

Савельева Н.А.¹, Пальчик А.Б.², Калашникова Т.П.¹УДК 616.8-053.31
DOI 10.25694/URMJ.2020.06.31

Вариативность неврологического фенотипа у младенцев низкого риска в первые месяцы жизни

¹ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь; ²ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, г. Санкт – Петербург

Savelyeva N. A., Palchik A. B., Kalashnikova T. P.

Variability of the neurological phenotype in low-risk infants in the first months of life

Резюме

В статье сопоставлены особенности перинатального анамнеза, показатели неврологического статуса, данные нейровизуализации, электроэнцефалографии, качественные и количественные характеристики генерализованных движений (GMs – general movements) у 29 младенцев низкого риска в первые два месяца жизни. Продемонстрирована вариативность показателей GMs у этих младенцев. В пределах нормы параметры GMs оказались в 63,3% наблюдений, при этом максимальная оценка была отмечена лишь в 9 случаях. У 37,6% детей выявлены отклонения в качестве GMs в виде «бедного репертуара» движений (poor repertoire – PR). Наиболее частые девиации затрагивали отдельные параметры – амплитуду, последовательность, пространственное распределение и скорость, не нарушая общий нормальный образ движений. При этом дети с PR имели достоверно более высокие сроки гестации и постменструальный возраст (ПМВ). Обоснована отрицательная связь между показателями ПМВ, расширением ликворных пространств по данным нейросонографии и оптимальностью основных показателей GMs. Высокие корреляции между различными параметрами GMs при их незначительной связи с перинатальными, клиническими, нейрофизиологическими и нейровизуализационными показателями свидетельствуют об определенной независимости GMs, модулируемых центральными паттерн-генераторами

Ключевые слова: младенцы низкого риска, вариативность, генерализованные движения, центральные паттерн-генераторы

Для цитирования: Савельева Н.А., Пальчик А.Б., Калашникова Т.П., Вариативность неврологического фенотипа у младенцев низкого риска в первые месяцы жизни, Уральский медицинский журнал, №06 (189) 2020, с. 135 - 139, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.31

Summary

This paper compares perinatal history characteristics, neurological status parameters, neuroimaging, encephalography data, qualitative and quantitative characteristics of general movements (GMs) in 29 low risk infants during 2 first months of life. Variability of GMs characteristics in these infants is presented. In 63.3% of cases GMs parameters were scored within normal limits, though only in 9 cases the maximum optimality score was given. In 37.6% of infants GMs quality deviations were detected – defined as “poor repertoire” (PR). The most common deviations relate to specific parameters – amplitude, sequence, spatial range, and speed, without any impact on general normal activity. It should be noted that children with PR had significantly higher gestational age and postmenstrual age (PMA). Negative correlation is shown between PMA, cerebrospinal fluid space enlargement (according to neurosonography findings), and the main GMs parameters optimality. High correlations between different GMs parameters, and their slight association with perinatal, clinical, neurophysiological and neuroimaging data, confirm certain independence of GMs generated by central pattern-generators

Key words: low risk infants, variability, general movements, central pattern-generators

For citation: Savelyeva N. A., Palchik A. B., Kalashnikova T. P., Variability of the neurological phenotype in low-risk infants in the first months of life, Ural Medical Journal, No. 06 (189) 2020, p. 135 - 139, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.31

Введение

Раннее психомоторное развитие ребенка является предметом пристального изучения, многочисленных споров и противоречивых взглядов. У детей различные формы нарушений развития моторики, речи и интеллекта встречаются в 1,2 - 12% случаев [1, 2]. В тоже время собственные исследования показали, что в амбулаторных условиях только диагноз «перинатальной энцефалопатии» имели 71,2% детей до года [3].

Существенные различия в представлениях о нормальных и девиантных психоневрологическом статусе и темпах развития младенцев требует поиска наиболее информативных и корректных способов их оценки.

Результаты мультицентровых исследований последних десятилетий детей с детским церебральным параличом показали, что наибольшую диагностическую и прогностическую ценность в отношении развития неврологического дефицита и нарушений темпов психомоторного развития имеют магнитно-резонансная томография (как верификатор морфологического субстрата) и видеозапись генерализованных движений (GMs – general movements) (как верификатор функционального состояния) [4, 5].

Метод оценки видеозаписи GMs, предложенный H.F.R.Prechtl [6], позволяет без внешнего вмешательства оценить эндогенно модулируемую спонтанную двигательную активность. GMs возникают на 8 неделе гестации и типизируются как: 1) GMs недоношенных и writhing (корча, корченье) до 46 – 48 недель постменструального возраста (ПМВ); 2) fidgety (ёрзанье, суета) от 48 до 60 недель ПМВ и 3) произвольные, антигравитационные, манипулятивные движения позже 60 недель ПМВ. Исследование требует строго выполнения протокола и жесткой сертификации GMTrust [7, 8].

Целью настоящего исследования явилось изучение генерализованных движений у младенцев низкого риска в первые два месяца жизни и выявление связей характера эндогенно модулируемых движений с перинатальными данными, клиническими, нейровизуализационными и нейрофизиологическими показателями.

Материалы и методы

Обследовано 29 детей (16 мальчиков и 13 девочек) в возрасте от 39 до 46 недель постменструального возраста (ПМВ) амбулаторно (на базе первого медико-педагогического центра «Лингва Бона») и в условиях отделения медицинской реабилитации ГБУЗ ПК «ДКБ № 13». Условиями включения в исследования послужило отсутствие у младенца документированных гипоксии и гипоксически-ишемической энцефалопатии по международным критериям [9, 10], грубых отклонений в течении беременности и родов, наличия выраженной соматической патологии и пороков развития.

Условиями исключения явились подтвержденные комплексным клинико-лабораторным обследованием поражения нервной системы, тяжелые соматические заболевания и пороки развития у детей.

Общая характеристика обследованных младенцев представлена в таблице 1.

У обследованных детей детально изучен перинатальный анамнез с использованием шкал оптимальности F.Kainer и соавт. [11].

Все дети прошли рутинные соматоневрологическое и лабораторное обследование по общепринятым методикам [7, 12, 13]. С целью нейровизуализации проведена чрезрешетчатая краниальная ультрасонография по методике К.В.Ватолина [14].

Спонтанная биоэлектрическая активность головного мозга (электроэнцефалография – ЭЭГ) исследована на 16-канальном электроэнцефалографе «Нейрон-Спектр 4/ВП» в состоянии спокойного бодрствования и физиологического дневного сна в течении 30 - 60 минут. Проводился фоновый анализ ЭЭГ и оценивались параметры средней мощности когерентности (СМК) ($\text{мкВ}^2/\text{Гц}$) по внутрислоушарным и межполушарным парам отведений.

Видеозапись GMs проведена по стандартной методике в состоянии спокойного бодрствования младенца в течение 10 минут, камерой установленной сагиттально или справа на расстоянии 1 м от кроватки или люльки. Оценка движений проводилась сертифицированным участником исследования (А.Б.П.) по принципам Geschalt-perception с анализом качества, амплитуды движений, их плавности, элегантности, комплексности, начала и завершения движений, наличия или отсутствия тремора [7, 8]. Наряду с этим использованы количественно-качественные шкалы оценки движений writhing: лист оптимальности GMs недоношенных и writhing и детальную оценку GMs в период новорожденности у недоношенного и доношенного ребенка [15, 16].

Полученные результаты обработаны методами вариационной статистики с использованием встроенного пакета анализа программы MS Excel и авторского (В.С. Шелудько, 2001) пакета прикладных электронных таблиц (ППЭТ) "Stat2000".

Результаты и обсуждение

Клинико-лабораторное обследование детей позволило выявить диабетическую фетопатию в 2 случаях, неонатальную желтуху – в 10 случаях (без признаков гемолитической болезни новорожденных). У 2-х детей отмечены незначительные изменения пассивного мышечного тонуса и амплитуды глубоких рефлексов и рефлексов новорожденных. Ультрасонография показала умеренную перивентрикулярную гиперэхогенность у 6 детей, легкое расширение ликворных пространств – у 2-х; наличие хориоидальной кисты в 5 случаях; субэпидуральной – в 2-х. Признаков перивентрикулярных кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомаляции в настоящем исследовании не выявлено.

По данным анализа электроэнцефалограмм обследованных детей в возрастном диапазоне от 39 – 46 недель ПМВ, записанных в состоянии бодрствования и физиологического дневного сна, выявлено соответствие их амплитудно – частотных характеристик корковому электрогенезу детей первых двух месяцев жизни («перинатальный электрографический паттерн»), описанного в других исследованиях [17]. В состоянии бодрствования

преобладала регулярная непрерывная низкоамплитудная дельта – активность частотой 2 – 3 Гц. При открывании глаз не происходило четкой диффузной амплитудной депрессии корковой ритмики. Физиологический дневной сон был представлен регулярной дельта активностью с включением тета/дельта – волн частотой 3 – 5 Гц, преимущественно в затылочных отведениях; присутствовали рудиментарные «сонные веретена». Эпилептиформной активности зарегистрировано не было. Данные параметров СМК (мкВ²/Гц) представлены в таблице 2.

Анализ видеозаписи спонтанной двигательной активности у обследованных младенцев систематизирован в следующих таблицах.

Анализ представленных данных свидетельствует о том, что даже среди детей низкого риска по поражению нервной системы и нарушениям психомоторного развития достаточно часто (37.9% случаев) отмечается бедный репертуар GMs.

Сопоставление показателей детей с нормальными GMs writhing с младенцами, демонстрировавший «бедный репертуар» движений показал, что последние имели достоверно более высокие сроки гестации и постменструальный возраст (38.88 + 0.61 против 39.7 + 0.26; N=16.42, p = 0.0003; 42.12 + 0.59 против 43.20 + 0.47 N=6.43, p = 0.04, соответственно).

При детальной оценке GMs по указанным выше стандартным методикам отдельные девиации встречаются еще чаще, в первую очередь, по амплитуде, последовательности (до 48.3%), пространственному распределению и скорости, но в большинстве случаев они изолированные и не нарушают общий нормальный образ движений.

Необходимо подчеркнуть, что судорожный компонент движений, выявленный у двух младенцев в ногах, находился в пределах «бедного репертуара» GMs и подразумевал чрезмерное напряжения мышц при движении.

Количественно-качественный анализ GMs удалось провести по листу оптимальности GMs недоношенных и writhing [18] у 26 детей; детальной оценка GMs в период новорожденности у недоношенного и доношенного ребенка [15, 16] – у 19.

Распределение индивидуальных оценок по указанным шкалам представлены в табл.4.

Сопоставление качественного и количественного анализа движений writhing позволяет предположить, что количественная граница между нормальными и ненормальными GMs проходит по Листу оптимальности на 14 баллах, по Детальной оценке – 34 баллах.

Результаты статистической обработки полученных данных демонстрируют многочисленные естественные корреляции между показателями шкалы Апгар, возраст-

Таблица 1. Основная характеристика обследованных детей

	X	Xmin – Xmax	m _p
Гестационный возраст (нед.)	39,45	30 - 41	0,25
Постнатальный возраст на момент обследования (нед.)	44,77	1 - 6	0,71
Постменструальный возраст на момент обследования (нед.)	44,77	36 - 46	0,71
Оптимальность течения беременности, %	40,71	47 - 100	5,80
Оптимальность течения родов, %	39,12	18,4 - 100	5,88
Оценка по Апгар	1'	6,52	7 - 9
	5'	7,28	7 - 9

Таблица 2. Параметры средней мощности когерентности по внутриполушарным и межполушарным парам отведений у обследованных детей

Коммуникация электродов, внутриполушарные пары	СМК (мкВ ² /Гц)	Коммуникация электродов, межполушарные пары	СМК (мкВ ² /Гц)
FP1-C3	0,06±0,01	FP1-FP2	0,12±0,03
C3-O1	0,1±0,02	F3-F4	0,05±0,02
FP2-C4	0,06±0,01	C3-C4	0,12±0,02
C4-O2	0,11±0,02	P3-P4	0,18±0,03
FP1-T3	0,06±0,01	O1-O2	0,21±0,04
T3-O1	0,1±0,02	F7-F8	0,08±0,02
FP2-T4	0,07±0,02	T3-T4	0,12±0,02
T4-O2	0,11±0,02	T5 – T6	0,16±0,03

Таблица 3. Данные видеозаписи генерализованных движений у обследованных детей

Характер движений writhing	Количество детей (n)	
- нормальные	18	
- бедный репертуар (poor repertoire - PR)	11	
- судорожно-синхронизированные (clamped-synchronized - CS)	0	
-хаотичные (chaotic - Ch)	0	
Детальная оценка	оптимальные	субоптимальные
амплитуда	15	14
скорость	19	10
плавность	26	3
комплексность	29	0
симметричность	29	0
пространственное распределение	18	11
последовательность	15	14
ротаторные компоненты	22	7
начало-завершение	20	9
вариабельность	29	0
тремор	27	2
судорожный компонент	27	2

Таблица 4. Распределение оценок GMs writhing по двум стандартным шкалам

Лист оптимальности F.Ferrari et al. (1990)(n=26)		Детальная оценка Ch.Einspieler et al. (2016)(n= 19)	
Максимальная оценка 18 баллов		Максимальная оценка 42 балла	
оценка, баллы	n (количество детей)	оценка, баллы	n (количество детей)
10	1	22	1
11	4	26	1
12	1	28	1
13	2	29	1
14	1	31	1
15	3	33	1
16	1	35	3
17	4	37	1
18	9	38	1
		39	1
		40	3
		42	4

ными параметрами ($r = 0.418 - 0.993$; $p = 0.0034 - 0.0001$). Однако между большинством перинатальных, клинических, нейровизуализационных и нейрофизиологических признаков достоверных взаимосвязей не выявлено. Отмечена значимая отрицательная связь между показателями постменструального возраста с оптимальностью основных показателей GMs: амплитудой, скоростью, последовательностью, пространственным распределением, ротациями, характером начала и завершения движений, отсутствием тремора, суммарной оценкой ($r = - 0.516 - (- 0.588)$; $p = 0.0001$). Также выявлены отрицательные корреляции между расширением ликворных пространств по данным нейросонографии и указанными параметрами GMs ($r = - 0.296 - (- 0.321)$; $p = 0.0432 - 0.0279$).

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о закономерных незначительных девиациях в неврологическом статусе, нейровизуализационной и биоэлектрической активности у детей низкого уровня риска. Это касается и характера GMs writhing, которые были нормальными в 63.3%, при этом максимальная оценка была отмечена лишь в 9 случаях. Таким образом, нормальные GMs

не всегда достигали предельных качественно-количественных характеристик. Данные факты могут быть рассмотрены в рамках концепции оптимальности, утверждающей, что наличие субоптимальных показателей не означает однозначно ненормальность или патологию, и о последних можно утверждать лишь при кумулятивном эффекте субоптимальных знаков и/или превышении порогового показателя [19, 20].

Между тем отклонения в качестве GMs writhing у данной группы младенцев отмечены в 37.6% в виде «бедного репертуара» движений (PR). Относясь к ненормальным движениям, они не обладают высокой отрицательной прогностической ценностью, могут быть транзиторными и встречаться у детей без очевидных неврологических отклонений (например, при задержках внутриутробного развития [21]).

Среди полученных значимых корреляций, необходимо отметить отрицательную связь постменструального возраста с основными качественными и количественными параметрами GMs. Подобные неочевидные результаты можно трактовать двояко. Во-первых, в случае нормальных GMs writhing их показатели снижаются с возрастом к моменту формирования следующего типа

GMs – fidgety. Учитывая, что значительная часть детей была обследована после 44 недель ПМВ, этот факт может свидетельствовать о физиологическом процессе трансформации типов движений. Во-вторых, при PR writhing выраженность этих отклонений становится более очевидной после завершения адаптационного периода и количественные показатели закономерно начинают снижаться к концу периода новорожденности.

Выявленная положительная связь легкого увеличения ликворных пространств с оценкой GMs соответствует ранее полученным данным о нормальном, а в некоторых случаях, высоком уровнях моторного развития детей с этими отклонениями [3, 9].

Необходимо подчеркнуть предельно высокие корреляции между различными показателями GMs при их незначительной связи с перинатальными, клиническими, нейрофизиологическими и нейровизуализационными показателями. Подобное явление можно интерпретировать как определенную независимость GMs, генерируемых

центральными паттерн-генераторами, у младенцев низкого риска (то есть без очевидных повреждений нервной системы) [8]. Более жесткая взаимосвязь между характером GMs и клинической картиной прослеживается позже – от 48 до 60 недель ПМВ, то есть в период основной неврологической трансформации [7].

Тем не менее, разнообразие неврологических, нейровизуализационных, нейрофизиологических и спонтанных моторных феноменов у младенцев низкого риска свидетельствует о вариативности неврологического фенотипа у детей раннего грудного возраста в норме. ■

Савельева Наталья Александровна, Пальчик Александр Бейнусович, ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь, **Калашиникова Татьяна Павловна**, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, г. Санкт – Петербург. Автор, ответственный за переписку: Савельева Н. А. patamed23@mail.ru

Литература:

1. Demirci A, Kartal M. The prevalence of developmental delay among children aged 3-60 months in Izmir, Turkey. *Child Care Health Dev.* 2016; 42(2): 213-9.
2. Maenner M.J., Blumberg S.J., Kogan M.D., Christensen D., Yergin-Allsopp M., Schieve L.A. Prevalence of cerebral palsy and intellectual disability among children identified in two U.S. National Surveys, 2011-2013. *Ann Epidemiol.* 2016.
3. Пальчик А.Б. Диагноз и прогноз перинатальных поражений головного мозга гипоксического генеза. Диссертация доктора медицинских наук. СПб.; 1997.
4. Dan B., Mayston M., Paneth N., Rosenbloom L. *Cerebral Palsy. Science and Clinical Practice. Clinics in Developmental Medicine.* McKeith Press; 649.
5. Novak I, Morgan C, Adde L, Blackman J, Boyd RN, Brunstrom-Hernandez J, et al. Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA Pediatr.* 2017.
6. Prechtl H.F.R. State of the art of a new functional assessment of the young nervous system. An early predictor of cerebral palsy. *Early Hum. Dev.* 1997; 50 (1): 1–11.
7. Пальчик А.Б. Лекции по неврологии развития. М.: МЕДПресс информ; 2017.
8. Einspieler C., Prechtl H.F.R., Bos A.F., Ferrari F., Cioni G. *Prechtl's Method on Qualitative Assessment of General Movements in Preterm, Term and Young Infants.* Clinics in Developmental Neurology N167. Mac Keith Press. 2004; 91.
9. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. М. МЕД-Пресс информ; 2020.
10. *Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy (Defining the Pathogenesis and Pathophysiology).* Washington. 2003.
11. Kainer F., Prechtl H.F.R., Engele H., Einspieler C. Prenatal and postnatal assessment of general movements in infants of women with type-I diabetes mellitus. *Early Human Development.* 1997; 50: 13–25.
12. Бадалян Л.О., Журба Л.Т., Всеволожская Н.М. Руководство по неврологии раннего детского возраста. Киев. Здоров'я; 1980.
13. Юрьев В.В. Пропедевтика детских болезней. Практикум. СПб.: Питер; 2003.
14. Ватолин К.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний головного мозга у детей. – М.; 1995.
15. Einspieler C., Marschik P.B., Urlesberger B., Pansy J., Scheuchenegger A., Kriebler M. et al. The General Movement Optimality Score – a detailed assessment of general movements during preterm and term age. *Dev Med Child Neurol.* 2016; 58(4): 361–368.
16. Nakajima Y, Einspieler C, Marschik PB, Bos AF, Prechtl HFR. Does a detailed assessment of poor repertoire general movements help to identify those infants who will develop normally? *Early Hum Dev.* 2006; 82: 53–9.
17. Понятишин А.Е., Пальчик А.Б. Электроэнцефалография в неонатальной неврологии. СПб.: СОТИС; 2010.
18. Ferrari F., Cioni G., Prechtl H.F.R. Qualitative changes of general movements in preterm infants with brain lesions. *Early Hum. Dev.* 1990; 23: 193–233.
19. Пальчик А.Б., Евстафеева И.В. Концепция оптимальности в перинатологии: понятийные границы и диагностическая ценность. *Педиатр.* 2011; 2 (4): 3-7
20. Prechtl H.F.R. The optimality concept. *Early Human Development.* 1980; 4: 201-205.
21. Palchik A.B., Lisina I.V., Semyonova I.A. Diagnostic value of qualitative and semi-quantitative scoring of general movements (focusing on the writhing movements' period). In: *International Symposium «What we all need to know about brain development. Neuroplasticity: facts and fictions. Genetics and epigenetics of brain development.* Graz. 2003