

А.Б.Пальчик

ЛЕКЦИИ ПО НЕВРОЛОГИИ РАЗВИТИЯ

5-е издание, дополненное и переработанное



Москва
«МЕДпресс-информ»
2021

УДК 616.8-053.2

ББК 56.12:57.33

П14

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Информация для врачей. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Пальчик, Александр Бейнусович.

П14 Лекции по неврологии развития / А.Б.Пальчик. – 5-е изд., доп. и перераб. – Москва : МЕДпресс-информ, 2021. – 472 с. : ил.

ISBN 978-5-00030-823-3

В книге приведены сведения о морфологических, нейрохимических и функциональных аспектах развития нервной системы, концепциях неврологии развития, развитии основных неврологических функций, оценке неврологического статуса новорожденного, младенца и ребенка, гипоксически-ишемической энцефалопатии новорожденных, нарушениях сна, задержке психомоторного развития, методических проблемах неврологии детского возраста и др.

Со времени выхода в свет публикаций, посвященных данной тематике – «Эволюционная неврология» и «Введение в неврологию развития», – переосмыслен ряд положений, касающихся закономерностей онтогенеза, роли времени в неврологии развития, значения пластичности в развитии и патологии нервной системы. В настоящем издании большее внимание уделено теории эндогенных паттерн-генераторов, а также клиническим вопросам сомнологии, гендерным особенностям развития неврологических заболеваний, неврологии недоношенных детей, принципиально изменена лекция по синдрому дефицита внимания и гиперактивности.

В данной работе автор постарался дополнить, по возможности, представления педиатров и детских неврологов о развитии нервной системы, особенно его клинических аспектах. Издание построено в виде отдельных лекций, позволяющих менее формально, с избеганием чрезмерного цитирования и с большей образностью изложить необходимый материал.

Для детских неврологов, педиатров, психиатров и психологов, педагогов, дефектологов, а также для студентов медицинских и педагогических вузов.

УДК 616.8-053.2

ББК 56.12:57.33

ISBN 978-5-00030-823-3

© Пальчик А.Б., 2012, 2013, 2017, 2021

© Оформление, оригинал-макет, иллюстрации.

Издательство «МЕДпресс-информ», 2013, 2017, 2021

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	5
Введение	6
Лекция 1. Проблема времени в неврологии развития	9
Лекция 2. Морфологические, нейрохимические и функциональные аспекты развития нервной системы	23
§1. Морфологические аспекты развития нервной системы	23
§2. Нейрохимические аспекты развития нервной системы	32
§3. Развитие биоэлектрической активности головного мозга	36
Лекция 3. Основные концепции неврологии развития	52
§1. Концепция H.F.R.Prechtl	52
§2. Концепция P.Casaer	64
§3. Концепция Гарвардской медицинской школы	66
§4. Концепция развития T.G.R.Bower	71
§5. Психоаналитическая концепция	72
§6. Теория развития сенсомоторного интеллекта J.Piaget	73
§7. Концепция системогенеза	74
§8. Концепция возрастных кризисов Блонского–Выготского	76
Лекция 4. О некоторых основополагающих принципах современной нейронауки	81
§1. Структурно-функциональная организация нервной системы	81
§2. Принцип фрактала	82
§3. Теория детерминистского хаоса	85
§4. Fuzzy-logic- и neurofuzzy-системы	86
§5. Концепция пластичности нервной системы	91
§6. Симметрия и асимметрия мозга	94
§7. Нейропсихопатология складки	98
Лекция 5. Развитие основных неврологических функций	110
§1. Развитие двигательной функции	110
§2. Развитие чувствительности	131
Лекция 6. Оценка неврологического статуса новорожденного, младенца и ребенка	153
§1. Эволюционные принципы неврологического осмотра	153
§2. Надежность, валидность теста, его чувствительность и специфичность	157
§3. Интерпретация рутинного неврологического осмотра новорожденного	158
Лекция 7. Стандартные шкалы оценки нервной системы новорожденного	166
§1. Схемы неврологического обследования новорожденного	166
§2. Стандартные шкалы оценки психомоторного развития младенца	194

Лекция 8. Состояния нервной системы новорожденных	214
§1. Поведенческие состояния новорожденных	216
§2. Транзиторные состояния нервной системы новорожденных	222
§3. Состояния, отражающие дисфункцию нервной системы	225
Лекция 9. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных	230
Лекция 10. Нарушения сна	263
Лекция 11. Синдром дефицита внимания и гиперактивности	293
§1. Общие замечания	293
§2. Факторы риска, этиология и патогенез	294
§3. Клиническая картина	312
§4. Диагностика	316
§5. Лечение	322
Лекция 12. Задержка психомоторного развития	337
§1. Общие замечания	337
§2. Синдром ломкой X-хромосомы	347
§3. Фетальный алкогольный синдром	349
§4. Неврологические осложнения при задержке внутриутробного развития	362
Лекция 13. Материальные основы аутизма	370
Лекция 14. Половой диморфизм развития неврологических заболеваний у детей	383
Лекция 15. Фронтостриарные взаимоотношения в развитии когнитивных и поведенческих нарушений у детей	395
§1. Общие замечания	395
§2. Материальные основы поведения и когнитивных функций	396
§3. Нарушения поведения младенцев	404
§4. Сравнительная характеристика основных поведенческих и когнитивных расстройств детского возраста	409
§5. Заключение	415
Лекция 16. Интрига раннего развития	420
§1. Особенности раннего формирования структуры головного мозга ..	420
§2. Временная и материальная обусловленность раннего функционального развития	423
§3. Иллюзии раннего развития	433
§4. «Рифмы» и ритмия раннего развития	438
Лекция 17. Методические проблемы неврологии детского возраста	441
Заключение	449
Приложения	451
Приложение 1. Основные показатели психического, речевого и моторного развития по J.Lach (1997) и расчет коэффициентов индивидуального и моторного развития	451
Приложение 2. AIMS (Alberta Infant Motor Scale, 1994)	464

ВВЕДЕНИЕ

Педиатрия как медицинская дисциплина радикально отлична от медицины взрослых, так как представляет сочетание медицины болезней и медицины развития.

И.М.Воронцов

Эволюционная неврология, или неврология развития, находится в сфере компетенции нейронаук и педиатрии. По мнению J.Alpert (1995), эволюционная педиатрия как клиническая дисциплина существует немногим более 30 лет, что привело к возникновению представлений о новых формах детских заболеваний, таких как дефицит внимания и гиперактивность, наркотическая и токсическая зависимость, которые сосуществуют с классическими педиатрическими проблемами – полиомиелитом, менингитом и т.д. Как утверждает этот же автор, последние 30 лет озаменованы «новой, другой детской заболеваемостью», и в частности «другой неврологической детской заболеваемостью».

Основная задача неврологии развития заключается в изучении нервной системы на различных этапах онтогенеза от внутриутробного периода до периода зрелости. Практическим воплощением неврологии развития служит распознавание различных феноменов эволюции нервной системы и отнесение этих феноменов к признакам как оптимального или субоптимального развития, так и явной патологии, а также разработка методов коррекции эволюционных расстройств. В связи с этим необходимо упомянуть, что развитие – это необратимое, направленное, закономерное изменение.

Неврология развития в России имеет непростую судьбу. Отечественные эволюционные морфология и физиология нервной системы всегда находились на передовых рубежах мировой нейронауки. Достаточно вспомнить имена А.А.Ухтомского, Л.А.Орбели, И.А.Аршавского, А.В.Войно-Ясенецкого, А.А.Волохова, А.Н.Шеповальникова, И.А.Вахрамеевой, А.Г.Кнорре, С.Н.Оленева и других. Напротив, клиническая неврология развития оказалась не так широко охвачена в трудах отечественных практических врачей. Последовательное изучение клинических вопросов неврологии развития предпринято сотрудниками Российского государственного медицинского университета и Института дефектологии АПН Л.Т.Журба, Л.О.Бадаляном, Е.М.Мастюковой и Е.Д.Айгори, которые адаптировали концепцию системогенеза П.К.Анохина и К.В.Судакова к прикладным клиническим задачам.

За рубежом существует ряд специализированных журналов (*Journal of Child Neurology*, *Journal of Pediatric Neurology*, *Neuropediatrics*, *Developmental*

Medicine and Child Neurology, Brain and Development, Early Human Development, Developmental Brain Dysfunction), которые всецело посвящены детской неврологии как неврологии развития.

В 2002 г. нами было издано руководство «Эволюционная неврология», которое в настоящее время стало малодоступно читателю. В 2007 г. мы приняли трансформацию данного руководства, издав монографию «Введение в неврологию развития», представленная в форме 12 лекций.

В 2012, 2013, 2017 гг. были выпущены «Лекции по неврологии развития», содержавшие последовательно 14 и 15 лекций, явившихся, по сути, продолжением предыдущих двух работ.

Для написания настоящего варианта лекций помимо обычного накопления нового материала по отдельным заболеваниям, который по возможности был добавлен в рукопись, есть более веские основания.

В данной работе внесены ремарки относительно:

- формирования основных функций у плода;
- методологии оценки и диагностической ценности генерализованных движений;
- эпидемиологии и нейровизуализации при гипоксически-ишемической энцефалопатии;
- расстройств сна;
- эпидемиологии фетального алкогольного синдрома.

Наряду с этим предложены новые две лекции «Фронтостриарные взаимоотношения в развитии когнитивных и поведенческих нарушений у детей» и «Интрига раннего развития».

В значительной степени этому способствовало участие в симпозиумах по неврологии развития, состоявшихся под руководством Н.Ф.Р. Prechtl в 2001–2007 гг., а также неоценимую роль сыграло проведение мастер-классов по неврологии развития в г. Алматы совместно с С. Einspieler в 2011 и 2019 гг.

Собственные исследования, касающиеся вопросов гипоксически-ишемической и токсических энцефалопатий новорожденных, боли у новорожденных детей, в значительной мере дополнили наши представления о ряде состояний и заболеваний, что нашло отражение в четырех изданиях «Гипоксически-ишемической энцефалопатии новорожденных» и «Токсических энцефалопатий новорожденных» А.Б.Пальчика и Н.П.Шабалова, «Неврологии недоношенных детей» А.Б.Пальчика, Л.А.Федоровой и А.Е.Понятишина, а также двух изданий «Электроэнцефалографии в неонатальной неврологии» А.Е.Понятишина и А.Б.Пальчика. Материалы, изложенные в этих монографиях, представлены в данной работе сжато и фрагментарно с надеждой на то, что заинтересованный читатель обратится к этим книгам для более детального ознакомления.

За последние годы в России вышло несколько изданий, посвященных некоторым аспектам развития нервной системы, подготовленных группой авторов под руководством И.А.Скворцова.

В данной работе мы хотели дополнить, по возможности, представления педиатров и детских неврологов о развитии нервной системы, особенно его

клинических аспектах. Настоящее издание мы решили представить в виде отдельных лекций, позволяющих менее формально, с избеганием чрезмерного цитирования и с большей образностью изложить необходимый материал. Лекции, в свою очередь, не равнозначны по объему, но мы надеемся, что это не отразилось на качестве их содержания. Наряду с этим мы осознаем невозможность создать в настоящее время полное руководство по неврологии развития, которое бы удовлетворяло в равной мере высоким требованиям достижений нейронауки, отражало бы успехи современной нейроморфологии, нейрохимии и нейрофизиологии и включало в полном объеме клинические вопросы неврологии развития.

Автор считает своим долгом высказать глубокую благодарность профессорам Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Н.П.Шабалову, И.М.Воронцову, Е.А.Савельевой-Васильевой, В.И.Гузовой, профессору Психоневрологического института им. В.М.Бехтерева Е.Е.Дубининой и профессору Берлинского университета И.Соколову за дискуссию и советы по созданию отдельных глав настоящей книги, а также доцентам кафедры психоневрологии факультета повышения квалификации и постдипломной подготовки Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета А.Е.Понятишину и Л.А.Федоровой, аспирантам кафедры С.А.Бочкаревой, И.В.Евстафеевой, С.В.Легоньковой, Г.И.Софроновой и Д.С.Юрьевой, совместная работа с которыми позволила осмыслить некоторые вопросы, изложенные в монографии. Наряду с этим автор выражает благодарность руководству Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета за предоставленную возможность чтения лекций в рамках курса усовершенствования врачей на факультете повышения квалификации и постдипломной подготовки.

ЛЕКЦИЯ 1. ПРОБЛЕМА ВРЕМЕНИ В НЕВРОЛОГИИ РАЗВИТИЯ

Повсюду, где что-нибудь живет, всегда найдется раскрытый реестр, в котором время ведет свою запись.

Анри Бергсон

Начиная с предмета рассмотрения современной неврологии, необходимо осознать, какие проблемы и вопросы решает неврология как классическая клиническая дисциплина и какие дополнительные черты привносит неврология развития в систему наук о мозге.

В классическом пособии M.Mumenthaler «Neurology» указано, что клиническая неврология основана на 6 «W».

1. **What was onset?** (каков дебют – анамнез);
2. **What can be found?** (что обнаружено – физикальное обследование);
3. **Where is lesion situated?** (где находится поражение – топический диагноз);
4. **Why is patient ill?** (почему болен пациент – этиологический диагноз);
5. **What is the course of the illness?** (каково течение болезни – прогноз);
6. **What is the management?** (чем можно помочь – лечение).

Наиболее важным вопросом «классической» неврологии, по мнению автора, является третий: **Where** (где?).

Неврология развития предполагает еще одно и, возможно, самое значимое «W»: **When** (когда?).

Проблема времени занимает особое место в неврологии развития.

Особое место времени в неврологии развития обусловлено, в частности, тем, что «философское рассмотрение понятия времени чаще всего сопряжено с понятием изменения, будь то в форме движения, процессуальности или развития» (Брокгауз. Философия, 2010).

Время является основным понятием философии и естествознания.

Платон и Фома Аквинский относились ко времени как к преходящей и конечной форме проявления вечности, присущей Богу и абсолютному духу.

И.Ньютон считал, что время может быть *абсолютным* как внешнее условие бытия и *относительным*, если выражает длительность конкретных состояний и измеряется посредством различных периодических процессов.

Р.Декарт и В.Лейбниц представляли время как длительность процессов и меру всеобщего изменения тел.

Д.Беркли и Д.Юм видели во времени форму упорядочения комплекса ощущений и опытных данных.

И.Кант трактовал время как априорную форму чувственного восприятия.

А.Бергсон отмечал, что абстрактное время, приписываемое материальному предмету или изолированной системе, состоит из определенного числа «одновременностей», или, в общем плане, «соответствий», и число это остается одним и тем же, каковы бы ни были по своей природе интервалы, разделяющие эти соответствия. Когда речь идет о неорганизованной материи, не возникает вопрос об интервалах, между которыми может совершаться все что угодно. Здравый смысл и наука, имеющие дело с отдельными предметами, размещаются на границах интервалов, а не в них самих.

Ж.П.Сартр считал, что время – это форма субъективного существования человека, исчезает вместе со смертью личного «Я».

Э.Гуссерль в «Феноменологии внутреннего сознания времени» рассматривает эту категорию через феномены протекания, как непрерывность постоянных изменений, образующих неразрывное единство, которое нельзя разделить на участки, которые могли бы существовать сами по себе, на фазы, которые могли бы существовать сами по себе, на точки непрерывности.

В крупнейшем философском трактате XX в. «Бытие и время» М.Хайдеггер рассматривает время как самую значимую характеристику бытия, определяющую онтологическую основу человеческого существования как конечного.

Применительно к естественнонаучным основам неврологии развития время реализуется в качестве внутренних и внешних систем отсчета (таймеров).

Поводом для осмысления проблемы времени в неврологии в целом и неврологии развития в частности послужил комический случай, произошедший в Лондоне с основоположником неврологии развития Н.F.R.Prechtl (2001): российский эмигрант, желавший поинтересоваться у него, который час, вместо «What time is it?» спросил «What is time?» (Что такое время?).

Анри Бергсон (2006) полагал, что объективное время является конструкцией рассудка по модели пространства, а изначально и созидательным временем служат переживания.

Б.Йёнссон (2006) отмечает, что надо различать два понятия времени: внутреннее (субъективно переживаемое) и внешнее (объективное, по сути своей атомное). Однако субъективно переживаемое время на самом деле столь же истинно, как и механическое/атомное, которое показывают часы – проблема только в том, что эти два времени истинны в разных измерениях.

По мнению G.Müller (2001), в организме существуют три варианта *внутреннего* отсчета времени:

1. Метроном

- а) нейронный (0,01–10 с);
- б) кардиальный (~1 с) (рис. 1.1);
- в) ионный – Ca^{2+} , K^+ , Na^+ , Cl^- (с–мин) (рис. 1.2);
- г) цАМФ (с–мин) (см. рис. 1.3);
- д) клеточный цикл (10 мин–сутки);
- е) гормональный цикл (10 мин–дни).

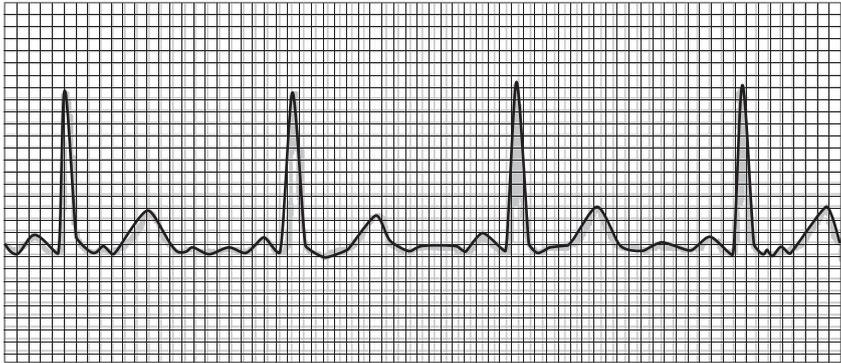


Рис. 1.1. Электрокардиограмма.

2. Песочные часы

- а) фиксированное число клеточных делений;
- б) пороги образования биохимических продуктов (см. рис. 1.4).

3. Часы

- а) периодическая генная активация (см. рис. 1.5);
- б) геномные цепи.

Генные часы имеют 3 основных особенности:

1. Внутренняя осцилляторная способность продуцировать циркадные ритмы (с периодичностью около суток).
2. Внутренняя осцилляторная способность адаптировать циркадные ритмы к изменяющемуся циклу день–ночь в течение года.
3. Осцилляторная способность регулировать поведение, двигательную активность, цикл сон–пробуждение–бодрствование.

Время отражается не только в интервалах и скоростях, но и ритмах. Существует много различных ритмов: биологические, социальные, мыслительные, музыкальные.

Некоторые ритмы возможны только в детстве (Йёнссон Б., 2006).

Удивительным примером неочевидной значимости внутренних ритмов в понимании патологических процессов является ритм мигания (blink rate). Как показывает ряд исследований, ритм мигания является отражением

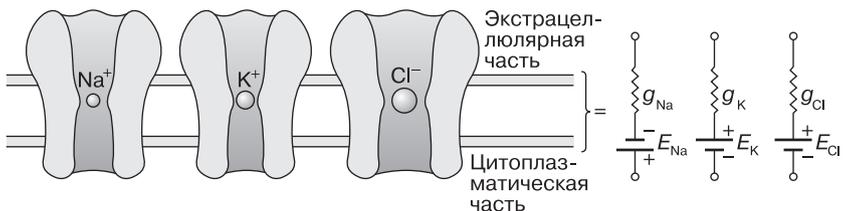


Рис. 1.2. Каналы K^+ , Na^+ , Cl^- на мембране нейрона.

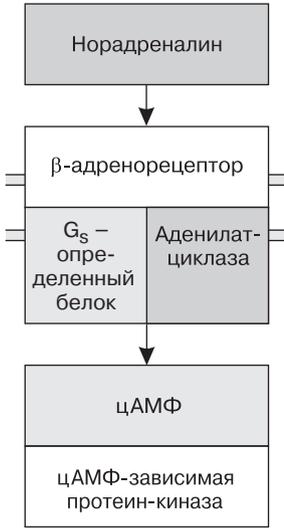


Рис. 1.3. Система цАМФ.

Система арахидоновой кислоты

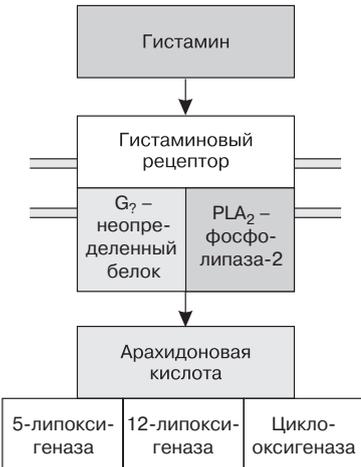


Рис. 1.4. Образование липоксигеназы и циклооксигеназы в метаболизме арахидоновой кислоты.

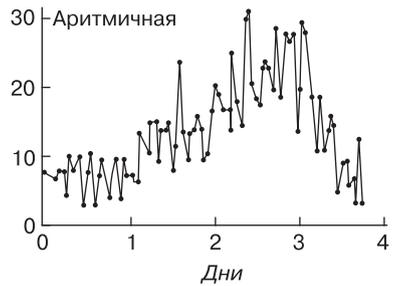
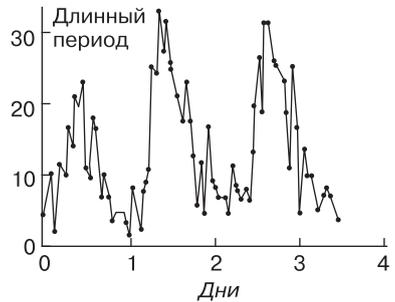
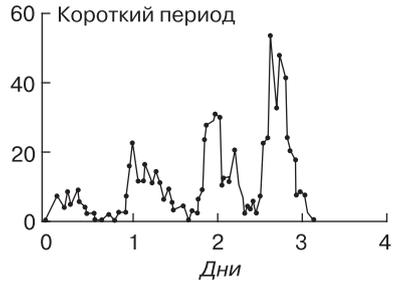
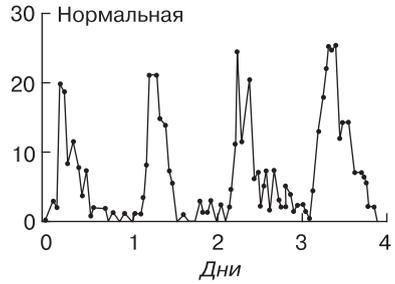


Рис. 1.5. Генная активация поведения взрослой Drosophila.

активности дофамина и состояния дофаминергических рецепторов. При ряде заболеваний, в генезе которых имеет значение дефицит дофамина (болезнь Паркинсона, аутизм), отмечено снижение частоты мигания; при других психоневрологических расстройствах (синдром ломкой X-хромосомы, синдром Прадера–Вилли, шизофрения, панические атаки) – увеличение частоты (Agostino R. et al., 2008; Caplan R., Guthrie D., 1994; Holsen L., Thompson T., 2004; Iriarte L.M. et al., 1989; Karson C.N., 1994; Kimber T.E., Thompson T., 2000; Kojima J. et al., 2002; Roberts J.E. et al., 2005).

На функцию дофаминергических структур существенно влияет обмен железа, и при перенесенных в раннем детстве железодефицитных анемиях в дальнейшем (в юношестве и взрослом возрасте) формируются нарушения контроля и выполнения ряда исполнительских функций (Lozoff B., 2011). В связи с этим возникает вопрос, не являются ли ранние изменения ритма мигания маркерами более поздних неврологических и психопатологических нарушений? Так, ранние эндогенные ритмы становятся судьбоносными для будущего человека и его существования во «внешнем времени», играют роль в развитии широкого спектра заболеваний.

Наиболее ярким показателем внешнего отсчета времени является возраст развивающегося организма. Таким образом, возникают особые понятия, характеризующие роль возраста в развитии человека, и оценки этого развития:

- адекватный возрасту;
- специфичный возрасту;
- зависимый от возраста;
- связанный с возрастом.

Примером *адекватности* возрасту может быть неврологический осмотр. Неврологический осмотр становится информативным лишь тогда, когда он наиболее полно отражает функциональные особенности нервной системы в определенном состоянии. Если процедура неврологического осмотра длительна, то те или иные показатели могут быть получены при различных состояниях ребенка (например, активном бодрствовании и физиологическом утомлении) и не отражать истинной картины организации нервной системы. Это обстоятельство требует ограничения по продолжительности неврологического осмотра и включения в него только соответствующих данному возрасту тестов. Изучение координации и статики, дискриминационной чувствительности у новорожденного ребенка, шейно-тонических и лабиринтных рефлексов у школьника, безусловно, непродуктивно. Необходимость лаконичности осмотра ребенка раннего возраста вытекает также из логических предпосылок, а именно из известной теоремы К.Гёдел (1930–1938), краткое содержание которой заключается в том, что если формальная система непротиворечива, то она неполна; в то же время если формальная система непротиворечива, то ее непротиворечивость нельзя доказать средствами, формализуемыми в этой системе. Реальное практическое воплощение теоремы К.Гёдел актуально в процессе диагностики, так как чрезмерная детализация в диагностическом процессе с целью достижения полноты представлений закономерно приводит к их противоречивости. Таким образом, осмотр в со-

ответствии с требованиями неврологии развития должен быть компактен и включать в себя приемы и тесты, которые адекватно отражают функциональное состояние нервной системы в данном возрастном промежутке.

Иллюстрацией явлений, *специфичных* возрасту, может послужить динамика формирования генерализованных движений (general movements – GMs) у плода, новорожденного и ребенка грудного возраста. GMs являются одним из первичных и фундаментальных видов активности человека, и они возникают на 8-й неделе внутриутробного развития. Развитие и динамика GMs происходят под влиянием так называемых эндогенных паттерн-генераторов. Существуют 3 основных типа GMs: writhing (корча, корченье), fidgety (ерзание) и произвольные антигравитационные и манипулятивные движения. Временной период формирования writhing GMs падает на 8–46 нед. постменструального возраста, fidgety GMs – на 46–56 нед. постменструального возраста, произвольные антигравитационные и манипулятивные движения развиваются после 56–60 нед. постменструального возраста. Нарушение временных промежутков возникновения GMs отражает глубинные расстройства организации нервной системы ребенка и имеет высокое прогностическое значение. Если в свойственный для этих движений срок (46–56 нед. постменструального возраста) не формируются fidgety GMs, а преобладают аномальные writhing GMs, то независимо от неврологического статуса младенца и результатов нейровизуализации с вероятностью 96–100% у него разовьется спастическая форма детского церебрального паралича (ДЦП) (если writhing GMs судорожно-синхронизированные) или гиперкинетическая форма (если writhing GMs хаотичные).

Другим, уже исключительно клиническим, примером явлений, специфичных возрасту, служат судороги 5-го дня. Эти припадки возникают в конце первой недели жизни у здоровых доношенных детей, носят мультифокальный клонический характер, часто сопровождаются апноэ, длятся менее суток и никогда не встречаются после 15 дней жизни. До настоящего времени единственной находкой у этих младенцев было выявление дефицита цинка в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) (Volpe J.J., 2001).

К феноменам, *зависимым* от возраста, можно отнести время дебюта и манифестации ряда неврологических заболеваний. Подобные сроки известны для многих заболеваний: в частности, ранняя детская форма болезни Верднига–Гоффманна возникает на втором полугодии первого года жизни, прогрессирующая мышечная дистрофия Дрейфуса – между 3 и 4 годами, тики развиваются чаще в периоде от 5 до 8 лет, неврозоподобное заикание – около 3 лет, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия – чаще между 20 и 27 годами жизни. В случае генетического характера заболевания дебют и пик манифестации закреплены эндогенными счетчиками времени. Однако ряд заболеваний, в формировании которых основное значение имеет фактор развития (эволюции) нервной системы, разворачиваются по другим, менее очевидным механизмам.

Крупнейший современный детский невролог и эпилептолог J.Aicardi (2001) отмечает, что один и тот же морфологический дефект в головном

мозге – мезотемпоральный склероз, особенностью которого является поражение зон СА-1 и СА-3 гиппокампа, – может послужить причиной разных форм эпилепсии: инфантильного спазма (синдром Веста) у ребенка до 1 года и синдрома Леннокса–Гастро у ребенка от 1 года до 7 лет. Причиной разных клинических манифестаций одного и того же структурного нарушения, по мнению J. Aicardi, служит созревание морфофункциональных нейронных ансамблей и медиаторных систем в онтогенезе, приводящее к тому, что крайне возбудимый мозг новорожденного становится менее возбудимым. Автор выделяет 4 этапа в формировании эпилепсии:

I. От рождения до 3–4 мес.

Характеризуется рядом припадков, ограничивающихся только периодом новорожденности; частое возникновение припадков вследствие поражения мозга; часто тяжелый исход; редкость генерализованных форм; редкость билатеральных синхронных разрядов на электроэнцефалограмме (ЭЭГ).

II. От 3–4 мес. до 3–4 лет.

Характеризуется повышением встречаемости «случайных» судорог, парциальных форм эпилепсии; частое возникновение припадков вследствие поражения мозга; дебют так называемой эпилептической энцефалопатии; редкость билатеральных синхронных разрядов на ЭЭГ.

III. От 3–4 до 10 лет.

Для этого периода характерно отсутствие «случайных» судорог, преобладание идиопатических форм эпилепсии, формирование синхронизации на ЭЭГ и комплексов пик–волна.

IV. Старше 10 лет.

Для этого периода типично снижение частоты припадков и большая выявляемость идиопатических форм эпилепсии.

Наконец, примером явлений, *связанных* с возрастом, могут быть перивентрикулярные поражения головного мозга у недоношенных детей. У недоношенных детей, как правило, сроком гестации менее 32 нед., массой тела менее 1500 г имеется ряд морфофункциональных особенностей головного мозга, с которыми связана специфическая для этого возраста патология нервной системы.

В области передних рогов боковых желудочков находится так называемый герминальный матрикс, или зародышевое вещество, который подлежит обратному развитию при благополучно протекающей беременности на 32-й неделе.

Перивентрикулярная область на этом сроке имеет преимущественно терминальный, рассыпчатый, а не магистральный тип кровоснабжения.

Мозговой кровоток в данный период фактически линейно зависит от системного артериального давления (феномен «пассивного» давления) вследствие недостаточно сформированного процесса ауторегуляции (спазма и дилатации артерии).

Перивентрикулярная олигодендроглия малодифференцирована, незрела и крайне чувствительна к воздействию свободных радикалов и возбуждающих аминокислот (глутамат, аспартат).

Два морфологических фактора (герминальный матрикс и тип кровоснабжения), функциональный (феномен «пассивного» давления) и нейрохимический (повышенная чувствительность незрелой олигодендроглии к свободным радикалам и возбуждающим аминокислотам) факторы определяют развитие специфических для указанного периода перивентрикулярных поражений головного мозга (перивентрикулярную лейкомаляцию и пери-, интравентрикулярное кровоизлияние) в зависимости от преобладания ишемии, гиперемии или гипоксии мозга.

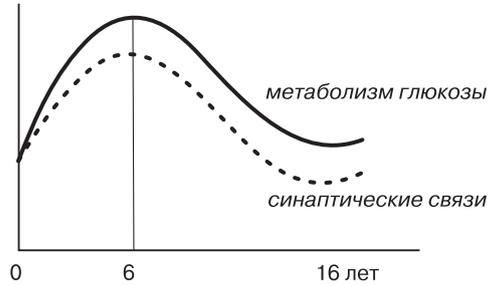
Следующий аспект проблемы времени у развивающегося ребенка – это *взаимоотношение динамики внутренних процессов и внешней манифестации во времени*. В современной неврологии развития присутствуют ряд концепций, согласно которым в эволюции младенца существуют определенные критические периоды, которые определяются таймерами эндогенных процессов. В первую очередь, это касается процесса так называемой «основной неврологической трансформации» (major neurological transformation) (Prechtl H.F.R., 1984) – совокупности морфофункциональных изменений в нервной системе, происходящих на период 48–56 нед. постменструального возраста (см. лекцию 5).

Помимо периода «основной неврологической трансформации», для иллюстрации драматических событий в нервно-психическом развитии ребенка можно упомянуть возраст около 6 лет. Морфологические и позитронно-эмиссионные исследования показывают, что именно на этот возраст приходится максимум образования синаптических связей и потребления глюкозы в больших полушариях головного мозга за весь жизненный цикл человека (Chugani H., 2001) (рис. 1.6). В этот же период заканчивается дифференцировка коры головного мозга, начинает доминировать α -активность на ЭЭГ (Göllnitz G., 1973). Сочетание во времени эндогенных морфофункциональных и нейрохимических процессов вызывает целый ряд заметных изменений в нервнопсихической сфере ребенка: для этого периода характерно окончательное формирование речи, очередной возрастной кризис по Блонскому–Выготскому. Перечисленные факторы могут служить причиной наиболее яркой манифестации в этом возрасте синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) (Пальчик А.Б., 2002; Чутко Л.С. и др., 2003).

С другой стороны, на возраст около 6 лет падает «перекрест» в накоплении серотонина в клетках Пуркинье мозжечка у аутичных и здоровых детей. Если у здоровых детей пик содержания серотонина приходится на 2–4 года с последующим снижением этого процесса после 6 лет, то у детей с формирующимся аутизмом продукция серотонина продолжает прогрессивно нарастать после 6 лет, достигая определенного «плато» в подростковом возрасте (Chugani H., 2001) (рис. 1.7).

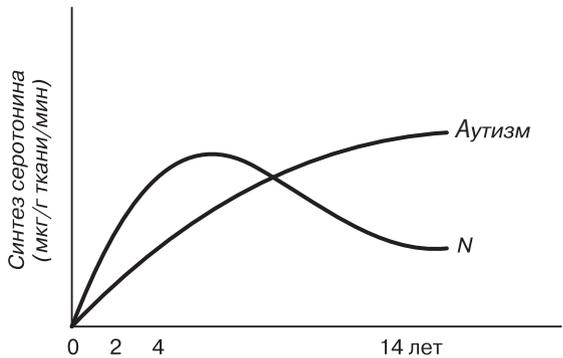
Особое значение в биологических системах имеет их временная организация, *встречаемость явлений во времени*, или, как называл это Э.Гуссерль, – *модусы временной ориентации*. Один и тот же феномен, возникая с разной частотой во времени, приобретает разное познавательное значение. В клинической медицине и неврологии подобные ситуации в ряде случаев

Рис. 1.6. Динамика интенсивности метаболизма глюкозы и формирования синаптических связей в зависимости от возраста (Chugani Н., 2001).



становятся основополагающими в диагностическом и лечебном процессах. Особенностью клинической неврологии развития стала оригинальная концепция неврологической дисфункции. Н. F. R. Prechtl (1980) предлагает вместо принятых ранее дихотомий в оценке неврологической функции «нормальный/ненормальный» или «нормальный/патологический» принять дихотомию «оптимальный/субоптимальный». Педиатр и невролог в повседневной практике регулярно сталкиваются с различными симптомами и знаками (например, тремор, симптом «заходящего солнца», снижение ряда рефлексов новорожденных, мягкие изменения мышечного тонуса и т.д.), которые однозначно трудно отнести к патологическим или нормальным. Оптимальность является более узким понятием, чем нормальность, и только совокупность ряда субоптимальных показателей позволяет судить о ненормальности, или патологичности, явления. В соответствии с этим разрабатываются таблицы оптимальности, представленные в ряде руководств (Пальчик А.Б., 2002). Временная организация субоптимальных показателей может определить наличие или отсутствие патологического состояния. Эпизодический тремор подбородка у новорожденного ребенка при возбуждении или охлаждении может не свидетельствовать о наличии болезни, стойкий тремор в любом состоянии является признаком клинического синдрома: jitteriness (см. лекцию 8). Подобные закономерности касаются пароксизмальных расстройств сознания, расстройств сна. Однократные припадок, обморок, парасомнии

Рис. 1.7. Динамика синтеза серотонина у здоровых детей (N – норма) и детей с аутизмом в зависимости от возраста.



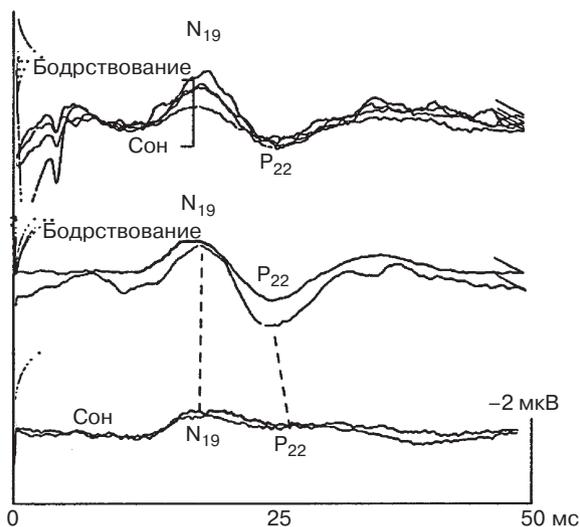


Рис. 2.7. Зависимость ССВП от состояния младенца.

возраста (Lütschg J. et al., 1980), однако более поздние исследования показали 100% прогностическую ценность ССВП при гипоксических поражениях головного мозга новорожденных.

Зрительные вызванные потенциалы

(ЗВП, visual evoked potentials – VEP, flash evoked potentials – FEP)

Представляют собой вызванный ответ на световую вспышку, характеризуются у детей раннего возраста крайней нестабильностью, могут быть коротко- и длиннolatентными. Наиболее стойкой волной ЗВП является второй негативный затылочный пик. Для регистрации ЗВП используют различные затылочные отведения, частота подачи сигнала составляет 3–4 Гц для детей до 40 нед. постменструального возраста и 5 Гц – для годовалых детей, скомпанованная в 100–200 раздражений. Во время сна большинство компонентов ЗВП подавляются.

ЗВП формируются с 24 нед. гестации в виде длиннolatентного (300 мс) негативного компонента. Позитивная волна возникает после 26 нед. постменструального возраста и стабильно регистрируется на 32–36-й неделе гестации. Затем происходит существенное снижение длительности латентного периода, который стабилизируется по величине к 3 годам. Эволюция основных параметров ЗВП показана на рисунке 2.8.

ЗВП имеют неоспоримое прогностическое значение (100%) при формировании слепоты.

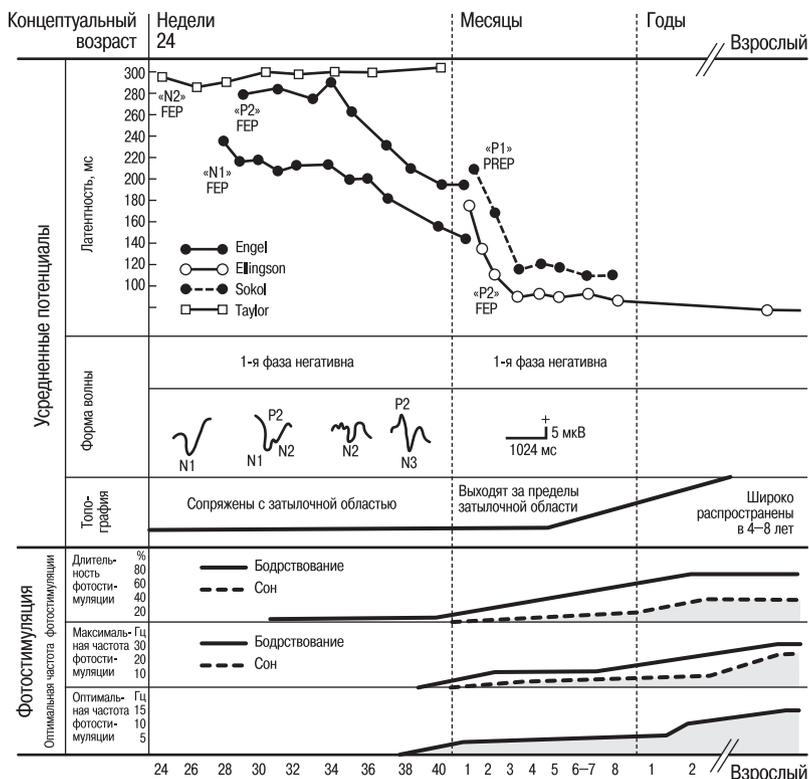


Рис. 2.8. Эволюция основных параметров ЗВП. FEP – потенциалы при вспышке света.

Литература

- Ардт Р., Роман Э. // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 1979. – Т. 79. – №10. – С. 1353–1355.
- Ахунди М.Н. Электроэнцефалографические особенности у детей раннего возраста. – Ташкент: Медицина, 1977. – 93 с.
- Бреже М. Электрическая активность нервной системы. Пер. с англ. – М.: Мир, 1979. – 263 с.
- Вахрамеева И.А. Сон и двигательная активность. – Л.: Наука, 1980. – 151 с.
- Гранит Р. Основы регуляции движений. Пер. с англ. – М.: Мир, 1973. – 367 с.
- Гусельников В.И. Электрофизиология головного мозга. – М.: Высшая школа, 1976. – 423 с.
- Новикова Л.А. Современные представления о происхождении корковой ритмики и анализе электроэнцефалограмм / В кн.: «Современные проблемы электрофизиологических исследований». – М.: Медицина, 1960. – С. 255–288.
- Оленев С.Н. (с участием А.С.Оленева). Нейробиология-95. – СПб.: ППМИ, 1995. – 246 с.
- Оленев С.Н. Конструкция мозга. – Л.: Медицина, 1987. – 207 с.

- Оленев С.Н., Оленев А.С. (с участием Ю.И.Неронова). Эволюция мозга человека. – СПб.: Нестор, 2000. – 162 с.
- Понятишин А.Е., Пальчик А.Б. Электроэнцефалография в неонатальной неврологии. – СПб.: SOTIS, 2006. – 118 с.
- Скоромец А.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы. – Л.: Медицина, 1989. – 320 с.
- Строганова Т.А., Равич-Щербо И.В., Орехова Е.В., Посикера И.Н. Психофизиологические основы индивидуальных различий детей раннего возраста / В кн.: «Психофизиология матери и ребенка». – СПб.: СПбГУ, 1999. – С. 45–99.
- Фарбер Д.А. // Физиологический журнал СССР. – 1964. – Т. 50. – №6. – С. 697–706.
- Фарбер Д.А. Функциональное созревание мозга в раннем онтогенезе. – М.: Просвещение, 1969.
- Фарбер Д.А., Алферова В.В. Электроэнцефалограмма детей и подростков. – М.: Педагогика, 1972. – 215 с.
- Шеповальников А.Н. О развитии биоэлектрической активности головного мозга у детей первого года жизни: Дис. ... канд. мед. наук. – Л., 1963. – 23 с.
- Шеповальников А.Н. Эволюция топографической организации биоэлектрической активности головного мозга новорожденных и грудных детей / В кн.: «От простого к сложному». – Л.: Наука, 1964. – С. 27–43.
- Шеповальников А.Н., Цицерошин М.Н., Апанасионок В.С. Формирование биопотенциального поля мозга человека. – Л.: Наука, 1979. – 163 с.
- Шеповальников А.Н., Цицерошин М.Н. // Физиология человека. – 1987. – Т. 13. – №6. – С. 892–907.
- Acton R.T., Pfeiffer S.E. Distribution of Thy-1 differentiation alloantigen in the rat nervous system and in a cell line derived from a rat peripheral neurinoma // Dev. Neurosci. – 1978. – Vol. 1. – P. 110–117.
- Anand K.J., Hickey P.R. Pain and its effects in the human neonate and fetus // N. Engl. J. Med. – 1987. – Vol. 317. – P. 1321–1329.
- Balasz R., Richter D. Effects of Hormones on the Biological Maturation of the Brain / In: «Biochemistry of the Developing Brain». W.A.Himwich (Ed.). – NY: Dekker, 1973. – Vol. 1. – P. 253–299.
- Benjamins J.A., McKann G.M. Development, Regeneration and Aging of the Brain / In: «Basic Neurochemistry». G.J.Siegel, B.W.Agranoff (Eds). – NY, 1993. – P. 445–479.
- Bongers-Schokking J.J., Colon E.J., Hoogland R.A. et al. Somatosensory Evoked Potentials in Term and Preterm Infants in Relation to Postconceptual Age and Birth Weight // Neuropediatrics. – 1990. – Vol. 21. – P. 32–36.
- Burstein D.E., Greene L.E. Evidence for RNA-synthesis-dependent and independent pathways in stimulation of neurite outgrowth by nerve growth factor // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1978. – Vol. 75. – P. 6059–6063.
- Coyle J.T. Biochemical aspects of neurotransmission in developing brain // Int. Rev. Neurobiol. – 1977. – Vol. 20. – P. 65–103.
- Davison A.N., Dobbing J. (Eds) Applied Neurochemistry. – Philadelphia: Davis, 1968.
- Dreyfus-Brisac C. Ontogenese du sommeil chez premature humaine: etude polygraphique / In: «Regional development of the brain in early life». A.Minkowski (Ed.). – Philadelphia, 1967. – P. 437–457.
- Dreyfus-Brisac C. The electroencephalogram of the premature infant and full-term newborn. Normal and abnormal development of waking and sleeping pattern / In: «Neurological and Electroencephalographic Correlative Studies in Infancy». P.Kellaway, I.Petersen (Eds) – NY: Grune and Stratton, 1964. – P. 186.

- Dreyfus-Brisac C., Blanc C., Kramarz P.* // Rev. Neurol. – 1956. – Vol. 94. – №6. – P. 811–812.
- Dreyfus-Brisac C., Flescher J., Plassart E.* // Biologia neonatorum. – 1962. – Vol. 4. – №3. – P. 154–173.
- Dreyfus-Brisac C., Laroche J.-C.* // EEG Clin. Neurophysiol. – 1972. – Vol. 32. – №5. – P. 575.
- Dreyfus-Brisac C., Samson-Dolfus D., Sainte-Anna Dagrassies S.* // EEG Clin. Neurophysiol. – 1957. – Vol. 9. – №6. – P. 417–420.
- Dunlop D.S., Van Elden W., Lajtha A.* Developmental effects on protein synthesis rates in vivo and in vitro // J. Neurochem. – 1977. – Vol. 29. – P. 939–945.
- Eeg-Olofsson O.* // Neuropadiatrie. – 1970. – Vol. 2. – P. 264.
- Ellingson R.* Ontogenesis of sleep in the human / In: «Experimental studies of human sleep». G.Lairy, P.Salzarulo (Eds). – Amsterdam: Elsevier-North Holland, 1975. – P. 129.
- Ellingson R., Dutch S., McIntire M.* // Dev. Psychobiol. – 1974. – Vol. 7. – P. 529.
- Eto Y., Suzuki K.* Cholesterol esters in developing brain: Concentration and fatty acid composition // J. Neurochem. – 1972. – Vol. 19. – P. 109–115.
- Herschkowitz N.* Brain Development in the Fetus, Neonate and Infant // Biol. Neonate. – 1988. – Vol. 54. – №1. – P. 1–19.
- Hughes J.G., Ehemann B., Brown U.A.* // Am. J. Dis. Child. – 1948. – Vol. 76. – №6. – P. 503–512.
- Hughes J.G., Ehemann B., Hill F.S.* // Am. J. Dis. Child. – 1949. – Vol. 77. – №3. – P. 310–314.
- Hughes J.G., Hill F.S., Green C.R., Davis B.C.* // Am. J. Dis. Child. – 1950. – Vol. 78. – №10. – P. 996–1007.
- Huttenlocher P.R., de Courten C., Garey L.J., van der Loos H.* Synaptogenesis in human visual cortex – evidence for synapse elimination during normal development // Neuroscience Letters. – 1982. – Vol. 33. – P. 247–252.
- Jacobson M.* Developmental Neurobiology. – NY: Plenum, 1978.
- Johnson T.C.* Regulation of protein synthesis during postnatal maturation of brain // J. Neurochem. – 1976. – Vol. 27. – P. 17–24.
- Kandel E.R., Siegelbaum S.A.* Overview of Synaptic Transmission / In: «Principles of Neural Science». – NY: McGraw-Hill, 2000. – P. 175–186.
- Katz B.* Nerve, Muscle and Synapse. – NY: McGraw-Hill, 1966. – 193 p.
- Koester J., Siegelbaum S.A.* Membrane Potential / In: «Principles of Neural Science». – NY: McGraw-Hill, 2000. – P. 125–139.
- Lary S., Briassoulis G., de Vries L. et al.* // J. Pediatr. – 1985. – Vol. 107. – P. 593–597.
- Laureau E., Majnemer A., Rosenblatt B. et al.* // EEG Clin. Neurophysiol. – 1988. – Vol. 71. – P. 100–108.
- Levi-Montalcini R.* The nerve growth factor: Its widening role and place in neurobiology // Adv. Biochem. Psychopharmacol. – 1976. – Vol. 15. – P. 237–250.
- Lim R., Turiff D.E., Troy S.S., Kato T.* Differentiation of Glioblasts under the Influence of Glia Maturation Factor / In: «Cell, Tissue and Organ Cultures in Neurobiology». S.Fedoroff and L.Hertz (Eds). – NY: Academic, 1977. – P. 223–235.
- Lombroso C.* Neonatal EEG Polygraphy in Normal and Abnormal Newborns / In: «Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Application and Related Fields». E.Niedermeier, F.Lopes da Silva (Eds) – NY: Williams and Wilkins, 1993. – P. 803–876.
- Lombroso C.* // Biol. Psychiatry. – 1975. – Vol. 10. – P. 527–532.
- Lombroso C.* // EEG Clin. Neurophysiol. – 1979. – Vol. 64. – P. 460–470.

- Lombroso C.* // *Pediatrics.* – 1985. – Vol. 76. – P. 52–63.
- Lütschg J., Bina M., Matsumiya Y., Lombroso C.T.* // *EEG Clin. Neurophysiol.* – 1980. – Vol. 49. – P. 27.
- Monod N., Pajot N., Guidasci S.* // *EEG Clin. Neurophysiol.* – 1972. – Vol. 32. – P. 529–544.
- Pfeiffer S.E., Betschart B., Cook J. et al.* *Glial Cell Lines* / In: «Cell, Tissue and Organ Cultures in Neurobiology». S.Fedoroff and L.Hertz (Eds) – NY: Academic, 1977. – P. 286–323.
- Pfenninger K.H., Bunge R.P.* Freeze-fracturing of nerve growth cones and young fibers. A study of developing plasma membrane // *J. Cell Biol.* – 1974. – Vol. 63. – P. 180–196.
- Rouser G., Yamamoto A.* Lipids / In: «Handbook of Neurochemistry». A.Lajtha (Ed.) – NY: Plenum, 1969. – Vol. 1. – P. 121–169.
- Sanes J.R., Jessell T.M.* The Guidance of Axons to Their Targets / In: «Principles in Neural».
- Scher M.S., Begarly M.* Clinical significance of focal periodic patterns in the newborn // *J. Child Neurol.* – 1989. – Vol. 4. – P. 175–185.
- Scher M.S., Bova J.M., Dokianikis S.G., Steppe D.A.* // *EEG Clin. Neurophysiol.* – 1994. – Vol. 90. – P. 179–185.
- Scher M.S., Richardson G.A., Coble P.A. et al.* The effects of prenatal alcohol and marijuana exposure: disturbances in neonatal sleep cycling and arousal // *Pediatr. Res.* – 1988. – Vol. 24. – P. 101–105.
- Scher M.S., Steppe D.A., Banks D.L. et al.* // *Pediatr. Neurol.* – 1996. – Vol. 14. – №2. – P. 137–144.
- Scher M.S., Sun M., Steppe D.A. et al.* // *Pediatr. Neurol.* – 1994. – Vol. 10. – P. 104–108.
- Scher M.S.* // *J. Child Neurol.* – 1988. – Vol. 3. – P. 135–146.
- Schmidt M.H., Palmer E.C., Dettbarn W.D., Robison G.A.* Cyclic AMP and adenylyl cyclase in developing brain // *Dev. Psychobiol.* – 1970. – Vol. 3. – P. 53–67.
- Schulte F.J., Bell E.F.* // *Neuropadiatrie.* – 1973. – Vol. 4. – №1. – P. 30–45.
- Schulte F.J.* // *Dev. Med. Child Neurol.* – 1970. – Vol. 12. – P. 396.
- Science. – NY: McGraw-Hill, 2000. – P. 1063–1086.
- Stockard J.J., Stockard J.E., Sharbrough F.W.* // *Am. J. EEG Technol.* – 1978. – Vol. 18. – P. 177.
- Tharp B.R.* Neonatal and Pediatric Electroencephalography / In: «Electrodiagnosis in Clinical Neurology». M.J.Aminoff (Ed.). – Edinburgh etc.: Churchill Livingstone, 1980. – P. 67–118.
- Tharp B.R., Scher M.S., Clancy R.R.* // *Neuropediatrics.* – 1989. – Vol. 20. – №2. – P. 64–72.
- Vanier M.T., Holm M., Ohman R., Svenerholm L.* Developmental profiles of gangliosides in human and rat brain // *J. Neurochem.* – 1971. – Vol. 18. – P. 581–592.
- Varon S.S., Bunge R.P.* Trophic mechanisms in peripheral nervous system // *Annu. Rev. Neurosci.* – 1978. – Vol. 1. – P. 327–362.
- Watanabe K., Ivase R.* // *Dev. Med. Child Neurol.* – 1972. – Vol. 14. – P. 373–381.
- Winick M., Rosso P., Waterlow J.* Cellular growth of the cerebrum, cerebellum and brain stem in normal and marasmic children // *Exp. Neurol.* – 1970. – Vol. 26. – P. 393–400.
- Yakovlev P.I., Lecours A.R.* The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain / In: «Regional Development of the Brain in Early Life». A.Minkowski (Ed.). – Philadelphia: F.A.Davis, 1967.

ЛЕКЦИЯ 3. ОСНОВНЫЕ КОНЦЕПЦИИ НЕВРОЛОГИИ РАЗВИТИЯ

§1. Концепция Н.Ф.Р.Прецтл

Выдающийся эволюционный и детский невролог Heinz Prechtl в течение 40 лет разрабатывает оригинальную систему взглядов на процесс развития нервной системы у человеческого плода, новорожденного и ребенка, проводя разнообразные по содержанию (изучение неврологической функции и поведения плодов, новорожденных, детей разного возраста) и по методике (клинические с использованием рутинного неврологического осмотра и создание стандартизированных неврологических шкал, ультразвуковые, электроэнцефалографические, видеозапись спонтанной двигательной активности, статистические) исследования. Именно многолетние разноплановые исследования, проведенные Н.Ф.Р.Прецтл и его последователями в отделе неврологии развития Университета Гронингена (Нидерланды), позволили считать этот университет «родиной» современной неврологии развития.

Основными положениями и представлениями нейроэволюционной концепции Н.Ф.Р.Прецтл являются следующие:

1. Онтогенетическая адаптация. Смена видов двигательной активности и поведения плода, новорожденного, младенца и ребенка старшего возраста направлена на адекватную адаптацию организма к требованиям внешней и внутренней среды на различных этапах онтогенеза.

2. Функциональный репертуар. Представляет собой совокупность рефлексов, реакций, сложно организованных функциональных актов поведения, которые должны удовлетворять внешним и внутренним требованиям. Функциональный репертуар индивидуален, и каждый человек имеет особенности функционирования различных субсистем нервной системы, а также особенности их взаимоотношений и взаимодействий.

3. Каждый уровень (этап) развития имеет свою организацию (концепцию) нервной системы. Нервная система незрелого или недоношенного ребенка имеет неоптимальную организацию.

4. Двигательная активность первична по отношению к другим формам деятельности плода и младенца. Ранние моторные навыки основаны на центральных паттерн-генераторах (см. далее).

5. Имеется четкая преемственность основных функций плода, новорожденного и младенца от анте- к постнатальному периоду жизни.

Первым основополагающим принципом концепции H.F.R.Prechtl является *принцип (или концепция) оптимальности*.

Многолетние рутинные исследования (с использованием сбора акушерско-гинекологического анамнеза, классического неврологического осмотра новорожденного и ребенка, а также методов параметрической статистики) приблизительно 1500 новорожденных не позволили выявить четких закономерностей между характером течения беременности и родов, неврологическим статусом новорожденного и последующим его психомоторным развитием. В ряде случаев обнаружено, что дети, родившиеся при тяжело протекавших беременности и/или родах, имеют такое же неврологическое состояние или более благоприятное неврологическое состояние, чем дети, рожденные при беременности и родах, протекавших без осложнений. Часть проблемы состоит в неясности границ между нормальными течением беременности и родов, неврологическим статусом и психомоторным развитием младенца и отличными от нормы показателями. В связи с этим H.F.R.Prechtl предложил вместо доминирующего в медицине вообще, и в неврологии в частности, рассмотрения клинического явления как *нормальное/патологическое* или *нормальное/ненормальное* дихотомию *оптимальное/субоптимальное*. Для отнесения явления к оптимальному или субоптимальному разрабатываются шкалы (листы) оптимальности, субоптимальные показатели оцениваются с точки зрения кумулятивного риска, при этом суммарная оценка должна иметь числовое значение. Оптимальность представляет собой более узкое понятие, чем нормальность. Так, H.F.R.Prechtl приводит пример, что рождение от первой беременности является нормальным показателем, но субоптимальным, так как смертность при рождении от первой беременности выше, чем при второй или третьей. Принцип оптимальности позволяет использовать гибкие шкалы (листы) оптимальности в зависимости от целей и задач, стоящих перед врачом и исследователем. Дальше приводится несколько шкал оптимальности, применение которых возможно для решения конкретных практических задач (см. табл. 3.1–3.4).

Принцип оптимальности H.F.R.Prechtl имеет много общего с общеэволюционным принципом бинарности, который сформулирован Н.Луманом. В соответствии с ним, механизм варьирования, лежащий в основе эволюции систем и подсистем, определяется посредством бинарного кодирования, а именно кодирования функционально-специфических операций с помощью таких различий, как истинное/неистинное; правовое/неправовое; согласованное/несогласованное; красивое/некрасивое и т.д.

Следующим принципом, лежащим в основе концепции H.F.R.Prechtl, служит теория T.Graham-Brown и E. von Holst об эндогенном генераторе спонтанной двигательной активности – *центральной паттерн-генераторе (central pattern generator – CPG, ЦПГ)*.

ЦПГ – это нейронные сети, эндогенно (без сенсорного или центрального влияния) продуцируют ритмические паттерны или нейронные сети, которые генерируют моторные команды для ритмических движений, таких как

Таблица 3.1

Шкала оптимальности течения беременности (Kainer F. et al., 1997)

Показатель		Оптимальное значение
А. Социальные факторы		
1	Некурящая мать	да
2	Некурящий отец	да
3	Не курящая <i>во время беременности</i> мать	да
4	Возраст матери 20–28 лет для первородящей, 25–32 года для повторнородящей	да
5	Социальное положение высокое или среднее	да
6	Масса тела матери, кг = (рост [см] – 100) + 10%	да
7	Хронические заболевания матери	нет
8	Мать замужем или в гражданском браке	да
В. Предыдущие беременности		
1	Искусственное прерывание беременности	нет
2	Выкидыш после 16 нед. или внутриутробная смерть плода	нет
3	Выкидыш до 16 нед.	нет
4	Нормальное развитие предыдущих детей	да
5	Роды в срок (между 37-й и 42-й неделями)	да
6	Характер родов – <i>per vias naturales</i>	да
7	Начало родов без стимуляции	да
8	Артериальное давление <135/80 мм рт.ст.	да
9	Артериальное давление >105/70 мм рт.ст.	да
10	Последняя беременность более 2 лет назад	да
11	Последняя беременность менее 5 лет назад	да
12	Неосложненные беременность и роды	да
С. Индекс беременности		
1	Вторая или третья беременность	да
2	Одноплодная беременность	да
3	Артериальное давление <135/80 мм рт.ст.	да
4	Артериальное давление >105/70 мм рт.ст.	да
5	Протеинурия	нет
6	Отеки ног	нет
7	Гемоглобин >110 г/л	да
8	Кровянистые выделения	нет
9	Преждевременные роды	нет
10	Инфекция мочевыводящих путей	нет
11	Тяжелые заболевания или инфекции	нет
12	Рентгеновское обследование при беременности	нет
13	Незрелая шейка матки до 36 нед.	да
14	Количество исследований во время беременности: 10–20	да
15	Прибавка массы тела: 8–15 кг	да
16	Антитела к групповым и факторным антигенам	нет

ЛЕКЦИЯ 15. ФРОНТО-СТРИАРНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ В РАЗВИТИИ КОГНИТИВНЫХ И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ

Болезнь – в сущности не что иное, как желание того, чего не стоило желать.

Эрих Фромм

§1. Общие замечания

Несмотря на то что когнитивные нарушения, по сути, означают расстройства способности анализа информации, а поведенческие – нарушение взаимодействия с внешней средой, у детей эти расстройства зачастую неразрывно связаны. Подобное вполне объяснимо, поскольку недостаток в обработке информации вторично может вызвать нарушения во взаимодействии с окружением и, наоборот, проблемы в общении могут привести к дефициту понимания и осознания основных событий и процессов, происходящих в реальности.

Существуют различные определения понятия поведения.

Поведение – определенный сложившийся образ взаимодействия с окружающей средой.

Поведение определяется способностью изменять свои действия под влиянием внутренних и внешних факторов (Wikipedia.org).

Как было указано ранее, поведение плода в широком смысле слова описывают начиная с эмбрионального периода (см. лекцию 3, §1). Однако возникновение строго структурированных поведенческих состояний относят к 16 нед. гестации (см. лекцию 8, §1). Преимущество поведенческих состояний от антенатального к постнатальному периоду является фундаментальным принципом и основополагающей понятийной категорией неврологии развития.

Когнитивные функции – наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира. К когнитивным функциям относят память, гнозис, речь, праксис и интеллект (Lezak M.D., 1983).

Когнитивный процесс – процесс, с помощью которого происходит обработка информации нашим сознанием. Сознание имеет бесчисленное множество определений, среди которых выделим следующие.

Сознание – способность соотноситься, сознать предмет (Г.В.Ф.Гегель).

Сознание есть интуитивный акт человеческого «я» относительно самого себя, после которого пережитое входит в память, и вместе с тем различение

«я» от «не я», от окружающего мира. Сознание есть единство «я» и различие его от «не я» (Бердяев Н., 1993).

Сознание – отражение предметной действительности в ее отделенности от отношений к ней субъекта, т.е. отражение, выделяющее ее объективные устойчивые свойства (Леонтьев А.Н., 1975).

Применимость понятия «сознание» к плодам, новорожденным и грудным детям является предметом дискуссии, и ранее были отмечены попытки обойти этот спорный вопрос в неонатальной неврологии путем употребления категорий «habituation» и «alertness» (см. лекцию 8, §3).

Тем менее попытки поиска наиболее ранних признаков сознания у человека не прекращаются.

В частности, можно упомянуть исследования S.Kouider и соавт. (2013), считающих индикатором сознания позднюю медленную волну. Поздняя медленная волна – это связанный с событиями потенциал мозга (event-related potential – ERP). Она идентифицирована у младенцев 5 мес., однако более слабая и вытянутая, чем у детей старшего возраста. Авторы предполагают, что поздние медленные волны можно обнаружить даже у двухмесячных младенцев. Данная волна, будучи ответом префронтальной коры, свидетельствует о том, что в течение некоторого промежутка времени образ хранится во временной «рабочей памяти» ребенка. По мнению S.Kouider и соавт. (2013), сознание складывается именно из рабочей памяти.

Среди других попыток ранней идентификации сознания отметим исследования D.C.Hude и соавт. (2018) с использованием метода ближнеинфракрасной (БИК) спектроскопии. БИК-спектроскопия позволяет, подобно фМРТ, визуализировать активные участки мозга на основе притока к ним гемоглобина, хорошо поглощающего инфракрасное излучение. Обследовано 20 7-месячных младенцев, у которых активность мозга записывали во время просмотра коротких видеороликов с куклой, которая прячет игрушку, и куклой, которая затем ее ищет. Результаты показали, что активность височно-теменной и префронтальной коры (участков, предположительно отвечающих за наличие сознания) выше в мозге детей в том случае, когда они наблюдают за ложными событиями (рис. 15.1) Такая же активность мозга во время проведения подобного эксперимента характерна и для взрослых людей.

§2. Материальные основы поведения и когнитивных функций

Нейроанатомия

Представление о строгой локализации высших функций в различных отделах мозга относится к концепции локализационизма. Основой локализационизма явились исследования афазий во второй половине XIX века (М.Дах, Р.Вросса, С.Wernicke и др.). В соответствии с этой концепцией ответственность за базовые функции мозга можно представить так, как показано на рисунке 15.2.

Заметное место в структуре и функциональной организации головного мозга принадлежит лобной (фронтальной) коре. Роль этого отдела мозга

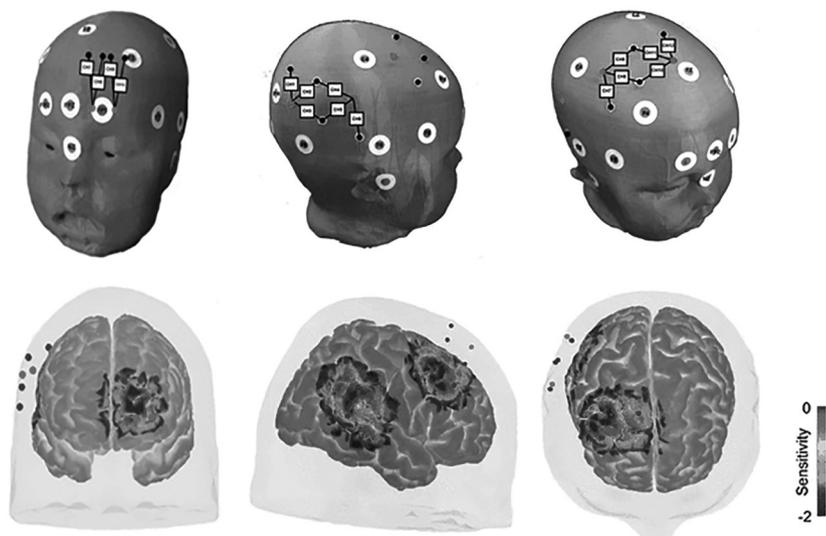


Рис. 15.1. Показана методология БИК-спектроскопии и «высвечивающиеся» участки височно-теменной и префронтальной коры (предположительно отвечающие за наличие сознания) у 7-месячных детей (Hyde D.C. et al., 2018).

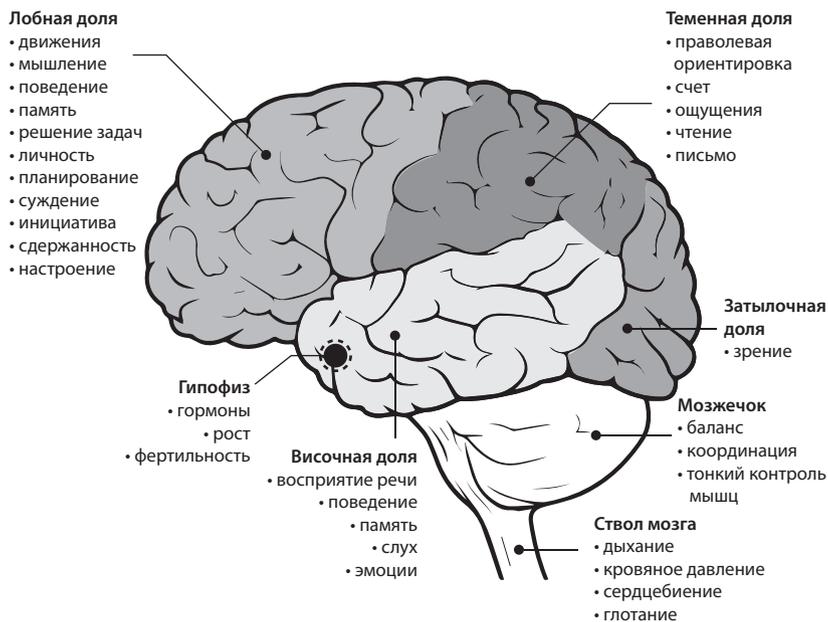


Рис. 15.2. Представительство основных функций в структуре головного мозга.

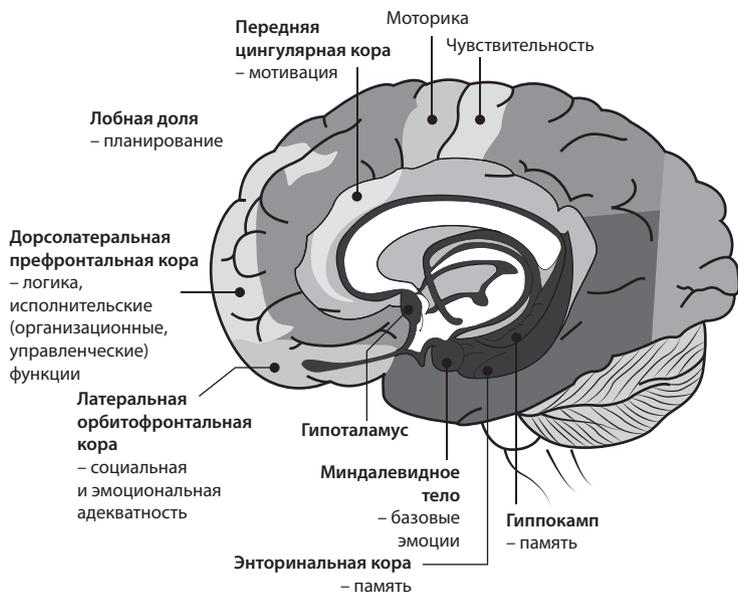


Рис. 15.3. Роль различных отделов коры головного мозга и лимбической системы в формировании поведенческих и когнитивных функций.

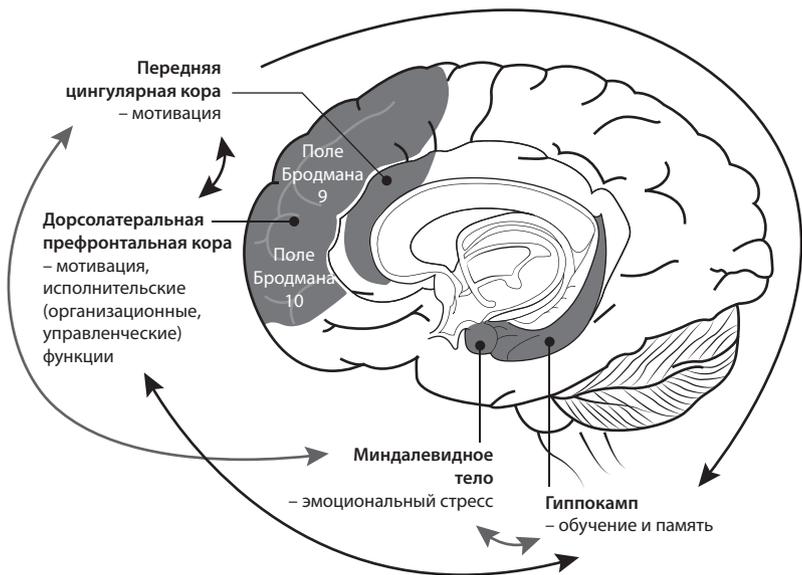


Рис. 15.4. Кортико-лимбическая система и ее функции.

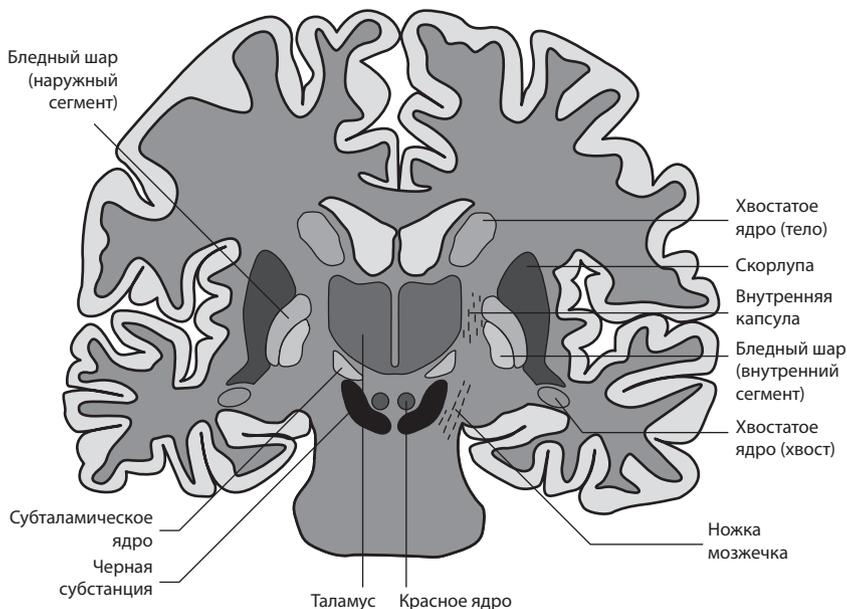


Рис. 15.5. Нейроанатомия подкорковых структур.

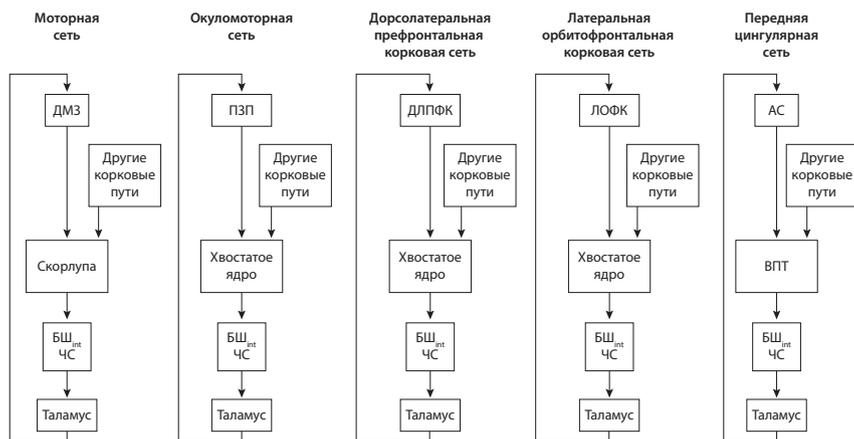


Рис. 15.6. Пять фронтостриарных сетей (Bradshaw J.L., 2006). ДМЗ – дополнительная моторная зона; ВПТ – вентральное полосатое тело; БШ_{int} – внутренняя часть бледного шара; ЧС – черная субстанция; ДЛПФК – дорсолатеральная префронтальная кора; ЛОФК – латеральная орбитофронтальная кора; АС – передняя часть цингулярной извилины; ПЗП – передние зрительные поля.

Как уже было отмечено, в понимании регуляции поведения актуально знание связи фронтальной коры с подкорковыми структурами. J.L. Bradshaw (2006) выделяет 5 систем лобно-подкорковых взаимоотношений (см. рис. 15.6).

Дальнейшие исследования позволили уточнить ряд деталей организации этих сетей (рис. 15.7).

Таким образом, исподволь, двигаясь от строгого локализационизма, можно прийти к сетевой модели организации нервной системы и, соответственно, сетевой модели организации поведения и когнитивных функций.

Нейрохимия

Когнитивные и поведенческие функции в значительной степени обеспечивает взаимоотношение основных медиаторных систем: адренергической, дофаминергической и серотонинергической, что в предельно упрощенном варианте представлено на рисунке 15.8.

Нейротрансмиттерные системы имеют широкое распространение в структурах головного мозга, однако при этом существует типовое предпочтение. На рисунках 15.9–15.11 представлены структуры мозга, насыщенные нейронами, содержащими тот или иной нейромедиатор.

Необходимо подчеркнуть, что нейроны, продуцирующие серотонин, относятся к одним из первых в развивающемся мозге (Maddaloni G. et al., 2017). Они преимущественно ограничиваются ромбовидным мозгом (продолговатый мозг, варолиев мост, мозжечок), первично возникая в вентральных отделах (Nieuwenhuis R., 1985). Возможно, с этим связана ведущая роль серотонинергических систем в формировании основных

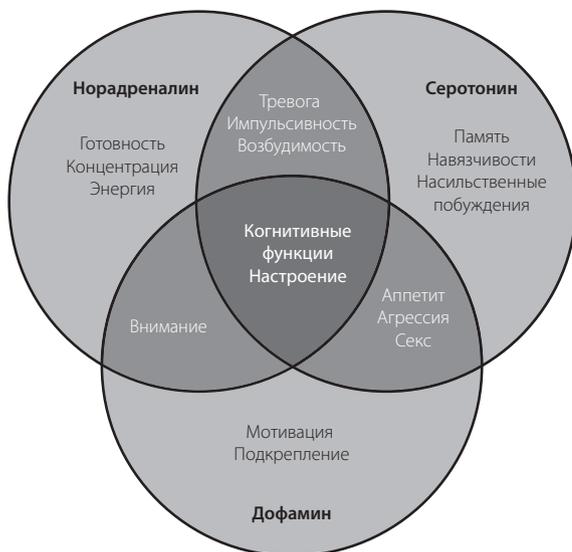


Рис. 15.8. Медиаторное обеспечение основных когнитивных и поведенческих процессов.

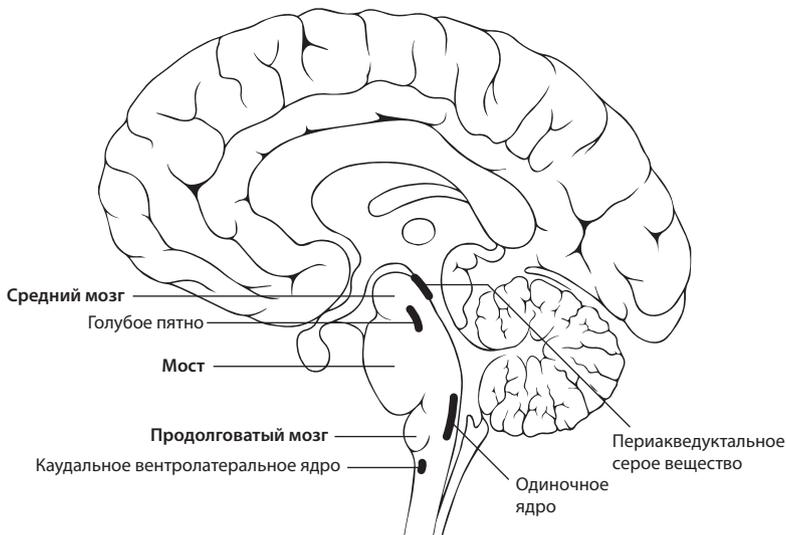


Рис. 15.9. Преимущественная локализация норадренергических нейронов. Отмечены ядра, содержащие норадреналин (Wikipedia.org).

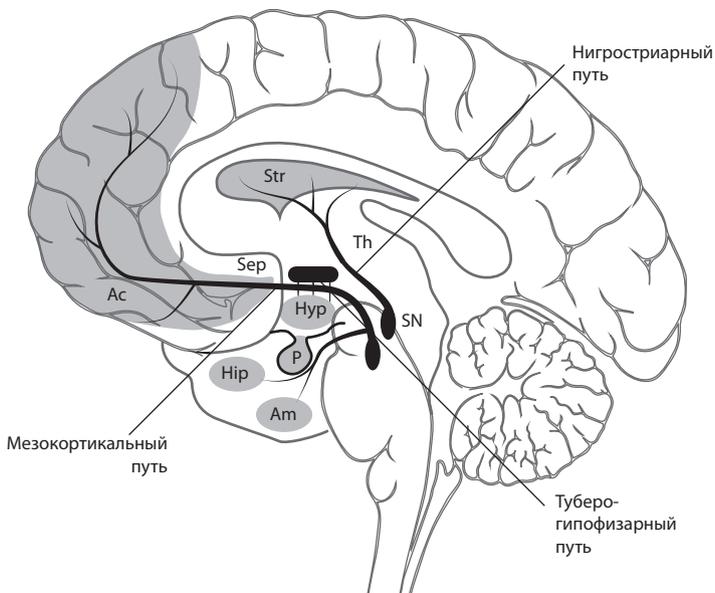


Рис. 15.10. Дофаминовые пути в головном мозге. Показаны туберогипофизарный, нигростриарный и мезокортикальный пути (Rang H.P. et al., 2016)

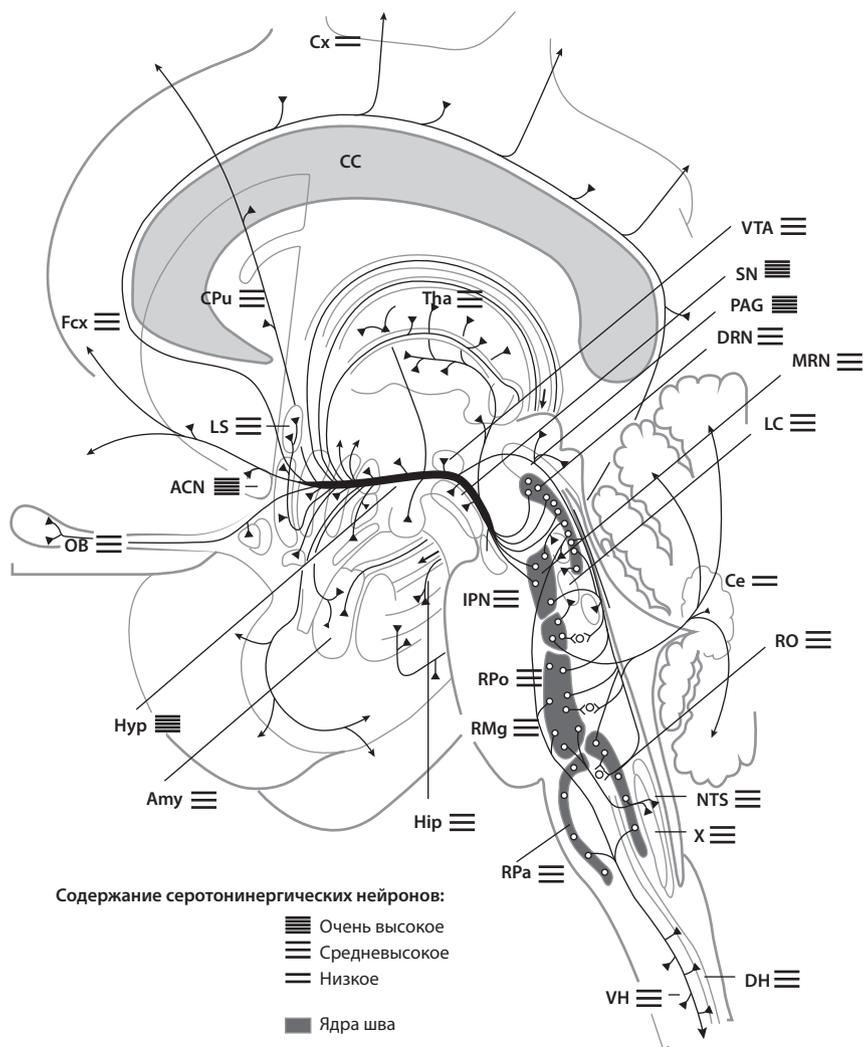


Рис. 15.11. Сагитальный разрез мозга с распределением серотонинергических систем. X – дорсальное моторное ядро блуждающего нерва; ACN – прилежащее ядро; Amy – миндалина; CC – мозолистое тело; Ce – мозжечок; CPu – хвостатое тело – скорлупа; Cx – кора; DH – задний рог спинного мозга; DRN – дорсальное ядро шва; Fcx – фронтальная кора; Hip – гиппокамп; Hup – гипоталамус; IPN – межжозговое ядро; LC – голубое пятно; LS – латеральная перегородка; MRN – среднее ядро шва; NTS – ядро одиночного пути; OB – обонятельная луковица; PAG – периакведуктальное серое вещество; RPo – мостовое ядро шва; RMg – большое ядро шва; RO – темное ядро шва; RPa – бледное ядро шва; SN – черная субстанция; Tha – таламус; VH – передний рог спинного мозга; VTA – вентральная покрышечная область (Nieuwenhuis R., 1985).

ЛЕКЦИЯ 17. МЕТОДИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ НЕВРОЛОГИИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Повседневная практика в области детской неврологии убеждает в наличии многочисленных противоречий, затрагивающих представления о границах нормы и болезни, диагностических критериях заболеваний, характере и объеме лечения, определении прогноза. Анализ этих противоречий подсказывает, что их значительная часть лежит за пределами конкретных клинических дисциплин и носит гносеологический и методологический характер. Общий взгляд на распространенность ряда неврологических заболеваний раннего детского возраста не может не вызвать изумления. По устному сообщению, представленному на Ассоциации детских неврологов (источник намеренно не упомянут из этических соображений), 40% детей дошкольного возраста Санкт-Петербурга страдает «задержкой психического развития», тогда как в мировой практике указаны показатели 1–3% (Medline Plus, 2010). Частота диагностирования «перинатальной энцефалопатии» достигает в поликлиниках Санкт-Петербурга 71,2% детей до года (Пальчик А.Б., 1995), выявляемость ГИЭ в мире составляет от 1,6:1000 (Volpe J.J., 2008). Очевидно, что данные существенные различия в представлениях о заболеваемости не отражают истинных различий в состоянии здоровья детей и обусловлены иными проблемами, но тем не менее влекут за собой неизбежные медико-социальные последствия. Ранее мы разделили причины указанных проблем на *концептуальные, понятийные и технические* (Пальчик А.Б., 2010) (рис. 17.1).



Рис. 17.1. Методические проблемы неврологии детского возраста.

Концептуальные проблемы обусловлены доминированием сомнительных или малодоказательных доктрин в медицине в целом и неврологии в частности.

Вследствие многолетнего воспитания в рамках доктрины диалектического материализма, большинству врачей свойственен жесткий детерминизм в диагностическом и лечебном процессах. Последовательность событий выстраивается в цепочку причинно-следственных связей в соответствии с известной латинской поговоркой: *post hoc non est propter hoc*. События, предшествующие болезни, рассматриваются не как факторы риска (что принято в современной неопозитивистской концепции доказательной медицины), а как причины заболевания. На примере неонатальной неврологии можно привести соотнесение инфекционного заболевания женщины во время беременности с постановкой диагноза внутриутробной инфекции у новорожденного без должного вирусологического и серологического подтверждения; быстрых родов – с диагностикой родовой травмы новорожденного без надлежащего доказательства; гипоксии плода и новорожденного – с диагностированием гипоксического поражения нервной системы. Между тем по данным J.M.Perlman и соавт. (1989) и A.Martin-Ancel и соавт. (1995) лишь у 62% доношенных детей с гипоксией страдает нервная система.

Подобные умозаключения возникают в установлении жестких связей между табакокурением, употреблением алкоголя и наркотических средств беременной женщиной и развитием неврологических и психопатологических расстройств у рожденных ими детей. Между тем исходы внутриутробной экспозиции наркотических средств существенно различаются в зависимости от употребляемого вещества.

Сравнительные исследования С.А.Chiriboga (2003) показали, что последствия табакокурения во время беременности являются внутриутробная задержка роста и развития плода; внутриутробной экспозиции алкоголя – развитие ФАС с последующей задержкой психомоторного развития, марихуаны – отсутствие значимых эффектов для плода; кокаина – микроцефалия с полиморфными поведенческими, психическими и неврологическими нарушениями; героина – синдром отмены с поражением центральной и вегетативной нервной системы, гастроинтестинальными расстройствами. По данным З.Г.Назджановой (2002), из 30 детей с героиновым абстинентным синдромом в возрасте 1,5 лет задержку психомоторного развития имели двое (MQ <70, DQ <75); пограничное развитие – трое; остальные дети развивались нормально. Таким образом, понимая нежелательность употребления марихуаны, необходимо признать, что ее антенатальная экспозиция не оказывает пагубного влияния на развитие ребенка.

Сравнительный эффект антенатальной экспозиции перечисленных веществ на развитие ребенка можно условно представить следующим образом (рис. 17.2).

Детерминизм в лечении основан на сопоставлении последовательности назначения лекарственного средства (процедуры) и улучшении состояния, что, предположительно, означает эффект лекарственного средства

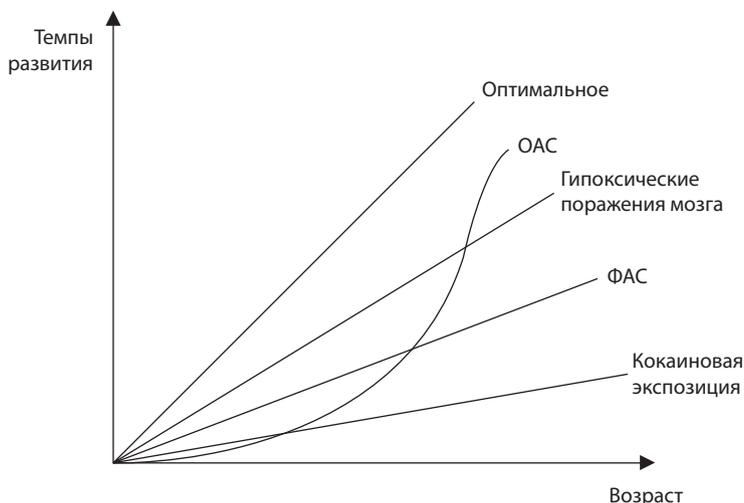


Рис. 17.2. Сравнение темпов развития детей с опиоидным абстинентным синдромом (ОАС), гипоксическими поражениями мозга, ФАС, внутриутробной экспозицией кокаина.

(процедуры). При этом игнорируются факторы развития у детей; фактор регрессивности ряда заболеваний в любом возрасте. Принципы клинической фармакологии подразумевают знания о структуре препарата, его механизме действия, фармакодинамике, фармакокинетике, режимах дозирования, побочных эффектов, его противопоказаниях, взаимодействии с другими лекарственными средствами и доказательство эффекта двойным слепым рандомизированным методом. Собственный анализ фармакодинамики препаратов, включенных в справочники Vidal и РЛС, широко используемых в неврологии раннего возраста, показал, что таковая известна у единичных лекарственных средств и нельзя исключить, что во многих случаях эффект от лечения является эффектом плацебо (см. табл. 17.1).

Принцип жесткого детерминизма оказался некорректен в описании нервно-психических процессов. Современные исследования показывают, что в нервной системе преобладает принцип *детерминистского хаоса* как модель нелинейных динамических процессов в природе, присутствующая в различных физических феноменах. Любая нелинейная хаотическая система способна к переключению от линейных регулярных фаз к хаотичным нелинейным (принцип перемежения), системы же с очень близкими исходными быстро расходятся, ведя к непредсказуемости результата (Freeman W.J., 1991; Rae-Grant A.D., Kim Y.W., 1994). В настоящее время теория детерминистского хаоса стала одной из основных теорий функционирования нервной системы.

Другой проблемой детской неврологии являются *концепции нарушения функций*. Наиболее распространенными представлениями о дисфункции,

Таблица 17.1

Сравнительная фармакокинетика ряда препаратов, применяемых в детской неврологии (Справочник Vidal 1998–2009, РЛС, 2000)

Препарат	Всасывание	Метаболизм	Выведение
Ноотропил (пирацетам)	C_{\max} в плазме достигается через 1 ч, в ЦСЖ через 5 ч. Биодоступность ~100%	Не связывается с белками плазмы. Накапливается в лобных, затылочных и теменных долях, мозжечке и базальных ганглиях	$T_{1/2}$ из плазмы составляет 4–5 ч, из ЦСЖ – 8,5 ч. 80–100% выводится почками
Атаракс (гидроксизин)	C_{\max} в плазме достигается через 1 ч. Биодоступность ~ 80%	Биотрансформация в печени 45%	$T_{1/2}$ из плазмы составляет 14 ч. 0,8% выводится почками в неизменном виде
Глиатилин (холина альфосцерат)	Абсорбция составляет 88%	В головном мозге достигает 45% уровня в плазме крови (легко проникает через ГЭБ)	85% выводится с легкими, 15% с мочой и калом
Актовегин	Сложный состав не позволяет провести фармакокинетический анализ		
Кортексин	Сложный состав не позволяет провести фармакокинетический анализ		
Церебролизин	Сложный состав не позволяет провести фармакокинетический анализ		

в частности в нервной системе, являются дихотомии «нормальная/патологическая» или «нормальная/ненормальная». В соответствии с *концепцией оптимальности* Н.Ф.Р.Пrechtl (1980), подобное разделение в развивающемся организме не является продуктивным, и более адекватной оказалась дихотомия «оптимальная – субоптимальная». В соответствии с подобным взглядом все выявленные феномены рассматриваются дихотомически (оптимальные/субоптимальные), присутствует оценка кумулятивного риска, которая может иметь числовое значение, оптимальность является более узким понятием, чем норма. Примерами субоптимальных показателей, но не всегда патологических явлений в неврологии раннего возраста, служат тремор, симптом «заходящего солнца», асимметрия краниальной иннервации.

К *понятийным* проблемам можно отнести круг спорных вопросов, касающихся некорректного понимания процессов и терминов. Наиболее драматическими, на наш взгляд, являются события в отечественной неврологии с представлениями об «энцефалопатии новорожденных». Относительно энцефалопатии новорожденных определенно можно сказать, что неясность в понятие внесли создатели отечественных классификаций, в которых термин «энцефалопатия» они использовали в соответствии с доминирующей доктриной, а не со смысловой чистотой. В связи с этим необходимо упомянуть, что энцефалопатия – это преходящие и неспецифические поражения мозга