УДК 616.853+616.831-002-053.1-039.74

О.О. Мірошников

Пренатальні, перинатальні та неонатальні фактори ризику народження дітей з епілептичними енцефалопатіями

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 4(96): 64-70; doi: 10.15574/PP.2023.96.64

For citation: Miroshnykov OO. (2023). Prenatal, perinatal and neonatal birth risk factors of children with epileptic encephalopathies. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(96): 64-70; doi: 10.15574/PP.2023.96.64.

Негативний вплив перинатальних факторів на мозок може відігравати значну роль в етіопатогенезі епілептичних нападів у дітей раннього віку та в розвитку епілептичних енцефалопатій (ЕЕ).

Мета — вивчити особливості перебігу пренатального та неонатального періодів у дітей раннього віку з ЕЕ для подальшого формування груп ризику дітей, які потребують активного спостереження.

Матеріали та методи. Проаналізовано пренатальні та неонатальні особливості анамнезу 157 дітей з ЕЕ та їхніх матерів. Дітей поділено на три групи: I група — діти з ЕЕ, які мали дебют епілептичних нападів у віці до 1 року (n=75); II група — діти з ЕЕ, які мали дебют епілептичних нападів у віці від 1 року (n=44); III група — діти з епілептиформними та розвитковими енцефалопатіями (ЕРЕ) (n=38).

Результати. Перебіг вагітності в матерів дітей з ЕРЕ характеризувався високою частотою ранніх гестозів, загрози переривання в другій половині вагітності та багатоводдя (28,9%, 31,6%, 23,7%, відповідно). Частина (31,6%) дітей з ЕРЕ народилися передчасно, 21,1% — шляхом екстреного кесаревого розтину. Пологи в матерів дітей з ЕРЕ характеризувалися патологічним перебігом (44,7% випадків), слабкістю пологової діяльності та тривалим безводним періодом (36,8% і 28,9%, відповідно), народженням дитини з дистресом (21,1%). Перебіг неонатального періоду в дітей з ЕРЕ характеризувався вищою частотою розвитку гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (23,7%) порівняно з дітьми з іншими формами ЕЕ. У дітей I групи частіше спостерігалися синдроми рухових порушень (20,0%) та м'язової гіпотонії (17,3%).

Висновки. Встановлено обтяжливі фактори акушерсько-гінекологічного та соматичного анамнезу в жінок, перебігу пренатального та неонатального періодів життя. Ці фактори можуть бути підґрунтям для формування ЕЕ та ЕРЕ в дітей. Серед них — гестози, патологія плаценти, зміна кількості навколоплодових вод під час вагітності, патологічні пологи, синдром пригнічення центральної нервової системи та судомний синдром у немовлят. Отримані дані сприятимуть формуванню груп дітей високого ризику, які потребують активного спостереження.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, епілептичні енцефалопатії, пренатальний період, перинатальний період, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, дистрес плода.

Prenatal, perinatal and neonatal birth risk factors of children with epileptic encephalopathies

O.O. Miroshnykov

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

The negative impact of perinatal factors on the brain can play a significant role in the etiopathogenesis of epileptic seizures in young children and the development of epileptic encephalopathies (EE).

Purpose — to study the characteristics of the course of the prenatal and neonatal periods in young children with EE for the further formation of risk groups of children who need active monitoring.

Materials and methods. An analysis of prenatal and neonatal features of anamnesis of 157 children with EE and their mothers was carried out. The children were divided into 3 groups: the Group I — children with EE who had the debut of epileptic seizures before the age of 1 year (n=75); the Group II — children with EE who had the debut of epileptic seizures after the age of 1 year (n=44); the Group III — children with epileptiform and developmental encephalopathies (EDE) (n=38).

Results. The course of pregnancy in mothers of children with EDE is characterized by a high frequency of early gestosis, the threat of abortion in the second half of pregnancy and polyhydramnios (28.9%, 31.6%, 23.7%, respectively). Some (31.6%) of children with EDE were born prematurely, 21.1% by emergency caesarean section. Childbirth in mothers of children with EDE was characterised by a pathological course (44.7%), weakness of labor activity and prolonged dehydration (36.8% and 28.9%, respectively), and the birth of a child with distress (21.1%). The course of the neonatal period in children with EDE was characterized by a higher frequency of hypoxic-ischemic encephalopathy (23.7%) than in children with other forms of EE. In children of the Group I, syndromes of motor disorders (20.0%) and muscle hypotonia (17.3%) were more often observed.

Conclusions. Aggravating factors of obstetric-gynecological and somatic anamnesis in women, and the course of prenatal and neonatal periods of life, which can act as a basis for the formation of EE and EDE in children, have been established. Among them are preeclampsia, placental pathology, changes in the amount of amniotic fluid during pregnancy, pathological childbirth, central nervous system depression syndrome and convulsive syndrome in infants. The obtained data will contribute to the formation of high-risk groups of children who need active monitoring.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, epileptic encephalopathies, prenatal period, perinatal period, hypoxic-ischemic encephalopathy, fetal distress.

Епілептичні енцефалопатії (ЕЕ) — це гетерогенна група розладів нейророзвитку, за яких епілептична активність безпосередньо призводить до розвитку серйозних когнітивних і поведінкових порушень, що виходять за межі очікуваних лише від основної етіології (наприклад, вродженої вади розвитку центральної нервової системи — ЦНС) [2]. ЕЕ характеризуються частими фармакорезистентними нападами, вираженою міжіктальною епілептиформною активністю на електроенцефалограмі, а також порушеним нейрокогнітивним розвитком [16].

Оскільки ЕЕ можуть дебютувати як на тлі вже порушеного, так і нормального розвитку дитини, з 2017 р. науковим суспільством запропоновано термін «розвиткова енцефалопатія» (*developmental encephalopathy*) для позначення тих дітей, які вже мають порушення розвитку на момент появи епілептичних нападів [1]. У дітей з розвитковими енцефалопатіями (РЕ) когнітивні порушення можуть бути більшою мірою пов'язані безпосередньо з етіологічним фактором розладу (наприклад, моногенною, хромосомною або метаболічною патологією) та меншою мірою залежати від частоти епілептичних нападів або вираженості міжіктальної епілептиформної активності [17].

Окрему групу становлять діти з так званими «епілептиформними енцефалопатіями», у яких міжіктальні епілептиформні порушення на електроенцефалограмі безпосередньо призводять до нейрокогнітивних і поведінкових порушень більшою мірою, ніж клінічні епілептичні напади [15].

Останніми роками впровадження в практику високоточних методів генетичного тестування, зокрема, обстеження панелей генів або повного екзому методом секвенування наступної генерації (NGS), змінило уявлення про етіологію ЕЕ та РЕ [12]. У разі застосування методу NGS імовірні генетичні причини, переважно у формі моногенних розладів, виявляються у 18–48% дітей раннього віку з епілептичними нападами, при цьому цей показник вищий у дітей з фармакорезистентними нападами. На сьогодні перелік моногенних порушень, які можуть викликати розвиток ЕЕ та РЕ, включає понад 100 різних генів і продовжує щорічно поповнюватися [3,18].

Незважаючи на значну питому вагу генетичних факторів у розвитку ЕЕ, відомо також, що негативний вплив перинатальних факторів на мозок, який розвивається, може відігравати значну роль в етіопатогенезі епілептичних нападів у дітей раннього віку. Серед таких факторів ризику — вік матері від 35 років, цукровий діабет у матері, низькі оцінки за шкалою Апгар при народженні, внутрішньошлуночкові крововиливи, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, кістозна перивентрикулярна лейкомаляція та неонатальні судоми [4,7]. В інших дослідженнях показано, що ризик розвитку неонатальних судом, а в подальшому епілептичних нападів та ранньої смертності зростає зі зменшенням гестаційного віку (31–36 тижнів гестації — 5,01/1000; 28–30 тижнів — 54,9/1000; до 28 тижнів — 85,6/1000), зменшенням маси тіла при народженні та низькими оцінками за шкалою Апгар при народженні [6,14].

За даними вітчизняних дослідників, виділяють такі фактори гіпоксичного ушкодження ЦНС у новонароджених: 1) антенатальну гіпоксію плода; 2) інтранатальну гіпоксію плода; 3) постнатальну гіпоксію; 4) фактори, що спричиняють порушення ауторегуляції мозкового кровообігу [9,10,13].

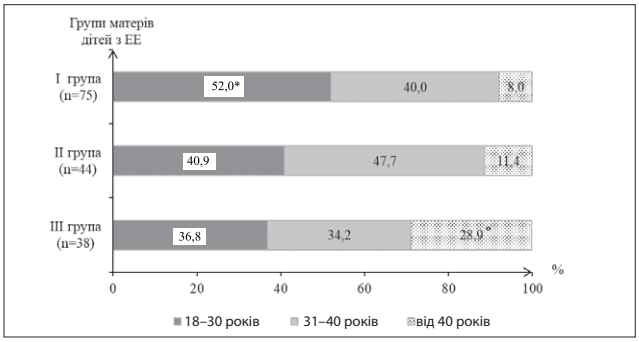
За даними М.І. Пітика, особливе місце серед етіологічних факторів ушкодження нервової системи посідає матково-плацентарна недостатність, яка призводить до гіпоксії плода. Близько половини (47%) випадків перинатальних уражень головного мозку мають гіпоксично-ішемічний генез [8].

Незважаючи на те, що взаємозв'язок між пренатальними гіпоксичними та геморагічними ураженнями ЦНС і розвитком неонатальних судом, а в подальшому структурної епілепсії є добре відомими фактом, системні дослідження факторів ризику пренатального та перинатального періодів, які могли б впливати на розвиток ЕЕ в дітей, на сьогодні вкрай обмежені.

Мета дослідження — вивчити особливості перебігу пренатального та неонатального періодів у дітей раннього віку з ЕЕ.

Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано дані 157 медичних карт стаціонарного хворого (003/О) (діти від 6 міс до 6 років, середній вік — 14,2±5,1 міс, 78 хлопчиків і 79 дівчаток), які були на стаціонарному лікуванні у відділенні психоневрології для дітей із перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (керівник —



Примітки: * — різниця вірогідна відносно III групи; ° — різниця вірогідна відносно I групи.

Рис. Вікова структура матерів дітей з різними формами епілептичних енцефалопатій, %

проф. Кирилова Л.Г.) із генетичними формами ЕЕ та епілептиформних і розвиткових енцефалопатій (ЕРЕ), а також дані акушерсько-гінекологічного та соматичного анамнезу їхніх матерів.

Дітей та їхніх матерів поділено на три групи: I група — діти з ЕЕ, які мали дебют епілептичних нападів у віці до 1 року (n=75), середній вік — 6,3±0,25 міс; II група — діти з ЕЕ, які мали дебют епілептичних нападів у віці від 1 року (n=44, середній вік — 14,5±0,63 міс); III група — діти з ЕРЕ (n=38, середній вік — 19,7±1,7 міс).

Дані проаналізовано за напрямами: пренатальні та неонатальні особливості обстежених дітей, характеристика матерів обстежених дітей (їхній репродуктивний та соматичний анамнез).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів.

Статистичну обробку даних проведено з використанням пакету «MedStat». Для проведення порівняння показників у трьох незалежних групах використано критерій Хі-квадрат (χ^2) Пірсона з поправкою Єтса.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз вікової структури матерів дітей з ЕЕ та ЕРЕ показав (рис. 1), що жінки віком до 30 років серед матерів дітей I групи становили більшість — 39 (52,0%) жінок, II групи — 18 (40,9%) осіб, а III групи — 14 (36,8%), що мало статистичну відмінність між групами ($p<0,05$). Натомість жінок віком від 40 років серед матерів дітей I групи було 6 (8,0%) осіб, II групи — 5 (11,4%), а III групи — 11 (28,9%), що мало статистичну відмінність між групами ($p<0,05$) (рис.).

За вищезазначеними даними можна припустити, що народження дітей з ЕЕ мають різні етіологічні аспекти, обумовлені особливостями мутагенезу. Так, у молодому віці переважно народжуються діти з мутаціями, які виникають *de novo*, у процесі ембріонального внутрішньоутробного розвитку, натомість у жінок віком від 40 років народження дітей з ЕРЕ може бути обумовлене генеративними мутаціями, кількість яких збільшується з віком у яйцеклітинах материнського організму [5,11].

Аналіз пологової діяльності в матерів дітей із різними формами ЕЕ та ЕРЕ виявив, що в переважної більшості усіх обстежених жінок (77,3%, 65,9% і 60,5% матерів I, II та III групи, відповідно) спостерігалися строкові пологи.

Слід зазначити, що майже в третині (31,6%) випадків серед матерів дітей III групи відмічалися передчасні пологи, тоді як серед матерів дітей II групи таких пологів було вже чверть (25,0%) випадків, а серед матерів дітей I групи — 14,7%, що виявило статистичну відмінність між групами ($p<0,05$).

Переношена вагітність реєструвалася з однаковою частотою в поодиноких випадках серед матерів дітей з різними формами ЕЕ та ЕРЕ (у 8,0%, 9,1% та 7,9% обстежених I, II та III груп, відповідно).

Аналіз виду пологів у жінок, які народили дітей з різними формами ЕЕ, встановив високу частоту оперативного родорозрішення (табл. 1): у кожному третьому (36,8%) випадку — серед матерів дітей III групи, у 25,3% та 22,7% випадків — серед матерів дітей I та II груп, відповідно ($p<0,05$).

Шляхом планового кесаревого розтину народилося 17,3% дітей I групи, 15,7% дітей III групи та 13,6% дітей II групи, шляхом екстреного кесаревого розтину — 8,0%, 9,1% та 21,1%, відповідно.

Перебіг вагітності в жінок досліджуваних груп характеризувався рядом ускладнень, частота яких переважала у матерів дітей з ЕРЕ (III група) — 71,1% (табл. 2). Так, у III групі жінок відмічалася вища частота раннього гестозу — 28,9% (у I та II групах — 14,7% та 13,6%, відповідно), прееклампсії — 18,4% (5,4% та 11,4%, відповідно), що мало вірогідні відмінності.

Загроза переривання в першій половині вагітності спостерігалася в кожної третьої матері дітей II групи — 36,4% (на відміну від показників інших груп: 9,3% — у I групі, 18,4% —

Таблиця 1

Особливості пологів у жінок, які народили дітей з різними формами епілептичних енцефалопатій, абс. (%)

Особливості пологів	Група жінок		
	I (n=75)	II (n=44)	III (n=38)
Порядковий номер пологів: – перші – повторні	 52 (69,3)* 23 (30,7)	 25 (56,8) 19 (43,2)	 18 (47,4) 20 (52,6)°
Терміновість пологів: – передчасні – термінові – переношена вагітність	 11 (14,7) 58 (77,3)* 6 (8,0)	 11 (25,0) 29 (65,9) 4 (9,1)	 12 (31,6)° 23 (60,5) 3 (7,9)
Види пологів: – вагінальні пологи – плановий кесарів розтин – екстрений кесарів розтин	 56 (74,7)* 13 (17,3) 6 (8,0)	 34 (77,3) 6 (13,6) 4 (9,1)	 25 (63,2) 6 (15,7) 8 (21,1)°

*Примітки: ** — різниця достовірна відносно III групи; ° — різниця достовірна відносно I групи.

Таблиця 2

Особливості перебігу вагітності в жінок, які народили дітей з різними формами епілептичних енцефалопатій, абс. (%)

Особливості перебігу вагітності	Група жінок		
	I (n=75)	II (n=44)	III (n=38)
Ранній гестоз	11 (14,7)	6 (13,6)	11 (28,9)°
Прееклампсія	4 (5,3)	5 (11,4)	7 (18,4)°
Загроза переривання вагітності: I половина II половина	 7 (9,3) 8 (10,7)	 16 (36,4)* 6 (13,6)	 7 (18,4) 12 (31,6)°
Фетоплацентарна недостатність	6 (8,0)	4 (9,1)	3 (7,9)
Маловоддя	15 (19,4)*	4 (9,1)	4 (10,5)
Багатоводдя	5 (6,5)	3 (6,8)	9 (23,7)°
Нормальний перебіг вагітності	23 (30,6)	16 (36,4)	11 (28,9)

*Примітки: ** — різниця достовірна відносно III групи; ° — різниця достовірна відносно I групи.

у III групі), а в другій половині — в кожної третьої матері дітей III групи — 31,6% (за іншими групами: 10,7% — у I групі, 13,6% — у II групі).

Висока частота гестозу та загрози переривання вагітності на пізніх термінах у матерів дітей з ЕРЕ свідчить про можливу роль ендотеліальної дисфункції на тлі існуючої до вагітності соматичної патології в жінок та імунного конфлікту між плодом та матір'ю, що призводить до фетоплацентарної недостатності.

Аналіз особливостей перебігу вагітності в матерів дітей з ЕЕ та ЕРЕ показав, що патологічна кількість навколоплодових вод (маловоддя, багатоводдя) виявлялася у всіх групах жінок із частотою від 6,5% до 23,7%.

Маловоддя найчастіше відмічалося серед жінок I групи — у 19,4% випадках, тоді як серед обстежених II та III груп ці показники становили 9,1% та 10,5%, відповідно ($p<0,05$). Багатоводдя переважно траплялося в жінок III групи — 23,7% (6,5–6,8% у I та II групах).

Аналіз акушерсько-гінекологічного та соматичного анамнезу в жінок досліджуваних груп дав змогу встановити ряд особливостей (табл. 3). Так, у матерів дітей III групи частіше спостерігалися порушення репродуктивної функції в анамнезі: мимовільні аборти — 36,8% (14,4% та 8,0% — у I та II групах, відповідно); медикаментозне переривання вагітності — 15,8% (9,1% та 4,0% — у II та I групах, відповідно); завмерлі вагітності — 18,4% (13,6% та 5,3% — у II та I групах, відповідно); безплідність — 18,4% (6,7–6,8% — в інших групах), що обумовило застосування допоміжних репродуктивних технологій у 15,7% матерів дітей з ЕРЕ ($p<0,05$).

У цілому для жінок цієї групи більш характерним був обтяжений акушерський анамнез, у тому числі народження від попередніх вагітностей дітей з вродженими вадами розвитку (15,58% — III група, 6,8% — II група, 4,0% — I група) ($p<0,05$).

Щодо особливостей соматичного статусу обстежених жінок слід зазначити, що в матерів дітей I групи під час вагітності переважала частота випадків анемії (26,6%) порівняно з іншими групами (II група — 15,9%; III група — 13,1%).

Чверть (25,0%) матерів дітей II групи перенесли інфекційні захворювання під час вагітності. У цій групі в більшості жінок спостерігалися підвищення артеріального тиску —

Таблиця 3

Характеристика акушерсько-гінекологічного та соматичного анамнезу матерів дітей з різними формами епілептичних енцефалопатій, абс. (%)

Акушерсько-гінекологічний та соматичний анамнез	Група матерів		
	I (n=75)	II (n=44)	III (n=38)
Мимовільні аборти в анамнезі	11 (14,6)	4 (9,1)	14 (36,8)°
Медикаментозне переривання вагітності	3 (4,0)	4 (9,1)	6 (15,8)°
Безплідність в анамнезі	5 (6,7)	3 (6,8)	7 (18,4)°
Допоміжні репродуктивні технології	3 (4,0)	1(2,3)	6 (15,9)°
Завмерлі вагітності	4 (5,3)	6 (13,6)	7 (18,4)°
Вроджені вади розвитку плода	3 (4,0)	3 (6,8)	6 (15,8)°
Гестаційний діабет	5 (6,7)	2 (4,5)	6 (15,8)°
Підвищений артеріальний тиск	8 (10,7)	9 (18,2)*	4 (10,5)
Психогенні розлади	6 (8,0)	1 (1,43)	3 (7,9)
Анемія вагітних	20 (26,6)*	7 (15,9)	5 (13,1)
Інфекційні захворювання	12 (16,0)	11 (25,0)*	6 (15,8)
COVID-19	8 (10,7)	6 (13,6)	5 (13,2)
Антибіотикотерапія	3 (4,0)	4 (9,1)	4 (10,5)
Вживання алкоголю	2(2,7)	3(6,8)	7 (18,4)°
Куріння	2(2,7)	7 (15,9)*	3 (10,5)

Примітки: * — різниця вірогідна відносно III групи; ° — різниця вірогідна відносно I групи.

Таблиця 4

Перебіг пологів у матерів дітей з різними формами епілептичних енцефалопатій, абс. (%)

Перебіг пологів	Група матерів		
	I (n=75)	II (n=44)	III (n=38)
Патологічні пологи	21 (28,0)	16 (36,4)	16 (44,7)°
Передчасне злиття навколоплідних вод	8 (10,7)	5 (11,4)	8 (21,1)°
Стрімкі пологи	9 (12,0)	13 (29,5)*	5 (13,2)
Слабкість пологової діяльності	11 (14,7)	8 (18,2)	14 (36,8)°
Сідничне передлежання	5 (6,7)	9 (20,1)*	4 (10,5)
Медикаментозна стимуляція	17 (16,1)	6 (13,6)	10 (26,3)°
Фізична стимуляція	6 (8,0)	6 (13,6)*	3 (7,9)
Розрив навколоплідного міхура	5 (6,7)	5 (11,4)	5 (13,2)°
Тривалий безводний період	7 (9,3)	9 (20,5)	11 (28,9)°
Дистрес плода	3 (4,0)	6 (13,6)	8 (21,1)°

Примітки: * — різниця достовірна відносно III групи; ° — різниця достовірна відносно I групи.

18,2% ($p<0,05$). Також саме в цій групі відмічалася найбільша частка (11,4%) жінок, які курили під час вагітності.

У групі матерів дітей III групи частіше, ніж в інших групах, реєструвалися випадки гестаційного діабету (15,8%) і вживання алкоголю під час вагітності 18,4%) ($p<0,05$). Антибіотики під час вагітності застосовували 10,5% обстежених жінок (відмінність між групами статистично не значуща, $p>0,05$).

Аналіз перебігу пологів (табл. 4) серед матерів усіх обстежених груп засвідчив досить високу частоту патологічного перебігу: від 42,1% у III групі до 28,0% випадків у I групі.

У третини матерів дітей III групи спостерігалася слабкість пологової діяльності (36,8%) і тривалий безводний період (28,9%), що потребувало медикаментозної стимуляції (26,3%) і призводило до високої частоти випадків дистресу плода легкого та помірного ступенів (21,1%) ($p<0,05$).

У матерів дітей II групи відмічався достовірно вищий рівень стрімких пологів (29,5%) і сідничного передлежання (20,1%). Найнижчий рівень патологічних пологів виявлявся в групі матерів дітей I групи — у 28,0% випадків, що, на нашу думку, може бути обумовлене переважанням у цій групі жінок віком до 30 років, які народжували вперше та мали менш обтяжений акушерсько-гінекологічний і соматичний анамнез.

Висока частота ускладнень пренатального та інтранатального періодів у дітей з різними формами енцефалопатій обумовила особливості перебігу неонатального періоду. Зокрема, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія легкого та середнього ступенів діагностувалася у 12,0% дітей I групи, 22,7% дітей II групи та 23,7% дітей III групи. Тяжкі гіпоксично-ішемічні уражен-

Таблиця 5

Перебіг неонатального періоду в дітей з різними формами епілептичних енцефалопатій, абс. (%)

Перебіг неонатального періоду	Група дітей		
	I (n=75)	II (n=44)	III (n=38)
Неускладнений	43 (57,3)	29 (65,9)*	14 (36,8)
Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія	9 (12,0)	10 (22,7)°	9 (23,7)°
Респіраторний дистрес-синдром	4 (5,3)	5 (11,4)°	4 (10,5)°
Жовтяниця новонароджених	9 (12,0)	10 (22,7)*	4 (10,5)
Реанімаційні заходи у пологовій залі	3 (4,0)	4(9,1)	5 (13,2)°
Штучна вентиляція легень	2 (2,7)	2 (4,5)	3 (7,9)
Синдром пригнічення ЦНС	2 (2,7)	4 (9,1)	3 (7,9)
Синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості	4 (9,52)	7 (10,0)	6 (13,04)
Синдром рухових порушень	15 (20,0)*	7 (15,9)	4 (10,5)
Синдром вегето-вісцеральних дисфункцій	5 (6,7)	5 (11,43)	4 (10,5)
Судомний синдром	6 (8,0)	7 (15,9)°	5 (13,2)
Синдром ліквородинамічних порушень	11 (14,7)	7 (15,8)	4 (10,5)
Синдром м'язової гіпотонії	13 (17,3)*	6 (13,6)	5 (13,2)

Примітки: * — різниця достовірна відносно III групи; ° — різниця достовірна відносно I групи.

ня, які потребували проведення реанімаційних заходів, відмічалися в усіх групах із частотою від 4,0% (I група) до 13,2% (III група) (табл. 5).

Частота респіраторного дистрес-синдрому новонароджених удвічі переважала в дітей II та III груп (11,4% та 10,5%, відповідно) (p>0,05). Жовтяниця новонароджених (22,7%) та судомний синдром (15,9%) частіше відмічалися в дітей II групи (p>0,05). У дітей I групи частіше виявлялися синдроми рухових порушень (20,0%) та м'язової гіпотонії (17,3%) (p>0,05).

Висока частота порушень неврологічного статусу в немовлят I групи при низькій частоті гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, імовірно, обумовлена негативним впливом патогенних мутацій на розвиток нервової системи, що порушує адаптацію новонародженого до зовнішнього середовища.

У цілому для більшості дітей I та II груп характерним був неускладнений неонатальний період (57,3% та 65,9%, відповідно), тоді як у дітей III групи таких випадків було лише 36,8%. Зазначені показники доводять важливу роль перебігу неонатального періоду з проявами синдрому пригнічення ЦНС як одного з тригерів розвитку ЕРЕ.

Висновки

Порушений перебіг пренатального та неонатального періодів життя є вкрай важливим фактором ризику порушень розвитку та функціонування нервової системи дітей, що може бути підґрунтям для формування в них різних форм ЕЕ. Обтяжливі фактори акушерсько-гінекологічного та соматичного анамнезу в жінок впливають на розвиток гестозів, патології плаценти або зміни кількості навколоплодових вод під час вагітності, що, своєю чергою, може бути тригером патологічних пологів та ускладнень неонатального періоду в дітей, зокрема, синдрому пригнічення ЦНС і судомного синдрому.

Результати аналізу особливостей пренатального та перинатального періодів у дітей із різними формами ЕЕ та особливостей перебігу вагітності й пологів у їхніх матерів доводять:

— перебіг вагітності в матерів дітей III групи характеризується високою частотою ранніх гестозів, загрози переривання в другій половині вагітності та багатоводдям майже в кожної четвертої жінки (28,9%, 31,6%, 23,7%, відповідно), що має статистично вірогідну відмінність від аналогічних показників серед матерів дітей I та II груп;

— половина (52,6%) дітей III групи народжені від повторних пологів, у третині (31,6%) випадків — передчасно, шляхом екстреного кесаревого розтину — у кожному п'ятому (21,1%) випадку;

— пологи в матерів дітей III групи в більшості (44,7%) випадків характеризуються патологічним перебігом, зі слабкістю пологової діяльності й тривалим безводним періодом майже в кожної третьої породіллі (36,8% та 28,9%, відповідно) та народженням дитини з дистресом (21,1%);

— перебіг неонатального періоду в дітей III групи характеризується вищою частотою розвитку гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (23,7%), ніж у дітей I та II груп. Натомість у дітей I групи частіше спостерігаються синдроми рухових порушень (20,0%) та м'язової гіпотонії (17,3%).

Отже, встановлено обтяжливі фактори акушерсько-гінекологічного та соматичного анамнезу в жінок, а також перебігу пренатального та неонатального періодів життя. Ці фактори можуть бути підґрунтям для формування ЕЕ та ЕРЕ в дітей. Серед них — гестози, загрози переривання в другій половині вагітності та багатоводдя під час вагітності, передчасні та патологічні пологи, народження шляхом екстреного кесаревого розтину, дистрес плода, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, синдром пригнічення ЦНС та судомний синдром у немовлят. Отримані дані сприятимуть формуванню груп дітей високого ризику, які потребують активного спостереження для своєчасного виявлення клінічних проявів ЕЕ та ЕРЕ.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Bartolini E. (2021). Inherited Developmental and Epileptic Encephalopathies. Neurology international. 13(4): 555–568. https://doi.org/10.3390/neurolint13040055.
2. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W et al. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. Epilepsia. 51(4): 676–685. https://doi.org/10.1111/j.1528–1167.2010.02522.x.
3. Chang YT, Hong SY, Lin WD, Lin CH, Lin SS, Tsai FJ, Chou IC. (2023). Genetic Testing in Children with Developmental and Epileptic Encephalopathies: A Review of Advances in Epilepsy Genomics. Children (Basel, Switzerland). 10(3): 556. https://doi.org/10.3390/children10030556.
4. Davis AS, Hintz SR, Van Meurs KP, Li L, Das A, Stoll BJ et al. (2010). Seizures in extremely low birth weight infants are associated with adverse outcome. The Journal of pediatrics. 157(5): 720–725.e52. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.04.065.
5. Dubov T, Toledano–Alhadef H, Bokstein F, Constantini S, Ben–Shachar S. (2016). The effect of parental age on the presence of de novo mutations – Lessons from neurofibromatosis type I. Molecular genetics & genomic medicine. 4(4): 480–486. https://doi.org/10.1002/mgg3.222.
6. Fukao T, Sano F, Nemoto A, Naito A, Yanagisawa T, Imai K et al. (2023). Factors associated with the development of epilepsy in very low birth weight infants. Pediatrics and neonatology. 64(6): 637–643. https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2022.12.019.
7. Glass HC, Hong KJ, Rogers EE, Jeremy RJ, Bonifacio SL, Sullivan JE et al. (2011). Risk factors for epilepsy in children with neonatal encephalopathy. Pediatric research. 70(5): 535–540. https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31822f24c7.
8. Hryhorova IA, Sokolova LI. (2020). Nevrolohiia. Nats. pidruch. dlia studentiv med. zakl. vyshch. osvity. Za red. I.A. Hryhorovoi, L.I. Sokolovoi. 3-ye vyd. pererobl. ta dopov. Kyiv: Medytsyna: 639. [Григорова ІА, Соколова ЛІ. (2020). Неврологія. Нац. підруч. для студентів мед. закл. вищ. освіти. За ред. І.А. Григорової, Л.І. Соколової. 3-є вид. переробл. та допов. Київ: Медицина: 639].
9. Martyniuk Vlu, Moiseienko RO, Panasiuk LO ta in. (2013). Perynatalni urazhennia nervovoi systemy u ditei: klinika, diahnostyka, rannia medyko-sotsialna reabilitatsiia. Zbirnyk naukovykh prats spivrobitnykiv NMAPO im. P. L. Shupyka. 22(3): 217–223. [Мартинюк ВЮ, Моісеєнко РО, Панасюк ЛО та ін. (2013). Перинатальні ураження нервової системи у дітей: клініка, діагностика, рання медико-соціальна реабілітація. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. 22(3): 217–223].
10. Martyniuk V.Iu. ta in. (2001). Klasyfikatsiia urazhen nervovoi systemy u ditei ta pidlitkiv. Za red. Martyniuka V.Iu. K.: Feniks: 192. [Мартинюк В.Ю. та ін. (2001). Класифікація уражень нервової системи у дітей та підлітків. За ред. Мартинюка В.Ю. К.: Фенікс: 192].
11. Mohiuddin M, Kooy RF, Pearson CE. (2022). De novo mutations, genetic mosaicism and human disease. Frontiers in genetics. 13: 983668. https://doi.org/10.3389/fgene.2022.983668.
12. Myers CT, Mefford HC. (2016). Genetic investigations of the epileptic encephalopathies: Recent advances. Progress in brain research. 226: 35–60. https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2016.04.006.
13. Perfilov OV, Vasylenko MA, Kyrylova LH ta in. (2001). Hipoksychno-ishemichni urazhennia holovnoho mozku u novonarodzhenykh i ditei pershoho roku zhyttia ta metody yikh likuvannia. Sotsialna pediatriia. Rozdil «Medyko-sotsialni aspekty reabilitatsii ditei z orhanichnymy urazhenniamy nervovoi systemy». Kyiv: 161–163. [Перфілов ОВ, Василенко МА, Кирилова ЛГ та ін. (2001). Гіпоксично-ішемічні ураження головного мозку у новонароджених і дітей першого року життя та методи їх лікування. Соціальна педіатрія. Розділ «Медико-соціальні аспекти реабілітації дітей з органічними ураженнями нервової системи». Київ: 161–163].
14. Pisani F, Facini C, Bianchi E, Giussani G, Piccolo B, Beghi E. (2018). Incidence of neonatal seizures, perinatal risk factors for epilepsy and mortality after neonatal seizures in the province of Parma, Italy. Epilepsia. 59(9): 1764–1773. https://doi.org/10.1111/epi.14537.
15. Singhal NS, Sullivan JE. (2014). Continuous Spike-Wave during Slow Wave Sleep and Related Conditions. ISRN neurology: 619079. https://doi.org/10.1155/2014/619079.
16. Stafstrom CE, Kossoff EM. (2016). Epileptic Encephalopathy in Infants and Children. Epilepsy currents. 16(4): 273–279. https://doi.org/10.5698/1535-7511-16.4.273.
17. Stenshorne I, Syvertsen M, Ramm–Pettersen A, Henning S, Weatherup E, Bjørnstad A et al. (2022). Monogenic developmental and epileptic encephalopathies of infancy and childhood, a population cohort from Norway. Frontiers in pediatrics. 10: 965282. https://doi.org/10.3389/fped.2022.965282.
18. Thakran S, Guin D, Singh P, Singh P, Kukal S, Rawat C et al. (2020). Genetic Landscape of Common Epilepsies: Advancing towards Precision in Treatment. International journal of molecular sciences. 21(20): 7784. https://doi.org/10.3390/ijms21207784.

Відомості про авторів:
Мірошников Олександр Олександрович — к.мед.н., ст. дослідник, учений секретар ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».
Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0002-7614-6335.
Стаття надійшла до редакції 16.09.2023 р.; прийнята до друку 15.12.2023 р.