеза часто ошибочно диагностируются и лечатся как эпилептические.

Цель — определить клинические особенности пароксизмальных состояний у преждевременно рожденных детей разного гестационного возраста (ГВ).

Материалы и методы. Проведено одноцентровое проспективное исследование, в котором изучены особенности пароксизмальных состояний 105 недоношенных детей: 32 детей ГВ 24–28 недель (I группа), 52 детей ГВ 29–32 недели (II группа), 21 ребенка ГВ 33–36 (6/7) недель (III группа). Детям проведен комплексный нейромониторинг, включая полисомнографическое обследование.

Результаты. Результаты исследования показали уменьшение частоты диагностики пароксизмов эпилептического генеза (I группа — 68,8%, II группа — 57,7%, III группа — 52,4%) и увеличение частоты пароксизмов неэпилептического генеза (соответственно 6,3%, 13,5% и 19,0%) у преждевременно рожденных детей при увеличении гестационного возраста. Среди пароксизмов эпилептического генеза преобладали электрографические (I группа — 31%, II группа — 42%, III группа — 43,6%), клонические (соответственно 24,1%, 20% и 25%), секвенционные (соответственно 14%, 20% и 6,3%) и тонические (соответственно 10,3%, 9% и 12,5%) судороги. Пароксизмы неэпилептического генеза с нарушением сознания представлены патологическим апноэ, которые наблюдались у детей с синдромом респираторных расстройств (I группа — 25%, II группа — 17,3%), бронхолегочной дисплазией (соответственно 53,1% и 11,5%), врожденной пневмонии (I группа — 28,1%, II группа — 23,1%, III группа — 9,5%). Пароксизмы неэпилептического генеза без нарушения сознания во время бодрствования представлены синдромом Сандифера (I группа — 6,3%, II группа — 5,8%), клинко-полисомнографическими признаками которого были апноэ (обструктивное, смешанное), эпизоды гипопноэ с десатурацией и брадикардией при двигательных пароксизмах, которые происходят одновременно с нарушением кислотности в пищеводе при pH-метрии. Пароксизмы неэпилептического генеза во время сна представлены доброкачественным миклонусом младенцев (II группа — 1,9%), синдромом обструктивного апноэ сна (II группа — 1,9%, III группа — 4,7%).

Выводы. Большинство преждевременно рожденных детей с проявлениями перинатальной патологии независимо от ГВ составляют группу повышенного риска по формированию пароксизмальных состояний. Это предопределяет необходимость проведения углубленного нейромониторинга у преждевременно рожденных детей, включая полисомнографическое обследование. Комплексный нейромониторинг позволяет своевременно диагностировать пароксизмальные состояния, проводить дифференциальную диагностику различных типов пароксизмов, определить критерии выписки домой и дать рекомендации респираторного мониторинга при дальнейшем катамнестическом наблюдении.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Обследование детей проведено после получения письменного согласия родителей с соблюдением основных этических принципов научных медицинских исследований и одобрения программы исследования Комиссией по вопросам биомедицинской этики НМАПО имени П.Л. Шупика.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: преждевременно рожденные дети, пароксизмальные состояния эпилептического генеза, пароксизмальные состояния неэпилептического генеза, апноэ, синдром Сандифера, доброкачественный миклонус младенцев, синдром обструктивного апноэ сна.

Вступ

Досягнення сучасної перинатальної та неонатальної допомоги поліпшили виживання передчасно народжених дітей у світі та в Україні [3, 9, 10]. Передчасно народжені діти мають високий ризик формування соматичної та неврологічної патології, що може призвести до суттєвого погіршення якості соціального життя дитини та родини в цілому [8]. Така когорта новонароджених має значно вищий ризик розвитку несприятливих подій упродовж першого року життя [6, 12], до яких відносяться пароксизмальні стани.

Серед пароксизмальних станів епілепсія зустрічається приблизно в 50–200 випадків на 100 000 дітей у віці до 1 року, тоді як неепілептичні пароксизми в дітей цієї когорти можуть становити 60–70% [5, 17]. За даними J. Aicardi et al. (2009), пароксизмальні стани визначаються як раптові, короткочасні події зі зміною свідомості, поведінки, мимовільними рухами, змінами м'язового тону, дихального патерну та/або кольору шкіри, що чергуються з періодами, протягом яких симптоми не виникають [11]. Ці повторювальні рухи з раптовим початком і

закінченням, які тривають секунди або хвилини, можуть виникати в будь-якому віці і, що найголовніше, можуть бути неправильно інтерпретовані як епілепсія, не потребуючи лікування [35].

Відповідно до рекомендацій Міжнародної протиепілептичної ліги, існує ряд станів, пов'язаних із періодичними пароксизмальними подіями, які можуть імітувати епілепсію та неправильно діагностуватись як епілепсія. Важливо, що ці розлади розглядаються при оцінці пароксизмальних подій, оскільки частота помилкових діагнозів при епілепсії у світі висока. Є деякі умови, за яких епілептичні та неепілептичні події можуть співіснувати [25]. Ці клінічні події не слід недооцінювати, оскільки, навіть якщо вони визнаються фізіологічними та віковими, вони можуть бути видимими проявами основного епілептичного або неепілептичного неврологічного захворювання [31].

Пароксизмальні стани — це загальне поняття, що включає в себе судомні та безсудомні пароксизми епілептичного й неепілептичного генезу. Неонатальні судомні є найбільш поширеними невідкладними пароксизмальними станами в дітей, які перебувають у відділеннях

інтенсивної терапії та виходжування передчасно народжених дітей [24]. Відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу «Епілепсії у дітей», до пароксизмів неепілептичного генезу в дітей раннього віку належать доброякісний міоклонус сну немовлят, пролонговані експіраторні апное, гастроєзофагеальний рефлюкс (ГЕР), гіперексплексія та ін. [4].

Апное передчасно народжених дітей є поширеним патологічним станом, що виникає внаслідок незрілості стовбура мозку та периферичних хеморецепторів у дітей цієї когорти [18, 22]. Захворюваність на апное в передчасно народжених дітей обернено пропорційна гестаційному віку (ГВ). Так, найбільша частота апное спостерігається в дітей з ГВ до 28 тижнів, підвищений ризик відмічається в дітей з ГВ до 34 тижнів, який зменшується при досягненні постконцептуального віку 37 тижнів, а припинення апное реєструється в дітей віком від 43 тижнів [13, 20, 22].

Визначення особливостей клінічних проявів пароксизмальних станів у передчасно народжених дітей різних гестаційних груп дасть змогу удосконалити систему своєчасної діагностики, розширеного моніторингу та своєчасного лікування пацієнтів цієї когорти.

Мета дослідження — визначити клінічні особливості пароксизмальних станів у передчасно народжених дітей різного ГВ.

Матеріали та методи дослідження

Проведено одноцентрове проспективне когортне дослідження, під час якого обстежено 105 передчасно народжених дітей. Новонароджені отримували лікування у відділенні інтенсивного виходжування глибоко недоношених дітей НДСЛ «ОХМАТДИТ» (м. Київ, Україна) протягом 2015–2019 рр.

Критерії включення: ГВ дітей від 24 тижнів до 36 (6/7) тижнів; маса тіла при народженні понад 500 г та до 2500 г; клінічні прояви пароксизмальних станів.

Пароксизмальні стани класифіковано на пароксизми епілептичного та неепілептичного генезу. Пароксизми епілептичного генезу в передчасно народжених дітей представлені неонатальними судомами, класифікованими відповідно до рекомендацій робочої групи з неонатальних судом Міжнародної протиепілептичної ліги (International League Against Epilepsy — ILAE) 2017 року [33]. Пароксизмальні стани неепілептичного генезу розділені на пароксизми, пов'язані з порушеннями свідо-

мості (затримки дихання, синкопи, апное, соматоформні розлади), пароксизми, що відбуваються під час сну (феномени, що пов'язані зі сном), та пароксизми без зміни свідомості або під час неспання (розлади задоволення, гіперексплексія, рухові розлади, стереотипії, синдром Сандіфера, пароксизмальні девіації очних яблук).

Критерії виключення: ГВ дітей при народженні до 24 тижнів та понад 36 (6/7) тижнів; маса тіла при народженні до 500 г та понад 2500 г.

Розподіл передчасно народжених дітей на групи дослідження проведено відповідно до ГВ при народженні. Першу (I) групу дослідження становили 32 дитини з ГВ 24–28 тижнів, другу (II) групу — 52 дитини з ГВ 29–32 тижні, третю (III) групу — 21 дитина з ГВ 33–36 (6/7) тижнів.

Під час дослідження дітям проведено комплексний нейромоніторинг, що включав клінічну оцінку та спостереження за дитиною з пароксизмальними станами, у тому числі нейровізуалізацію (нейросонографію, магнітно-резонансну томографію головного мозку), клініко-електроенцефалографічний (ЕЕГ) моніторинг, церебральну оксиметрію за технологією парайнфрачервоної спектроскопії та полісомнографію (ПСГ). Як проксі-маркер порушень дихання під час сну ПСГ проведено усім дітям із пароксизмальними станами неепілептичного генезу.

Для статистичного аналізу результатів використано програму Statistica (StatSoft Inc., USA, 2010). За умови нормального розподілу величин (критерій Шапіро—Вілکا $>0,05$) застосовано параметричні методи статистики з розрахунком середньої арифметичної величини (M) та похибки репрезентативності середньої величини (m). Порівняння відносних величин здійснено за допомогою точного критерію Фішера, кількісних показників із нормальним розподілом — з використанням t -критерію Стьюдента. Статистично значущі відмінності надано з урахуванням поправки Бонферроні. Рівень статистичної значущості при множинному порівнянні показників I, II та III груп дослідження становив $p < 0,017$, при парному порівнянні показників у межах однієї групи — $p < 0,05$. Критичний рівень значущості розраховано за формулою $p = 1 - 0,95^n$, де n — кількість порівнянь.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Програму дослідження схвалено Комісією з питань біомедичної етики НМАПО імені П.Л. Шупика, а дітей обстежено після отримання письмової згоди батьків із дотриманням основних етичних принципів наукових медичних досліджень.

Результати дослідження та їх обговорення

Групи дослідження достовірно різнилися за ГВ і масою тіла при народженні. Так, у I групі дослідження середній ГВ дітей становив $26,9 \pm 0,23$ тижня, у II групі — $30,2 \pm 0,16$ тижня, у III групі — $34,5 \pm 0,31$ тижня, $p_{I-II} < 0,0017$, $p_{I-III} < 0,0017$, $p_{II-III} < 0,0017$; середня маса тіла — відповідно $1016,3 \pm 34,5$ г, $1436,7 \pm 48,0$ г і $2050,3 \pm 146,9$ г, $p_{I-II} < 0,0017$, $p_{I-III} < 0,0017$, $p_{II-III} < 0,0017$. Пацієнти чоловічої статі зустрічалися у 59,4% випадків I групи, у 48,1% випадків II групи та у 47,6% випадків III групи дослідження, $p > 0,05$.

Основне місце у структурі перинатальної патології в дітей з ГВ 24–28 тижнів (I група) посідали ретинопатія недоношених (62,5%), анемія недоношених (53,1%), бронхолегенева дисплазія (53,1%), поєднана інфекційна патологія (46,9%) та синдром респіраторного розладу в новонародженого (25%). Серед перинатальних пошкоджень центральної нервової системи (ЦНС) і неврологічних ускладнень провідні позиції посідали неонатальна церебральна ішемія (21,9%), перивентрикулярна лейкомаляція (12,5%) та вентрикулодилатація (18,8%).

У дітей з ГВ 29–32 тижні порівняно з попередньою групою виявлено статистично значущу меншу частоту формування бронхолегеневої дисплазії (11,5% проти 53,1%, $p_{I-II} < 0,0001$) та ретинопатії недоношених (23,1% проти 62,5%, $p_{I-II} = 0,0003$) за відсутності достовірної різниці щодо частоти розвитку синдрому респіраторного розладу (17,3% проти 25%, $p > 0,05$), анемії недоношених (36,5% проти 53,1%, $p > 0,05$) та неонатальних інфекцій (61,5% проти 46,9%, $p > 0,05$). Неврологічна патологія в дітей цієї групи представлена переважно неонатальною церебральною ішемією (28,5%), внутрішньоплодовими крововиливами I–II ступе-

ня (7,7%) та III–IV ступеня (5,8%), перивентрикулярною лейкомаляцією (17,3%), що достовірно не відрізнялося від I групи дослідження.

Основними соматичними патологіями в дітей з ГВ 33–36 (6/7) тижнів були неонатальна жовтяниця (33,3%), поєднана інфекційна патологія (32,2%), сповільнений ріст і недостатність харчування плода (14,3%). У дітей цієї групи дослідження порівняно з новонародженими I групи дослідження встановлено статистично значущу меншу частоту формування анемії недоношених (4,7% проти 53,1%, $p_{I-II} = 0,0001$) та ретинопатії недоношених (4,7% проти 62,5%, $p_{I-II} < 0,0001$). У 28,6% випадків цієї групи діагностовано неонатальну церебральну ішемію. Порівняно з попередніми групами дослідження відмічено тенденції до зменшення частоти виявлення перивентрикулярної лейкомаляції (4,7%) та внутрішньоплодових крововиливів I–II ступеня (4,7%) за відсутності внутрішньоплодових крововиливів III–IV ступеня.

Під час проведення порівняльної характеристики частоти пароксизмальних станів різного генезу в дітей груп дослідження встановлено зменшення частоти діагностики пароксизмів епілептичного генезу та відповідно збільшення частоти встановлення пароксизмів неепілептичного генезу при зростанні ГВ (рис. 1).

Так, у I групі дослідження (ГВ 24–28 тижнів) пароксизми епілептичного генезу відмічено у 22 (68,8%) дітей, пароксизми неепілептичного генезу без порушення свідомості — у 2 (6,3%) дітей.

У II групі дослідження (ГВ 29–32 тижні) прояви пароксизмів епілептичного генезу виявлено у 30 (57,7%) дітей, ознаки пароксизмів неепілептичного генезу — у 7 (13,5%) дітей, з яких 3 (5,8%) дітей мали прояви синдрому Сандіфера, у 4 (7,7%) дітей відмічено пароксизми під час сну у вигляді пароксизмальних девіацій очних яблук під час REM-фази сну, доброякісного міоклонусу сну, апное уві сні та пароксизмів десатурації з брадикардією, що потребувало подальшого спостереження.

У III групі дослідження (3–36 (6/7) тижнів) прояви пароксизмів епілептичного генезу виявлено в 11 (52,4%) дітей, пароксизмів неепілептичного генезу — у 4 (19%) дітей, які представлені синдромом Сандіфера в 1 (4,8%) дитини, тремором (jitteriness) — в 1 (4,8%) дитини, диспноєю та обструктивним апноем сну — у 2 (9,5%) дітей.

Пароксизмальні стани в передчасно народжених дітей усіх груп дослідження здебільшого представлені судомами. Відповідно до

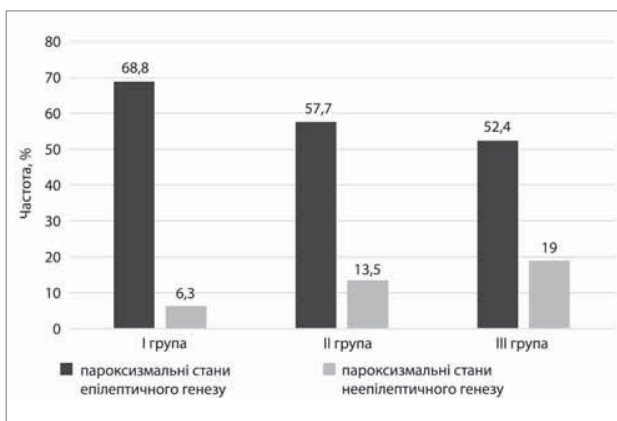


Рис. 1. Частота пароксизмальних станів епілептичного та неепілептичного генезу у групах дослідження

виписних епікризів, частота судом у передчасно народжених дітей I групи дослідження становила 68,8%, у дітей II групи — 57,7%, у дітей III групи — у 52,4%, $p>0,05$. Отримані дані відповідають результатам мультицентрових когортних досліджень останніх років [24]. Слід відмітити, що, незважаючи на деяке зменшення частоти судом зі збільшенням ГВ, не відмічено достовірної різниці між групами дослідження, що підтверджує необхідність проведення ретельного нейромоніторингу в усіх передчасно народжених дітей з перинатальною патологією.

У передчасно народжених дітей усіх груп дослідження превалювали електрографічні судоми, діагностовані у 31% випадків I групи, у 42% випадків II групи, у 43,6% випадків III групи, $p>0,05$. З меншою частотою зустрічалися клонічні судоми (відповідно у 24,1%, 20% і 25%, $p>0,05$) і тонічні судоми (відповідно у 10,3%, 9% і 12,5%, $p>0,05$). У дітей I групи дослідження виявлено тенденцію до більшої частоти автономних судом порівняно з новонародженими II та III груп (відповідно 10,3%, 4,5% і 6,3%, $p>0,05$). Секвенційні судоми (судоми з різними клінічними ознаками та певною послідовністю) діагностовано у 14% випадків I групи, у 20% випадків II групи та у 6,3% випадків III групи дослідження, $p>0,05$. Поведінкові паузи виявлено у 10,3% випадків I групи та у 6,3% випадків III групи, а міоклонічні — лише у 4,5% випадків II групи дослідження. Епілептичні спазми та ізольовані автоматизми не зареєстровано в жодній групі дослідження, оскільки ці типи судом увійшли до складу секвенційних судом.

За результатами попереднього дослідження, серед можливих причин електроклінічних судом у передчасно народжених дітей були неонатальна церебральна ішемія у всіх групах досліджень (21,9% — у I групі, 28,8% — у II групі, 28,6% — у III групі) та структурні зміни головного мозку з розвитком неврологічних ускладнень у I та II групах дослідження (перивентрикулярна лейкомаляція, внутрішньополуничкові крововиливи III–IV ступеня, менінгіт, вентрикуліт, постгеморагічна гідроцефалія, вентрикулодилатація) на тлі поєднаної перинатальної патології та морфофункціональної незрілості організму [28].

До пароксизмів неепілептичного генезу, пов'язаних із порушенням свідомості, належить апное передчасно народжених, що супроводжується затримкою дихання тривалістю >20 с або меншою за часом дихальною паузою

з брадикардією або гіпоксією в дитини віком до 37 тижнів гестації [22]. За даними J. Aicardi (2009), у новонароджених та дітей раннього віку виділяють апное, пов'язані з гострими неврологічними порушеннями (гостра гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, пологова травма шийного відділу спинного мозку, неонатальні судоми) та апное, пов'язані з хронічними неврологічними порушеннями (мальформації ЦНС, периферичні мальформації, гіперексплексія, нейромушкульні хвороби, метаболічні хвороби), а також синдром обструктивного апное сну, центральні апное невідомої етіології, загальні апное з недостатньо вивченим механізмом виникнення, епізоди очевидної загрози життю та апное передчасно народжених дітей [11]. У деяких рідкісних випадках необхідно виключити синдром вродженої центральної гіповентиляції (congenital central hypoventilation syndrome — CCHS) або синдром прокляття Ундіни [16].

Апное, як прояв пароксизмів неепілептичного генезу з порушенням свідомості, на тлі синдрому респіраторних розладів у новонародженого встановлено у 25% випадків I групи дослідження та у 17,3% випадків II групи, $p>0,05$; бронхолегеневої дисплазії — відповідно у 53,1% та 11,5%, $p<0,05$; вродженої пневмонії — у 28,1% випадків I групи, у 23,1% випадків II групи, у 9,5% випадків III групи дослідження, $p>0,05$. На рисунку 2 наведено частоту діагностики патологічного апное в дітей груп дослідження з урахуванням частоти патології дихальної системи.

На відміну від апное недоношених, періодичне дихання є нормальним незрілим компонентом дихання для новонароджених і виникає як у народжених у термін, так і в передчасно народжених дітей. Періодичне дихання

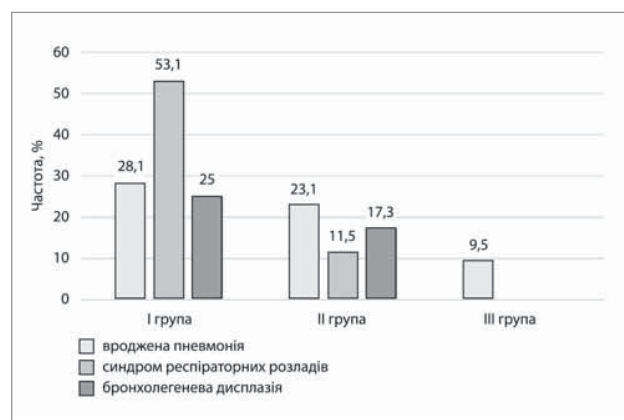


Рис. 2. Частота діагностики патологічного апное в дітей груп дослідження при патології дихальної системи



Рис. 3. Результати ПСГ дитини Г. з центральним апное, періодичним диханням та епізодами десатурації

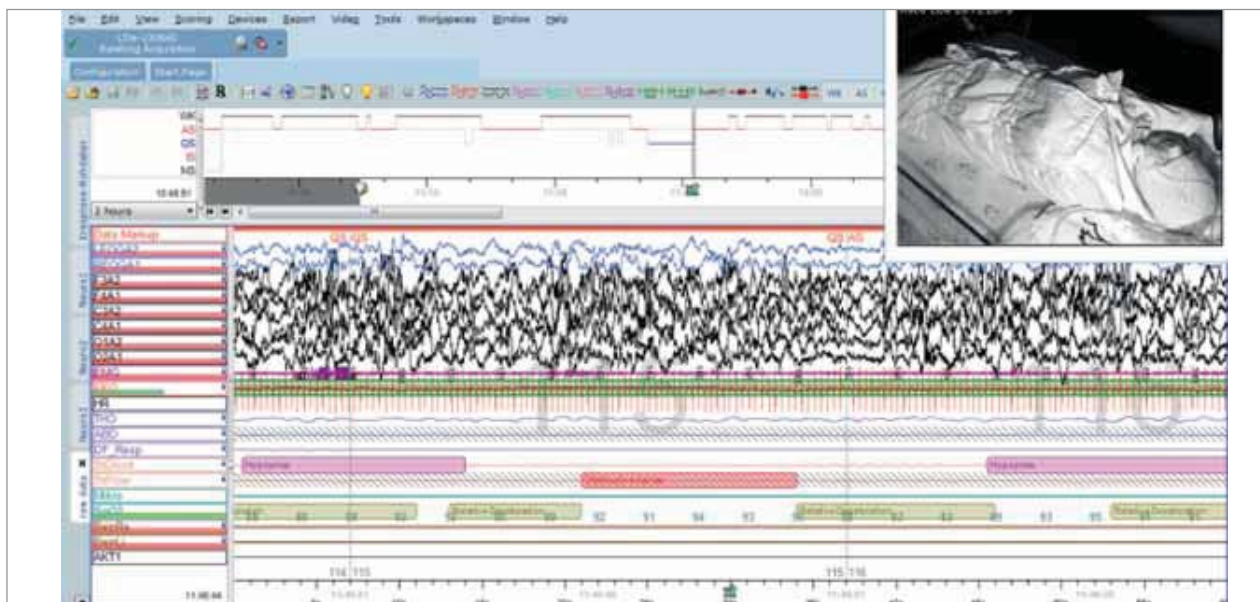


Рис. 4. Приклад ПСГ дитини П. з обструктивним апное, повторними гіпнопом та епізодами десатурації

з'являється на другому тижні після народження, досягає піку у віці декількох тижнів із поступовим зменшенням, але може тривати до шести місяців або довше [34]. Надмірне періодичне дихання (>10% часу сну) або різке збільшення, порівняно з попередньою базовою лінією, можуть відображати як фізіологічні стресові ситуації та виникати без явних клінічних подій, так і свідчити про потенційну патологію. Дані літератури повідомляють про посилення кардіореспіраторних подій, які можуть бути пов'язані з періодичним диханням, у передчасно народжених дітей після окремих щеплень [15, 19, 23].

На рисунку 3 наведено фрагмент ПСГ у дівчинки Г. з ГВ 36 тижнів у постконцептуаль-

ному віці (ПКВ) 44 тижні з рідкісною хромосомною патологією — незбалансована часткова трисомія по довгому плечу 16 хромосоми, гіпоплазія мозолистого тіла, краніосиностоз, вторинна мікроцефалія, бульбарний синдром, вроджена аномалія трахеобронхіального дерева, дискінезія верхніх відділів шлунково-кишковий тракту (ГЕР, колоностома), затримка статомоторного та психопередмовленнєвого розвитку. Результати обстеження засвідчили епізоди центрального апное та періодичного дихання з повторними десатураціями до 84–89%.

Таким чином, дані сучасної наукової літератури та результати проведеного клініко-інструментального обстеження дітей груп дослід-

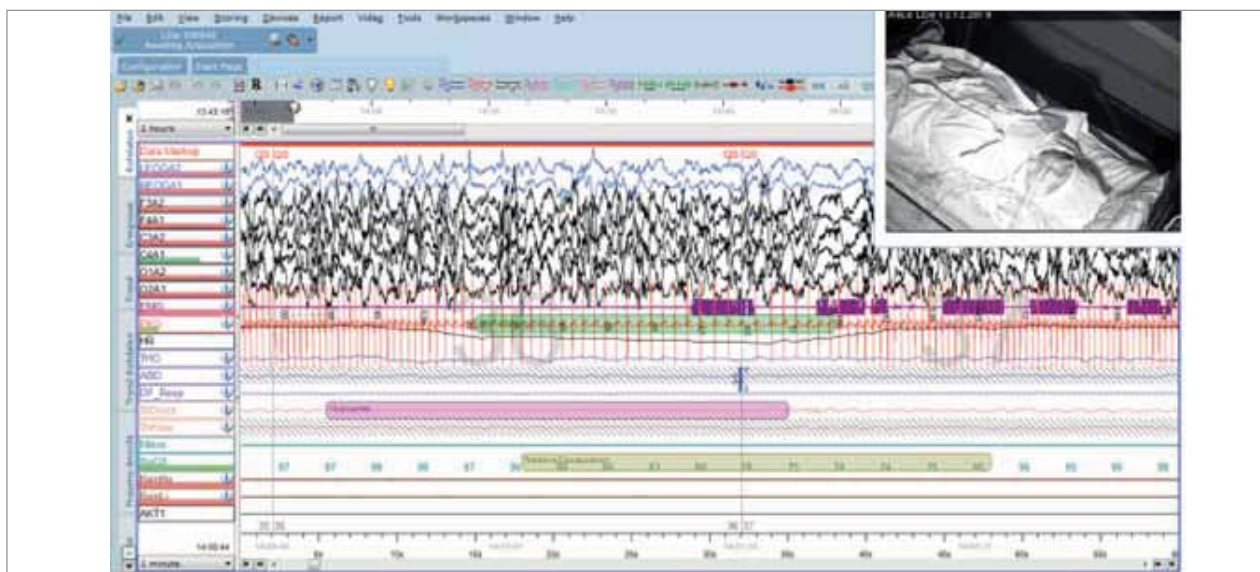


Рис. 5. Приклад ПСГ дитини Г. з гіпнопом, брадикардією та десатурацією

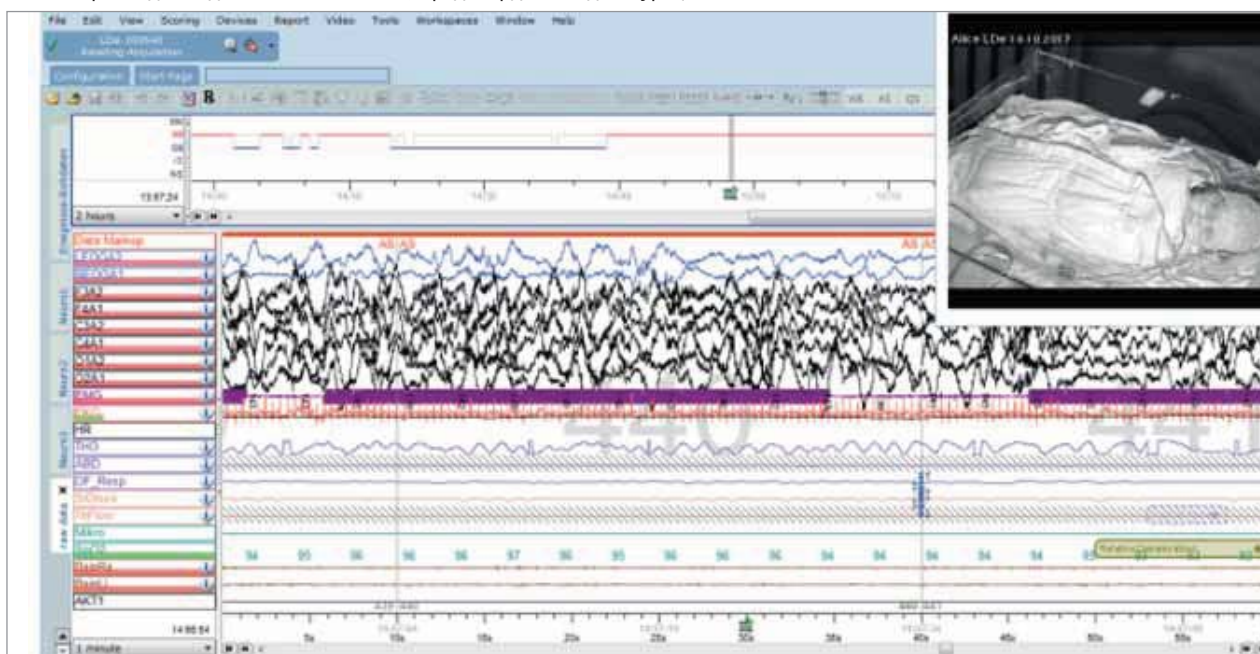


Рис. 6. Приклад ПСГ дитини П. з доброякісним міоклонусом немовлят

дження свідчать, що більшість передчасно народжених дітей з проявами перинатальної патології незалежно від ГВ становлять групу підвищеного ризику щодо формування пароксизмальних станів. Це зумовлює необхідність проведення поглибленого нейромоніторингу в передчасно народжених дітей, вибору ефективного стаціонарного лікування та впровадження програми адекватного катамnestичного спостереження.

Висновки

Результати дослідження показали зменшення частоти діагностики пароксизмів епілептичного генезу (І група — 68,8%, ІІ група — 57,7%,

ІІІ група — 52,4%) та збільшення частоти пароксизмів неепілептичного генезу (відповідно 6,3%, 13,5% та 19,0%) у передчасно народжених дітей при збільшенні ГВ.

Серед пароксизмів епілептичного генезу превалювали електрографічні (І група — 31%, ІІ група — 42%, ІІІ група — 43,6%), клонічні (відповідно 24,1%, 20% і 25%), секвенційні (відповідно 14%, 20% і 6,3%) і тонічні (відповідно 10,3%, 9% і 12,5%) судоми.

Пароксизми неепілептичного генезу з порушенням свідомості представлені патологічним апноем, які спостерігалися на тлі синдрому респіраторних розладів (І група — 25%, ІІ група — 17,3%), бронхолегеневої дисплазії (відповідно

53,1% і 11,5%), вродженої пневмонії (І група — 28,1%, ІІ група — 23,1%, ІІІ група — 9,5%).

Пароксизми неепілептичного генезу без порушення свідомості під час неспання представлені синдромом Сандіфера (І група — 6,3%, ІІ група — 5,8%), клініко-полісомнографічними ознаками якого були апное (обструктивне, змішане), епізоди гіпопное з десатурацією та брадикардією під час рухових пароксизмів, які поєднані в часі з порушенням кислотності у стравоході під час рН-метрії.

Пароксизми неепілептичного генезу під час сну представлені доброякісним міоклонусом немовлят (ІІ група — 1,9%), синдромом обструктивного апное сну (ІІ група — 1,9%, ІІІ група — 4,7%), поєднанням обструктивного апное сну зі стридором (ІІІ група — 4,7%).

Результати дослідження засвідчили важливість впровадження системи комплексного нейромоніторингу, включаючи ПСГ, що дає змогу своєчасно діагностувати пароксизмальні стани, провести диференційну діагностику різних типів пароксизмів, визначити критерії виписки додому та надати рекомендації респіраторного моніторингу при подальшому катамнестичному спостереженні.

Перспективи подальших досліджень спрямовані на продовження вивчення залежності між ступенем тяжкості перинатальної патології та частотою розвитку пароксизмальних станів

у передчасно народжених дітей для своєчасного виявлення груп ризику та розроблення відповідної програми катамнестичного спостереження за такими пацієнтами.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

Вдячність

Садов'як І.Д. — головному лікарю НДСЛ «ОХМАТДИТ», вдячність за підтримку втілення проекту комплексної діагностики передчасно народжених дітей в практичну діяльність лікарні.

Івановій Т.П. — к.мед.н., заступнику головного лікаря НДСЛ «ОХМАТДИТ», вдячність за організацію та впровадження проекту комплексної діагностики передчасно народжених дітей.

Орловій Т.О. — заслуженому лікарю України, зав. відділення інтенсивного виходження глибоко недоношених дітей НДСЛ «ОХМАТДИТ», співвинахіднику Патенту на корисну модель № 124592 «Спосіб діагностики пароксизмальних станів у передчасно народжених дітей», зареєстрованого в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 10.04.2018, вдячність за безпосередню участь та впровадження комплексної діагностики пароксизмальних станів передчасно народженим дітям.

Джерела фінансування

Самофінансування.

References/Література

1. Belousova ED, Ermakov AYU (2007). Differenczial'nyj diagnost e'pilepsii. Moskva: Pul's: 262. [Белюсова ЕД, Ермаков АЮ. (2007). Дифференциальный диагноз эпилепсии. Москва: Пульс: 262].
2. Volkova OK, Kalina AV, Karpovich GS i dr. (2019). Nee'pilepticheskij mioklonus mladenchestva i rannego detstva (nablyudenie 33 paczientov). Nevrologiya, neiprosikhiatriya, psikhosomatika. 11 (2): 42–45. [Волкова ОК, Калина АВ, Карпович ГС и др. (2019). Неэпилептический миоклонус младенчества и раннего детства (наблюдение 33 пациентов). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 11 (2): 42–45].
3. Dobryanskyj DO. (2011). Pochatkova dopomoga gly' bokonedonoshenym dityam pislya narodzhennya — suchasni priorytety. Neonatologiya, xirurgiya ta pery'natal'na medycyna. 1: 108–112. [Добрянський ДО. (2011). Початкова допомога глибоконедоношеним дітям після народження — сучасні пріоритети. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 1: 108–112].
4. MOZ Ukrayiny. (2014). Epilepsiyi u ditej. Unifikovanyj klinichnyj protokol pervy'nnoyi, ekstreynoyi, vtory'nnoyi (specializovanoyi) ta treti'nnoyi (vy'sokospecializovanoyi) medy'chnoyi dopomogy'. Nakaz Ministerstva oхoronu' zdorov'ya Ukrayiny' vid 17.04.2014 r. № 276. [МОЗ України. (2014). Епілепсії у дітей. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 17.04.2014 р. № 276].
5. Palchik AB, Ponyatishin AE. (2015). Neepilepticheskie paroksizmy u grudnykh detej. — Moskva: MEDpress-inform: 136. [Пальчик АБ, Понятишин АЕ. (2015). Неэпилептические пароксизмы у грудных детей. Москва: МЕДпресс-информ: 136].
6. Pokhylyko VI, Traverse GM, Czvirenko SM ta in. (2016). Peredchasno narodzhenni dity: suchasnyj poglyad na postnatal'nu adaptaciyu ta stan zdorov'ya u rann'omu vici. Visnyk problem biologiyi i medycyny. 1 (2): 22–27. [Поخیлко ВІ, Траверсе ГМ, Цвіренко СМ та ін. (2016). Передчасно народжені діти: сучасний погляд на постнатальну адаптацію та стан здоров'я у ранньому віці. Вісник проблем біології і медицини. 1 (2): 22–27].
7. Rogova OA, Tatochenko VK, Bakradze MD. (2017). Sindrom Sandifera. Doktor. Ru. 15 (144): 30–34. [Рогова ОА, Таточенко ВК, Бакрадзе МД. (2017). Синдром Сандифера. Доктор. Ру. 15 (144): 30–34].
8. Shunko YeYe, Pyasetska NM, Sirenko OI. (2015). Adaptation features of preterm newborns delivered on 34/7 — 36/7 gestation weeks. ISSN 1992–5913. Sovremennaya pediatriya. 7 (71): 35–38. [Шунко ЄЄ, П'ясецька НМ, Сіренко ОІ. (2015). Особливості адаптації передчасно народжених дітей з гестаційним віком 34 0/7 — 36 6/7 тижнів (огляд літератури). Современная педиатрия. 7: 35–38.]. doi: 10.15574/SP.2015.71.35
9. Shunko YeYe. (2014). Strategichni napryamky medychnoyi dopomogy novonarodzhennym v Ukrayini. Neonatologiya, xirurgiya ta pery'natal'na medycyna. 3 (13): 11–14. [Шунко ЄЄ. (2014). Стратегічні напрямки медичної допомоги новонародженим в Україні. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 3 (13): 11–14].
10. Yablon OS, Vlasenko YuD. (2014). Nadzvychajno mala masa pry narodzhenni — katamnez yakosti zhyttya. Neonatologiya, xirurgiya ta pery'natal'na medycyna. 4 (2): 62–68. [Яблонь ОС, Власенко ЮД. (2014). Надзвичайно мала маса при народженні — катамнез якості життя. Неонатологія, хірургія та перинатальна

- медицина. 4 (2): 62–68.]. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.IV.2.12.2014.5>
11. Aicardi J. (2009). Diseases of the Nervous System in Childhood. Part VII. Paroxysmal Disorders. Mac Keith Press: 581–697.
 12. Behrman RE, Butler AS. (2007). Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention. Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes. Washington (DC): National Academies Press: 790.
 13. Blackmon LR, Batton DG, Bell EF et al. (2003). Apnea, sudden infant death syndrome, and home monitoring. *Pediatrics*. 4 (111): 914. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.111.4.914>.
 14. Caraballo RH, Capovilla G, Vigevaro F et al. (2009). The spectrum of benign myoclonus of early infancy: Clinical and neurophysiologic features in 102 patients. *Epilepsia*. 50 (5): 1290–1291. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01994.x>.
 15. Carbone T, McEntire B, Kissin D et al. (2008). Absence of an Increase in Cardiorespiratory Events After Diphtheria-Tetanus-Acellular Pertussis Immunization in Preterm Infants: A Randomized, Multicenter Study. *Pediatrics*. 121 (5): 1085–1090. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2059>.
 16. Charnay DJ, Antisdel-Lomaglio JE, Zelko FA et al. (2016). Congenital Central Hypoventilation Syndrome: Neurocognition Already Reduced in Preschool-Aged Children. 149 (3): 809–815. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.15-0402>.
 17. Cross J. (2009). Pitfalls in the diagnosis and differential diagnosis of epilepsy. *Paediatrics and Child Health*. 19 (5): 199–202. doi: <https://doi.org/10.1016/j.paed.2009.02.003>.
 18. Darnall RA. (2010). The role of CO₂ and central chemoreception in the control of breathing in the fetus and the neonate. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 173 (3): 201–212. doi: <https://doi.org/10.1016/j.resp.2010.04.009>.
 19. DeMeo SD, Raman SR, Hornik CP et al. (2015). Adverse Events After Routine Immunization of Extremely Low-Birth-Weight Infants. *JAMA Pediatr*. 169 (8): 740–745. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.0418>.
 20. DeWolfe CC. (2005). Apparent Life-Threatening Event: A Review. *Pediatr Clin N Am*. 52 (4): 1127–1146. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2005.05.004>.
 21. Dravet C, Bureau M, Roger J. (1986). Benign Myoclonus of Early Infancy or Benign Non-Epileptic Infantile Spasms. *Neuropediatrics*. 17: 33–38.
 22. Eichenwald EC; Committee on Fetus and Newborn. (2016). Apnea of Prematurity. *Pediatrics*. 137 (1): e20153757. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3757>.
 23. Furck AK, Richter JW, Kattner E. (2009). Very low birth weight infants have only few adverse events after timely immunization. *Journal of Perinatology*. 30: 118–121. doi: <https://doi.org/10.1038/jp.2009.112>.
 24. Glass HC, Shellhaas RA, Tsuchida TN et al. (2017). Seizures in preterm neonates: a multicenter observational cohort study. *Pediatr Neurol*. 72: 19–24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.04.016>.
 25. ILAE. (2020). Epilepsy imitators. URL: <https://www.epilepsydiagnosis.org/epilepsy-imitators.html>.
 26. Kabakus N, Kurt A. (2006). Sandifer Syndrome: A continuing problem of misdiagnosis. *Pediatrics International*. 48: 622–625. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2006.02280.x>.
 27. Kinsbourne M. (1964). Hiatus hernia with contortions of the neck. *Lancet*. 16 (1): 1058–1061.
 28. Kostjukova D, Shunko Ye, Babintseva A, Konchakovska T. (2019). The features of clinical and electroencephalographic diagnosis of seizures in preterm infants. ISSN 2663–7553. *Modern pediatrics. Ukraine*. 8 (104). Doi: <https://doi.org/10.15574/SP.2019.104.9>. <https://med-expert.com.ua/publishing-activity/sovremennaya-pediatriya-ukraine/sovremennaya-pediatriya-ukraina-%E2%84%96-8-2019>.
 29. Midlina I. (2020). Diagnosis and management of Sandifer syndrome in children with intractable neurological symptoms. *Eur J Pediatr*. 179 (2): 243–250. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03567-6>.
 30. Nalbantoglu B, Metin DM, Metin A. (2013). Sandifer's Syndrome: a Misdiagnosed and Mysterious Disorder. *Iran J Pediatr*. 23 (6): 715–716.
 31. Orivoli S, Facini C, Pisani F. (2015). Paroxysmal nonepileptic motor phenomena in newborn. *Brain Dev*. 37 (9): 833–839. doi: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2015.01.002>.
 32. Pranzatelli MR. (2003). Myoclonus in childhood. *Seminars in Pediatric Neurology*. 10 (1): 41–51. doi: [https://doi.org/10.1016/S1071-9091\(02\)00008-6](https://doi.org/10.1016/S1071-9091(02)00008-6).
 33. Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM et al. (2017). The ILAE Classification of Seizures & the Epilepsies: Modification for Seizures in the Neonate. Proposal from the ILAE Task Force on Neonatal Seizures, Epilepsia. URL: <https://www.ilae.org/guidelines/definition-and-classification/neonatal-seizure-classification>.
 34. Sharma PB, Baroody F, Gozal D et al. (2011). Obstructive Sleep Apnea in the Formerly Preterm Infant: An Overlooked Diagnosis. *Front Neurol*. 2: 73. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2011.00073>.
 35. Tatli B, Guler S. (2017). Non epileptic paroxysmal events in childhood. *Turk Pediatr Arc*. 52 (2): 59–65. doi: <https://doi.org/10.5152/TurkPediatriArs.2017.4588>.

Відомості про авторів:

Костюкова Дарія Миколаївна — заочний аспірант каф. неонатології НМАПО імені П.Л. Шупика, зав. кабінетом комплексного нейромоніторингу з дитячою лабораторією сну відділення інтенсивного виходування глибоко недоношених дітей НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1. <https://orcid.org/0000-0002-8648-1225>

Шуцько Єлизавета Євгенівна — член-кор. НАМН України, проф., д. мед. н., зав. каф. неонатології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожичська, 9; тел.: +38(044) 2360961. <http://orcid.org/0000-0002-4883-2549>

Бабінцева Анастасія Геннадіївна — д. мед. н., доц. каф. педіатрії, неонатології та перинатальної медицини ВДНЗУ «Буковинський ДМУ». Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2. <http://orcid.org/0000-0001-9326-7684>

Белова Олена Олександрівна — к. мед. н., асистент каф. неонатології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: Київ, вул. Дорогожичська, 9. <http://orcid.org/0000-0002-3534-9590>

Стаття надійшла до редакції 05.01.2020 р.; прийнята до друку 10.06.2020 р.