

*Е.Е. Шунько, Т.П. Іванова, Д.М. Костюкова, Т.А. Орлова,
Л.В. Ніконова, О.Е. Чайковська*

НЕЙРОМОНІТОРИНГ В НЕОНАТОЛОГІЇ: ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ПАРОКСИЗМАЛЬНИХ СТАНІВ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика, м. Київ,

Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ

Вступ. Пароксизмальні стани у передчасно народжених дітей часто залишаються нерозпізнаними. Комплексний нейромоніторинг забезпечує проведення диференційної діагностики пароксизмальних станів, своєчасне лікування на госпітальному етапі, формування груп ризику по розвитку з впровадженням системи міждисциплінарного раннього втручання при спостереженні передчасно народженої дитини.

Мета. Провести клініко-електроенцефалографічну діагностику пароксизмальних станів епілептичного та неепілептичного ґенезу з метою оптимізації лікування, нейромоніторингу груп ризику передчасно народжених дітей різного гестаційного віку.

Матеріали та методи. До проспективного лонгітудінального когортного клінічного дослідження було включено 78 передчасно народжених дітей гестаційного віку (ГВ) 24-36 тижнів з пароксизмальними станами віком від 6 днів до 3 місяців життя, які знаходились у відділенні інтенсивної терапії новонароджених та відділенні інтенсивного виходжування глибоко недоношених дітей Неонатологічного центру Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ». Проведений клініко-електроенцефалографічний диференційний аналіз пароксизмальних епілептичних та неепілептичних станів з використанням стандартної електроенцефалографії комплексом електроенцефалографічним комп'ютерним BRAINTEST, DX-системи, Харків. Тривалість дослідження коливалась від 40 хвилин до 6 годин згідно із клінічними особливостями пароксизмальних станів. Передчасно народжені діти, яким проводився ЕЕГ-моніторинг, були розподілені на групи по ГВ: 24-27 тиж., 28-31 тиж., 32-33 тиж., 34-36 тиж. До групи контролю були відібрані діти з різних груп по гестаційному віку. Оцінка відповідності зрілості біоелектричної активності (БЕА) головного мозку проводилась згідно класифікації патернів електричної активності головного мозку за Ellingson R.J. (Клас А до 30 тиж, клас В -30-35 тиж, клас С - 37 тиж, клас D - 39 тиж.). Згідно протоколу клінічного дослідження сформулювався висновок та проводилось лікування з подальшим клініко-електроенцефалографічним моніторингом через 1-2 тижні.

Результати. В групі ГВ 24-27 тиж. знаходилось 23% дітей (n=18), в групі ГВ 28-31 тиж. знаходилось 57% дітей (n=44), в групі ГВ 32-33 тиж. - 10% (n=8), в групі ГВ 34-36 тиж. - 10% (n=8). Завдяки своєчасно проведеному клініко-електроенцефалографічному моніторингу в групі ГВ 24-27 тиж. були виявлені пароксизмальні стани епілептичного ґенезу (ПСЕГ) у 55,5% (n=10) дітей, пароксизмальні стани неепілептичного ґенезу (ПСНГ) – 44,4% (n=8); в групі ГВ 28-31 тиж. – ПСЕГ у 72,7% (n=32), ПСНГ – 18,2% (n=8); в групі ГВ 32-33 тиж. – ПСЕГ у 50% (n=4), ПСНГ – 50% (n=4); в групі ГВ 34-36 тиж. – ПСЕГ 66,6% (n=4), дітей, ПСНГ – 33,3% (n=2). В контрольній групі проводилось клінічне спостереження та порівняння з основною групою. При клініко-електроенцефалографічному аналізі

встановлено ризик затримки розвитку біоелектричної активності мозку в групах ГВ 24-27 тиж., ГВ 28-31 тиж., ГВ 32-33 тиж. В групах дітей ГВ 24-27 тиж. та 28-31 тиж. виявлено максимальну частоту патологічних патернів у вигляді ЕЕГ-судом (понад 50%), транзиторних епілептиформних графоелементів з дифузними та вогнищевими змінами кіркового ритму. Група ГВ 32-33 тиж. мала високу частоту ЕЕГ-судом (50%) та транзиторних графоелементів по даним ЕЕГ. В групі ГВ 24-27 тиж. та 28-31 тиж. виявлена вища питома вага геморагічних уражень (внутрішньочеревних крововиливів та геморагічних інсультів), перивентрикулярної лейкомаляції (ПВЛ) та сполучених уражень паренхіми мозку. В групі ГВ 32-33 тиж. виявлена найвища частота гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.

Висновки. Стандартна електроенцефалографія - необхідний електрофізіологічний метод диференційної діагностики пароксизмальних станів у передчасно народжених дітей. Клініко-електроенцефалографічний аналіз показав зв'язок між низьким ГВ дитини та високим ризиком затримки розвитку біоелектричної активності мозку, що підтверджує необхідність моніторингу онтогенетичних маркерів розвитку біоелектричної активності мозку для визначення подальшого неврологічного прогнозу у передчасно народжених дітей. Дані клінічного дослідження дозволяють виділити групи ГВ 24-27, 28-31, 32-33 тиж. щодо високого ризику розвитку ЕЕГ-судом, транзиторних графо-елементів, відсотка вогнищевих та дифузних патологічних патернів ЕЕГ. Групи ГВ 24-27 тиж. та 28-31 тиж. є найвразливішими у виникненні важких інвалідизуючих структурних змін паренхіми мозку, внаслідок геморагічних уражень (внутрішньочеревних крововиливів та геморагічних інсультів), перивентрикулярної лейкомаляції. Натовми група ГВ 32-33 тиж. мала найвищу питому вагу з гіпоксично-ішемічних уражень головного мозку. Групи ризику в подальшому формують судомний синдром, який потребує тривалого лікування антиконвульсантами та ЕЕГ-моніторингу. Досліджено зв'язок між судомами в неонатальному періоді, частим виявленням електрографічних судом (ЕЕГ-судом) та патологічних патернів ЕЕГ з ознаками затримки БЕА головного мозку з появою в наступному виражених структурних змін паренхіми мозку та формуванням стійкого епілептичного синдрому з порушеннями розвитку дитини. Діти з пароксизмальними станами потребують подальшого медичного спостереження з визначенням термінів необхідних втручань. Для проведення диференційної діагностики пароксизмальних станів необхідне впровадження алгоритму обстеження передчасно народженої дитини командою спеціально підготовлених фахівців.

Ключові слова: неонатальні судоми, передчасно народжені діти, пароксизмальні стани неепілептичного ґенезу, електроенцефалографія.

Вступ. Пароксизмальні стани є найбільш поширеними неврологічними порушеннями у дітей [1]. Пароксизмальні стани визначаються, як рапові, короткочасні події із зміною свідомості, зміною поведінки, мимовільними рухами, змінами м'язевого тону та/або зміною дихального патерну, що чергуються з періодами, протягом яких симптоми не виникають. Передчасно народжені діти ($p < 0.001$) та діти з низькою оцінкою по Апгар на 1 хвилині життя ($p < 0.05$) мають значно вищий ризик виникнення пароксизмальних станів на першому році життя [2]. Проведення своєчасної диференційної діагностики пароксизмальних станів у передчасно народжених дітей визначає тактику лікування та прогноз подальшого розвитку дитини. Неонатальні судоми є найбільш розповсюдженими невідкладними пароксизмальними епілептичними станами у дітей, що знаходяться у відділеннях інтенсивної терапії та виходжування передчасно народжених дітей. Поширеність неонатальних судом в середньому складає 1,5-5,5 на 1000 новонароджених. У передчасно народжених дітей ризик розвитку судом тим вищий, чим менше гестаційний вік та вага дитини при народженні

[4]. Тільки 1/3 всіх неонатальних судом клінічно виявляються та єдиним доступним методом діагностики визначений безперервний багатоканальний електроенцефалографічний моніторинг (ЕЕГ-моніторинг) [3, 4, 5]. Дані досліджень свідчать про те, що більшість клінічних «судомних» станів не підтверджуються даними електроенцефалографічного моніторингу, виникає клініко-електроенцефалографічна дисоціація, яка потребує швидкого визначення тактики обстеження та проведення лікувальних заходів [6]. Судоми є маркером ураження головного мозку. Стандартний ЕЕГ-моніторинг є офіційним “золотим стандартом” діагностики неонатальних судом. Американське клінічне нейрофізіологічне товариство надало керівництво стосовно проведення стандартної ЕЕГ, розробила термінологію, методологію та критерії оцінки біоелектричної активності головного мозку у передчасно народжених дітей [7, 8, 9]. Клінічний спектр пароксизмальних неепілептичних рухових станів в педіатрії є дуже широким [10, 11, 12, 13]. Згідно із Уніфікованим клінічним протоколом «Епілепсії у дітей», Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 17.04.2014 №276 (п. 4 додатка 4) до пароксизмів неепілептичного генезу у дітей раннього віку відносяться: доброякісний міоклонус сну немовлят, доброякісний міоклонус немовлят, пролонговані експіраторні апное, гастроезофагеальний рефлюкс, гіперексплексія та ін. [14]. До найпоширеніших випадків пароксизмальних станів неепілептичного генезу у передчасно народжених дітей відносять апное. Серед основних причин апное у новонароджених дітей та дітей грудного віку відносять: апное, що пов'язані з гострими та хронічними неврологічними порушеннями та загальні апное з погано вивченими механізмами виникнення, до яких належить епізод загрозливий життю (ЕЗЖ, apparent lifethreatening events) та апное передчасно народжених дітей [1]. Пароксизмальні неепілептичні рухові епізоди (PNMEs) нерідко є складною клінічною проблемою в дитинстві. За даними останніх досліджень, від 3,5% до 43% дітей, яким було проведено відео-ЕЕГ (ЕЕГ)-моніторинг діагностовано стани інші, ніж епілепсія [12, 13]. Для більш точної диференційної діагностики епілептичних та неепілептичних явищ, необхідно відео-ЕЕГ-поліміографічне дослідження [15, 16].

Мета дослідження. Провести клініко-електроенцефалографічну діагностику пароксизмальних станів епілептичного та не епілептичного генезу з метою оптимізації лікування, нейромоніторингу груп ризику передчасно народжених дітей різного гестаційного віку.

Матеріали та методи. До проспективного лонгітудінального когортного клінічного дослідження було включено 78 передчасно народжених дітей гестаційного віку (ГВ) 24-36 тижнів з пароксизмальними станами віком від 6 діб до 3 місяців життя, які знаходились у відділенні інтенсивної терапії новонароджених та відділенні інтенсивного виходжування глибоко недоношених дітей Неонатологічного центру Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ». До пароксизмальних станів були віднесені такі стани: неонатальні судоми, повторні апное та затримки дихання, рухові пароксизми (міоклонії, короткочасні напруження, здригання (здригування), рефлексі сегментарного автоматизму, спонтанний рефлекс Бабінського, Моро, циклічні рухи кінцівок, гримаси, гіперексплексія), вегетативні пароксизми (мармуровість, збліднення, гіперсалівація, гикавка, нестабільність температури тіла), гастроезофагеальний рефлюкс (ГЕР), офтальмологічні безсудомні феномени (ністагм, фіксований погляд, девіація

очних яблук, симптом Грефе). Проведено клініко-електроенцефалографічний диференційний аналіз пароксизмальних епілептичних та неепілептичних станів з використанням стандартної електроенцефалографії. Стандартна електроенцефалографія проводилась поруч з ліжком хворої дитини комплексом електроенцефалографічним комп'ютерним BRAINTEST, TU У 33.1-30428373-2002, DX-системи, Харків (Свідоцтво про державну реєстрацію №7065/2007) згідно із міжнародною системою розміщення електродів «10-20» у кількості 10 електродів з референтним електродом А1-А2, з використанням моно полярного монтажу (Fp1-A1, F7-A1, T5-A1, C3-A1, O1-A1, Fp2-A2, F8-A2, T6-A2, C4-A2, O2-A2) та додатково біполярного (Fp1-F7, T5-O1, Fp1-C3, C3-O1, Fp2-F8, T6-O2, Fp2-C4, C4-O2). В деяких випадках при тривалому моніторингу використовувалось стиснення по Прайору з побудовою амплітудно-інтегрованої одноканальної ЕЕГ (аЕЕГ) від електродів С3-С4. Тривалість дослідження коливалась від 40 хвилин до 6 годин згідно із клінічними особливостями пароксизмальних станів. Передчасно народжені діти, яким проводився ЕЕГ-моніторинг, були розподілені на групи по ГВ: 24-27 тиж., 28-31 тиж., 32-33 тиж., 34-36 тиж. До групи контролю були відібрані діти з різних груп по гестаційному віку. Оцінка відповідності зрілості біоелектричної активності (БЕА) головного мозку проводилась згідно класифікації патернів електричної активності головного мозку за Ellingson R.J. (Клас А до 30 тиж, клас В -30-35 тиж, клас С - 37 тиж, клас D - 39 тиж.). На основі протоколу клінічного дослідження формулювався висновок та проводилось лікування з подальшим клініко-електроенцефалографічним моніторингом через 1-2 тижні.

Результати та їх обговорення. В групі ГВ 24-27 тиж. знаходилось 23% дітей (n=18), в групі ГВ 28-31 тиж. знаходилось 57% дітей (n=44), в групі ГВ 32-33 тиж. - 10% (n=8), в групі ГВ 34-36 тиж. - 10% (n=8). Проведено клініко-електроенцефалографічний аналіз першого ЕЕГ дослідження в різному постконцептуальному віці в групах спостереження. Кількісний ЕЕГ-моніторинг склав від 1 до 5 досліджень та залежав від характеру патології, клініки та даних первинної ЕЕГ. Первинне ЕЕГ дослідження проводилось у постконцептуальному віці (ПКВ) дітей від 30 до 38 тижнів, контрольний ЕЕГ-моніторинг – у віці до 42 тижнів. Завдяки своєчасно проведеному клініко-електроенцефалографічному моніторингу в групі ГВ 24-27 тиж. було виявлено пароксизмальні стани епілептичного ґенезу (ПСЕГ) у 55,5% (10) дітей, пароксизмальні стани неепілептичного ґенезу (ПСНГ) – 44,4% (8) (4 - апное, 2- опсклонуси, 2 – вегетативні пароксизми); в групі ГВ 28-31 тиж. – ПСЕГ у 72,7% (32), ПСНГ – 18,2% (8) (2 - вегетативні пароксизми; 3 – апное, 1 – доброякісний міоклонус, 2 - GER); в групі ГВ 32-33 тиж. – ПСЕГ у 50% (4), ПСНГ – 50% (4) (2- апное, 1 – вегетативний пароксизм, 1 –GER); в групі ГВ 34-36 тиж. – ПСЕГ у 66,6% (4) дітей, ПСНГ – 33,4% (2) дитини (1- вегетативний пароксизм, 1- міоклонус сну). Контрольна група складалась з передчасно народжених дітей без пароксизмальних станів, у яких при проведенні стандартної електроенцефалографії не було виявлено патологічних змін, загальною кількістю 6 дітей (ГВ 24-27 тиж. – 0, ГВ 28-31 тиж. – 4 дітей, ГВ 32-34 тиж. – 0 дитини, ГВ 34-36 тиж. – 2). В контрольній групі проводилось клінічне спостереження та порівняння з основною групою.

Оцінка патернів біоелектричної активності головного мозку відповідно до постконцептуального віку в групах спостереження

Гестаційний вік, тиж.	Відповідає патерну біоелектричної активності мозку дитини, % (n)	Затримка розвитку біоелектричної активності в межах 2 тижнів, % (n)	Затримка розвитку біоелектричної активності >2 тижнів, % (n)
24-27	22,2 (4)	44,5 (8)	33,3 (6)
28-31	20,5 (9)	50 (22)	29,5 (13)
32-33	25 (2)	75 (6)	0
34-36	50 (4)	25 (2)	25 (2)

Була проведена оцінка відповідності зрілості біоелектричної активності мозку згідно класифікації патернів електричної активності головного мозку за Ellingson R.J. (Клас А до 30 тиж, клас В -30-35 тиж, клас С – 37 тиж, клас D – 39 тиж.). В групах ГВ 24-27 тиж. та ГВ 28-31 тиж. виявлено високий рівень, як затримки розвитку БЕА головного мозку в межах 2 тижнів (гетерохронізм за рахунок ретардації), так і >2 тижнів (дискордантність). В групі ГВ 32-33 тиж. виявлено високий рівень затримки розвитку БЕА головного мозку в межах 2 тижнів. Найвищий рівень відповідності БЕА головного мозку віку дитини зареєстрований в групі ГВ 34-36 тижнів.

Таким чином, при клініко-електроенцефалографічному аналізі встановлено ризик затримки розвитку біоелектричної активності мозку в групах ГВ 24-27 тиж., ГВ 28-31 тиж., ГВ 32-33 тиж.

Таблиця 2

Електроенцефалографічна оцінка частоти електрографічних судом, транзиторних графоелементів, патологічних патернів біоелектричної активності головного мозку в групах спостереження

Гестаційний вік, тиж	ЕЕГ судом, % (n)	Транзиторні графоелементи, % (n)	Дифузні патологічні патерни ЕЕГ, % (n)	Вогнищеві патологічні патерни ЕЕГ, % (n)
24-27	55,5 (10)	44,4(8)	77,7 (14)	11,1(2)
28-31	54,5 (24)	22,7(10)	45,45 (20)	18,18 (8)
32-33	50(4)	25(2)	0	0
34-36	25(2)	25(2)	25 (2)	0

В групах дітей ГВ 24-27 тиж. та 28-31 тиж. виявлено максимальну частоту патологічних патернів у вигляді ЕЕГ-судом (понад 50%), транзиторних епілептиформних графо елементів з дифузними та вогнищевими змінами кіркового ритму. Група ГВ 32-33 тиж. мала високу частоту ЕЕГ-судом (50%) та транзиторних графо елементів по даним ЕЕГ.

Питома вага нозологічних форм в групах спостереження

Гестаційний вік, тиж.	Геморагічні ураження головного мозку, % (n)	Перивентрикулярна лейкомаляція, % (n)	Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, % (n)	Сенсис, % (n)	Дисметаболична енцефалопатія, % (n)	Передчасно народжена дитина, % (n)
24-27	44,4 (8)	22,2 (4)	11,2 (2)	22,2 (4)	0	0
28-31	31,8 (14)	36,3 (16)	9,1 (4)	9,1 (4)	4,5 (2)	9,1 (4)
32-33	0	0	50 (4)	0	25 (2)	25 (2)
34-36	0	0	25 (2)	25 (2)	25 (2)	25 (2)

В групі ГВ 24-27 тиж. та 28-31 тиж. виявлена більша частота геморагічних уражень (внутрішлуночкових кроволивів та геморагічних інсультів), перивентрикулярної лейкомаляції (ПВЛ) та сполучених уражень паренхіми мозку. В групі ГВ 32-33 тиж. виявлена найвища частота гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. Діти з пароксизмальними станами епілептичного ґенезу (неонатальні судоми та епісіндром на фоні органічного ураження головного мозку) отримували стандартну терапію антиконвульсивними препаратами (фенобарбітал, вальпроат натрія), проводилась додаткова клініко-лабораторна (біохімічна, цитогенетична, тандем-маспектрометрія) та інструментальна (КТ, МРТ головного мозку) діагностика. Невідкладна терапія проводилась згідно локального протоколу лікування судом новонароджених, діти отримували фенобарбітал у дозі насичення 10 мг/кг на добу 1-3 дні, в подальшому по 5 мг/кг, проводився контроль рівня фенобарбіталу в крові при клінічній, електроенцефалографічній неефективності та при необхідності тривалих високих доз АЕП при лікування судомних станів. У дітей з вираженими транзиторними графоелементами (4 дитини) проводився клініко-електроенцефалографічний контроль через 3-5 днів з рішенням подальшої терапевтичної тактики. Спостереження довели, що в цій групі при відсутності лікування судом на доклінічному етапі, розвивались клінічно судоми, що в кінці потребувало призначення протисудомної терапії. Діти з високим ризиком розвитку органічного ураження головного мозку (внутрішлуночковий кроволив, перивентрикулярна лейкомаляція, геморагічний інсульт) потребували перегляду протисудомної терапії та переходу на вальпроати (депакін) у корегованому віці 2-3 місяці. Кожні 1-2 тижня після початку лікування проводився контроль ЕЕГ-моніторингу з урахуванням клінічного стану для вирішення подальшої тактики ведення дитини. Дітям з пароксизмальними станами неепілептичного ґенезу проводився диференційний діагноз патологічних станів з включенням додаткових лабораторних досліджень (загальний аналіз крові, біохімічне дослідження крові – електроліти, рівень гормонів щитоподібної та пара щитоподібних залоз, метаболічний скринінг, ТМС), інструментальні методи дослідження – ЕКГ, рентгенографія, рентгеноскопія стравоходу, фібро гастрокопія, та при клінічних показах – полісомнографія. Полісомнографія – є “золотим стандартом” дослідження сну, дихання, функцій вегетативної нервової системи під час сну дитини.

Висновки. Стандартна електроенцефалографія - необхідний електрофізіологічний метод диференційної діагностики пароксизмальних станів у

передчасно народжених дітей. Клініко-електроенцефалографічний аналіз довів зв'язок між низьким ГВ дитини та високим ризиком затримки розвитку біоелектричної активності мозку, що підтверджує необхідність моніторингу онтогенетичних маркерів розвитку біоелектричної активності мозку для визначення подальшого неврологічного прогнозу у передчасно народжених дітей.

Дані клінічного дослідження дозволяють виділити групи ГВ 24-27, 28-31, 32-33 тиж. щодо високого ризику розвитку ЕЕГ-судом, транзиторних графо-елементів, відсотка вогнищевих та дифузних патологічних патернів ЕЕГ. Групи ГВ 24-27 тиж. та 28-31 тиж. є найвразливішими у виникненні важких інвалідизуючих структурних змін паренхіми мозку, внаслідок геморагічних уражень (внутрішлуночкові крововиливи та геморагічні інсульти), перивентрикулярної лейкомаляції, натомість група ГВ 32-33 тиж. мала найвищу питому вагу з гіпоксично-ішемічних уражень головного мозку. Групи ризику в подальшому формують судомний синдром, якій потребує тривалого лікування антиконвульсантами та ЕЕГ-моніторингу. В даному клінічному дослідженні виявлено зв'язок між судомами в неонатальному періоді, частим виявленням електрографічних судом (ЕЕГ-судом) та патологічних патернів ЕЕГ з ознаками затримки БЕА головного мозку з появою в наступному виражених структурних змін паренхіми мозку та формуванням стійкого епілептичного синдрому з порушеннями розвитку дитини.

Діти з пароксизмальними станами потребують подальшого медичного спостереження з визначенням термінів необхідних втручань. Для проведення диференційної діагностики пароксизмальних станів необхідне впровадження алгоритму обстеження передчасно народженої дитини командою спеціально підготовлених фахівців.

Література

1. Aicardi J., Diseases of the Nervous System in Childhood. // Part VII. Parohysmal Disorders./ Alexis Arzimanoglou and Jean Aicardi. -2009.-P.581-697.
2. Besag F.M., Hughes E.F. Paroxysmal disorders in infancy: a diagnostic challenge. // Dev. Med. Child Neurol. - 2010 Nov. - №52(11). – P. 980-1.
3. Temko A., Marnane W., Boylan G. et al. Clinical implementation of a neonatal seizure detection algorithm. - February 2015. – Vol.70. – P.86–96.
4. Volpe J. Neurology of the Newborn. Elsevier Saunders – 2008,- 5th ed.; Neon. Seiz. 5; 203.
5. Hellström-Westas L., Boylan G. Systematic review of neonatal seizure management strategies provides guidance on anti-epileptic treatment. // Acta Paediatr.- 2015 Feb. - №104(2).- P. 123-9.
6. Строганова Т.А., Дегтярева М.Г., Володин Н.Н. Электроэнцефалография в неонатологии: Руководство для врачей.-М.: Гэотар Медицина, 2005.–279 с.
7. Shellhaas R.A. The American Clinical Neurophysiology Society's Guideline on continuous EEG monitoring in neonates. // American Clinical Neurophysiology Society. -2012.
8. American Clinical Neurophysiology Society Standardized EEG Terminology and Categorization for the description of Continuous EEG Monitoring in Neonates: Report of the American Clinical Neurophysiology Society Critical Care Monitoring Committee. / Tsuchida T., Wusthoff C.J., Shellhaas R.A. et al. // American Clinical Neurophysiology Society. -2012. – P. 25-30.

9. Shellhaas R.A. Continuous long-term electroencephalography: the gold standard for neonatal seizure diagnosis. // *Semin Fetal Neonatal Med.* - 2015 Jun. - №20(3). - P.149-53.

10. Obeid M., Mikati M. Expanding spectrum of paroxysmal events in children: potential mimickers of epilepsy. // *Paediatr. Neurol.* – 2007. - № 37. – P.309–16.

11. Developmental and benign movement disorders in childhood. / Bonnet C., Roubertie A., Doummar D. et al. // *Mov Disord.* – 2010. – № 25. – P.1317–34.

12. Nonepileptic paroxysmal events in a pediatric population. / Kutluay E, Selwa L, Minecan D. et al. // *Epilepsy Behav.* – 2010. - № 17. – P. 272–5.

13. Nonepileptic seizures in children. / Patel H., Scott E., Dunn D. et al. // *Epilepsia.* – 2007. - № 48. – P. 2086–92.

14. 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.

15. DiMario F.J. Jr. Paroxysmal nonepileptic events of childhood. // *Semin Paediatr Neurol.* - 2006. - № 13. – P. 208–21.

16. Paroxysmal non-epileptic motor events in childhood: a clinical and video-EEG-polymyographic study. / Canavese C., Canafoglia L., Costa C. et al. // *Developmental Medicine & Child Neurology.* – 2012. - № 54. – P. 334–338.

*Е.Е. Шунько, Т.П.Иванова, Д.М. Костюкова, Т.А. Орлова,
Л.В. Никонова, О.Э. Чайковская*

Нейромониторинг в неонатологии: дифференциальная диагностика пароксизмальных состояний у преждевременно рожденных детей

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

Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ», г. Киев

Введение. Пароксизмальные состояния у преждевременно рожденных детей часто остаются нераспознанными. Комплексный нейромониторинг обеспечивает проведение дифференциальной диагностики пароксизмальных состояний, своевременное лечение на госпитальном этапе, формирование групп риска развития с внедрением системы междисциплинарного раннего вмешательства при наблюдении преждевременно родившегося ребенка.

Цель. Провести клинико-электроэнцефалографическую диагностику пароксизмальных состояний эпилептического и неэпилептического генеза с целью оптимизации лечения, нейромониторинга групп риска преждевременно рожденных детей различного гестационного возраста.

Материалы и методы. В проспективное лонгитудинальное когортное клиническое исследование были включены 78 недоношенных детей гестационного возраста (ГВ) 24-36 недель с пароксизмальными состояниями в возрасте от 6 суток до 3 месяцев жизни, которые находились в отделении интенсивной терапии новорожденных и отделении интенсивного выхаживания глубоко недоношенных детей Неонатологического центра Национальной детской специализированной больницы «ОХМАТДЕТ». Проведен клинико-электроэнцефалографический дифференциальный анализ пароксизмальных эпилептических и неэпилептических

состояний с использованием стандартной электроэнцефалографии (BRAINTEST, DX-системы, Харьков). Продолжительность исследования колебалась от 40 минут до 6 часов в зависимости от клинических особенностей пароксизмальных состояний. Преждевременно рожденные дети, которым проводился ЭЭГ-мониторинг, были разделены на группы по ГВ: 24-27 нед., 28-31 нед., 32-33 нед., 34-36 нед. В группу контроля были отобраны дети из разных групп гестационного возраста. Оценка соответствия зрелости биоэлектрической активности (БЭА) головного мозга проводилась согласно классификации паттернов электрической активности головного мозга с Ellingson R.J. (Класс А до 30 нед, класс В -30-35 нед., класс С - 37 нед., класс D - 39 нед.). На основе протокола клинического исследования формулировался вывод и проводилось лечение с последующим клинико-электроэнцефалографическим мониторингом через 1-2 недели.

Результаты. В группе ГВ 24-27 нед. находилось 23% детей (n = 18), в группе ГВ 28-31 нед. находилось 57% детей (n = 44), в группе ГВ 32-33 нед. - 10% (n = 8), в группе ГВ 34-36 нед. - 10% (n = 8). Благодаря своевременно проведенному клинико-электроэнцефалографическому мониторингу в группе ГВ 24-27 нед. было выявлено пароксизмальные состояния эпилептического генеза (ПСЭГ) в 55,5% (10) детей, пароксизмальные состояния неэпилептического генеза (ПСНГ) - 44,4% (n=8), в группе ГВ 28-31 нед. - ПСЭГ в 72,7% (n=32), ПСНГ - 18,2% (n=8), в группе ГВ 32-33 нед. - ПСЭГ в 50% (n=4), ПСНГ - 50% (n=4), в группе ГВ 34-36 нед. - ПСЭГ 66,6% (n=4), детей, ПСНГ - 33,3% (n=2). В контрольной группе (n=8) проводилось клиническое наблюдение и сравнение с основной группой. При клинико-электроэнцефалографическом анализе установлен риск задержки развития биоэлектрической активности (БЭА) мозга в группах ГВ 24-27 нед., ГВ 28-31 нед., ГВ 32-33 нед. В группах детей ГВ 24-27 нед. и 28-31 нед. выявлено высокую частоту патологических паттернов в виде ЭЭГ-судорог (более 50%), преходящих эпилептиформных графоэлементов с диффузными и очаговыми изменениями коркового ритма. Группа ГВ 32-33 нед. имела высокую частоту ЭЭГ-судорог (50%) и транзиторных графоэлементов по данным ЭЭГ. В группе ГВ 24-27 нед. и 28-31 нед. обнаружена высокая частота геморрагических поражений (внутрижелудочковых кровоизлияний и геморрагических инсультов), перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) и сочетанных поражений паренхимы мозга. В группе ГВ 32-33 нед. обнаружена высокая частота гипоксически-ишемической энцефалопатии.

Выводы. Стандартная электроэнцефалография является необходимым электрофизиологическим методом для проведения дифференциальной диагностики пароксизмальных состояний у преждевременно рожденных детей. Клинико-электроэнцефалографический анализ показал связь между низким ГВ ребенка и риском задержки развития биоэлектрической активности мозга, подтверждает необходимость мониторинга онтогенетических маркеров развития биоэлектрической активности мозга для определения дальнейшего неврологического прогноза у преждевременно рожденных детей. Данные клинического исследования позволяют выделить группы ГВ 24-27, 28-31, 32-33 нед. высокого риска развития ЭЭГ-судорог, транзиторных графоэлементов, частоте очаговых и диффузных патологических паттернов ЭЭГ. Группы ГВ 24-27 нед. и 28-31 нед. наиболее уязвимые в отношении возникновения тяжелых инвалидизирующих структурных изменений паренхимы мозга, вследствие геморрагических поражений (внутрижелудочковых кровоизлияния и геморрагические инсульты), перивентрикулярной лейкомаляции, а группа ГВ 32-33 нед. имела самую высокую частоту гипоксически-ишемических поражений головного мозга. Группы риска в дальнейшем формировали судорожный синдром, который требует длительного лечения антиконвульсантами и ЭЭГ-мониторинга. Исследована связь между судорогами в неонатальном периоде, частотой электрографических судорог (ЭЭГ-судорог) и патологических паттернов ЭЭГ с признаками задержки

БЭА головного мозга с появлением в дальнейшем структурных изменений паренхимы мозга и формированием эпилептического синдрома с нарушениями развития ребенка. Дети с пароксизмальными состояниями требуют дальнейшего медицинского наблюдения с определением сроков необходимых вмешательств. Для проведения дифференциальной диагностики пароксизмальных состояний необходимо внедрение алгоритма обследования преждевременно родившегося ребенка командой подготовленных специалистов.

Ключевые слова: неонатальные судороги, преждевременно рожденные дети, пароксизмальные состояния неэпилептического генеза, электроэнцефалография.

*E.E. Shunko, T.P. Ivanova, D.M. Kostjukova, T.A. Orlova,
L.V. Nikonova, O.E. Chaykovska*

Neuromonitoring in neonatology – differential diagnostics of paroxysmal events in premature infants

**Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education,
National Children's Specialized Hospital "OHMATDYT"**

Introduction. Paroxysmal events in premature infants often remain unrecognized. Complete neuromonitoring provides differential diagnosis of paroxysmal conditions, timely treatment at the hospital, following-up prematurely born child for implementation of a system of early interdisciplinary intervention.

Goal. To run a clinical and electroencephalographic diagnostics of paroxysmal epileptic and paroxysmal nonepileptic events (PNEs) in order to optimize treatment, neuromonitoring of premature infants risk groups of different gestational ages.

Materials and methods. Prospective longitudinal cohort clinical study included 78 premature infants of gestational age (GA) 24-36 wks. with paroxysmal events aged 6 days to 3 months at the intensive care unit and intensive care of premature infants of the Neonatological Centre of the National Children's Specialized Hospital "OHMATDYT". Conducted clinical and electroencephalographic differential analysis of paroxysmal epileptic events and PNEs using standard electroencephalography by the computer electroencephalographic complex BRAINTEST, DX-systems, Kharkiv). The duration of the study ranged from 40 minutes to 6 hours according to the clinical features of paroxysmal states. Prematurely born children who underwent EEG monitoring were divided into groups of GA: 24-27 wks., 28-31 wks., 32-33 wks., 34-36 wks. Children from different groups of gestational age were selected to the group of control. Conformity assessment of maturity bioelectrical activity of the brain was performed according to the classification patterns of electrical activity of the brain by Ellingson R.J. (Class A - to 30 wks., class B - 30-35 wks., Class C - 37 wks., Class D - 39 wks.). A conclusion was formulated and a treatment was conducted with further clinical and electroencephalographic monitoring in 1-2 wks. according to the protocol of clinical trial.

Results. In the GA group of 24-27 wks. there were 23% of children (n = 18), the GA group of 28-31 wks. contained 57% of children (n = 44), the GA group of 32-33 wks. - 10% (n = 8), the GA group GA of 34-36 wks. - 10% (n = 8). Thanks to a timely conducted clinical and electroencephalographic monitoring group GA of 24-27 wks. paroxysmal epileptic events were detected to 55.5% (n=10) of children, paroxysmal nonepileptic events (PNEe) - 44.4% (n=8); GA group of 28-31 wks. - paroxysmal epileptic events to 72.7% (n=32), PNEe - 18.2% (n=8); GA group of 32-33 wks. - paroxysmal epileptic events to 50% (n=4), PNEe - 50% (n=4); GA group of 34-36 wks. - paroxysmal epileptic events to 66,6% (n = 4), PNEe – to 33,3% (n = 2). A clinical observation and comparison with the main group were conducted in the control group. The clinical and electroencephalographic analysis of the risk of brain bioelectrical activity developmental delay was revealed in GA groups of 24-27 wks.,

GA 28-31 wks., GA 32-33 wks. In GA groups of 24-27 wks. and GA groups of 28-31 wks. maximum frequency abnormal patterns in the form of EEG seizures (over 50%), transient (interictal) epileptic form graphic elements of diffuse and focal discharges were found. The GA group of 32-33 wks. had a high frequency of EEG seizures (50%) and transient (interictal) epileptic form graphic elements according to EEG data. In the GA group of 24-27 wks. and 28-31 wks. the highest percentage of hemorrhagic lesions (intraventricular hemorrhage and hemorrhagic stroke), periventricular leukomalacia (PVL) and the combined brain lesions were revealed. In the GA group of 32-33 wks. the highest incidence of hypoxic-ischemic encephalopathy was found.

Conclusions. The standard electroencephalography is necessary in electrophysiological methods of differential diagnostics of paroxysmal events in premature infants. The clinical and electroencephalographic analysis demonstrated a link between low GA and high risk of developmental delay of bioelectrical brain activity, confirming the need to monitor ontogenetic markers of brain bioelectrical activity to determine further neurological prognosis in premature infants. The data of clinical research can fetch out the GA groups of 24-27, 28-31, 32-33 wks. as for a high risk of EEG seizure, focal and diffuse abnormal EEG patterns. The GA groups of 24-27 wks. and 28-31 wks. are the most vulnerable in the event of severe disabling structural lesions of brain, resulting in hemorrhagic lesions (intraventricular hemorrhage and hemorrhagic stroke), periventricular leukomalacia. At the same time the GA group of 32-33 wks. had the highest proportion of hypoxic-ischemic brain lesions. The risk groups later form the convulsions syndrome, which requires a long-term treatment by anticonvulsants and EEG monitoring. A connection between seizures in the neonatal period, frequent detection of electrographic seizures (EEG-seizures) and abnormal EEG patterns with signs of brain delay with the following emergence of next severe structural lesions of brain and formation of resistant epileptic syndrome with impaired development of a child was researched. Children with paroxysmal events are in need of further medical observation with the definition of necessary interventions terms. An examination algorithm by a team of specially trained professionals for conducting a differential diagnosis of paroxysmal conditions of a prematurely born child is necessary to be implemented.

Key words: Neonatal seizures, prematurely born children, paroxysmal nonepileptical events, electroencephalography.

Відомості про авторів:

Є.С. Шунько - д. мед. н., професор, заслужений діяч науки і техніки України, зав. каф. неонатології НМАПО імені П.Л.Шупика. Адреса: 04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел.: (044) 236-09-61.

Т.П. Іванова - к. мед. н., Заслужений лікар України, зам. головного лікаря Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ». Адреса: 01135, Київ, вул. Чорновола 28/1, тел.: (044) 236-01-92.

Д.М. Костюкова - аспірант кафедри неонатології, спеціальність «Педіатрія», лікар-невролог дитячий відділення інтенсивного виходжування глибоко недоношених дітей Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ». Адреса: 01135, Київ, вул. Чорновола 28/1, тел.: (044) 236-69-20.

Т.А. Орлова - заслужений лікар України, зав. відділення інтенсивного виходжування глибоко недоношених дітей Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ». Робоча адреса: 01135, Київ, вул. Чорновола 28/1, тел.: (044) 236-69-20.

Л.В. Ніконова - зав. відділення інтенсивної терапії новонароджених Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ». Адреса: Київ, вул. Чорновола 28/1, тел.: (044) 236-39-55.

О.Е. Чайковська - к. мед. н., лікар ординатор відділення інтенсивного виходжування глибоко недоношених дітей Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ». Адреса: Київ, вул. Чорновола 28/1, тел.: (044) 236-69-20.