

Переходные состояния в неврологии (нейроконинуум) детского возраста

Б.А. Кобринский

Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия;
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Transitional states in child neurology (neurocontinuum)

B.A. Kobrinskii

Federal Research Center "Computer Science and Control", Moscow, Russia;
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Статья посвящена актуальной для педиатрии и детской психоневрологии проблеме переходных состояний, опирающихся на общую концепцию конинуума переходных состояний организма от вариантов нормы до тяжелых хронических заболеваний. Рассматриваются пограничные психоневрологические нарушения, связанные с митохондриальной дисфункцией, разнообразными генетическими дефектами. Значительное место уделено судорожным состояниям и эпилепсии. Расстройства аутистического спектра анализируются как совокупность нозологий и в сочетании с эпилепсией. Предлагается понятие квазиконинуума когнитивного развития в спектре детского аутизма. Представлены переходы разных форм истерии. Приведены данные о сходстве этиологии нарушений координации и детского церебрального паралича, которые можно рассматривать как единый континуальный процесс. В качестве возможных методов подразделения конинуума на отдельные формы представлены работы по так называемым сигнальным признакам и модель динамики для оценки переходных состояний во времени, а также использование операторов для определения значения факторов, характеризующих переходные состояния.

Ключевые слова: дети, конинуум патологических процессов, детская психоневрология, переходные состояния, квазиконинуум динамических изменений, математические модели, наследственно обусловленные дефекты, митохондриальные болезни.

Для цитирования: Кобринский Б.А. Переходные состояния в неврологии (нейроконинуум) детского возраста. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 8–13. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–8–13

The article is devoted to the issue of transitional states in child psychoneurology, based on the general concept of a continuum of transitional states from normal variants to severe chronic diseases. The article discusses borderline psychoneurology disorders associated with mitochondrial dysfunction and various genetic defects. A significant passage is devoted to convulsive states and epilepsy. The autism spectrum analyzed both as an aggregate of nosologies and in combination with epilepsy. The author proposes the concept of quasicontinuum of cognitive development in the spectrum of child autism. There are presented the transitions of various forms of hysteria. Also the authors provide the data on the similar etiology of impaired coordination and cerebral palsy, which can be considered as a single continual process. As possible methods of dividing the continuum into separate forms there are works on the so-called signal features and a dynamics model for estimating time limits of transition states, also the operators to determine the value of factors characterizing transition states, are presented.

Key words: children, continuum of pathological processes, children's psychoneurology, transitional states, quasicontinuum of dynamic changes, mathematical models, hereditary defects, mitochondrial disorders.

For citation: Kobrinskii B.A. Transitional states in child neurology (neurocontinuum). Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2019; 64:(5): 8–13 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–8–13

Конинуум (от лат. continuum – непрерывное) – это постепенное развитие патологического процесса, которое условно подразделяется на этапы, что позволяет характеризовать не всегда четкие переходы от одного состояния к другому. В основе этого лежат изменения, происходящие на разных уровнях – от молекулярно-генетического, биохимического и далее в область клинических проявлений.

© Кобринский Б.А., 2019

Адрес для корреспонденции: Кобринский Борис Аркадьевич – д.м.н., проф., зав. отделом систем поддержки принятия клинических решений Института проблем искусственного интеллекта ФИЦ «Информатика и управление» РАН, проф. кафедры медицинской кибернетики и информатики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова,
ORCID: 0000-0002-3459-8851

e-mail: kba_05@mail.ru

117312 Москва, пр-т 60-летия Октября, д. 9

Общая концепция конинуума развивающегося организма [1, 2] в качестве одной из важнейших составляющих предполагает анализ и оценку нейродинамических и психодинамических показателей в возрастном аспекте, что обусловлено синергетическим (т.е. совместным) эффектом генотипических факторов (в рамках индивидуальной нормы реакции с учетом этнических особенностей) и влияния микро- и макросреды обитания (включая социальное окружение). При этом следует иметь в виду, что общая тенденция формирования с возрастом типичных связей между свойствами нервной системы и психодинамическими особенностями личности заключается в усилении и учащении одно- и многозначных связей, в развитии инвариантных нелинейных отношений типа параболической зависимости. Одновременно с возрастом обнаруживается увеличение количества корреляций между нейропсиходинамиче-

скими свойствами: одно и то же нейродинамическое свойство коррелирует со все большим количеством психодинамических, что указывает на увеличение много-многозначных связей. Тот же тип разноуровневых связей обнаруживается и при сопоставлении психодинамических особенностей (темперамента) и свойств личности. Между тем зависимость темперамента от конституционального типа является хотя и однозначной, но не взаимно-однозначной, как отмечает В.С. Мерлин [3].

Внешние воздействия нарастают с возрастом, их влияние накладывается на молекулярно-генетический базис организма, что может приводить к формированию многообразных отклонений от нормы, вплоть до хронических заболеваний. Это может быть представлено в виде ряда «кривых», соответствующих разному уровню состояния здоровья в пренатальном периоде и при рождении, по которым индивидум «движется» слева направо в процессе жизни (см. рисунок). Данный процесс определяется переходом от продолжающегося в раннем возрасте негативного воздействия пре- и перинатальных факторов к усиливающемуся с каждым годом жизни воздействию окружающей среды, появлению новых стрессорных факторов в микро- и макроокружении ребенка дома, в детском саду, школе и т.д.

В пренатальном так же периоде необходимо учитывать влияние на мозг плода внешних факторов, которое может приводить к практически незаметным вначале, но проявляющимся в дальнейшем изменениям или уже

в период внешнего воздействия происходит смещение по кривой континуума в область клинически манифестной патологии. Например, в отношении радиоактивности наиболее радиочувствительным периодом беременности является срок 8–15 нед. Облучение плода в дозе 1 Гр приводит к тяжелой умственной недостаточности в 45% случаев [4].

Митохондриальная патология и генетические дефекты

Неполный детерминизм формирует картину континуума. Болезнь развивается при определенных условиях, не всегда, но с определенной степенью вероятности. Соответственно проявление наследственного неврологического заболевания зависит от пенетрантности, а при генетически обусловленных метаболических болезнях накопления постепенно развиваются патологические симптомы, проявляясь нередко с момента рождения ребенка.

В последнее время все большее внимание уделяется изучению нарушений высшей нервной деятельности и возникающим на этой основе пограничным психоневрологическим нарушениям (расстройства психологического развития и поведения), связанным с митохондриальной дисфункцией, искажающей нормальный ход сложных процессов формирования головного мозга [5]. Митохондрии связываются с клеткой посредством митохондриальных ретроградных сигнальных путей, которые позволяют органелле контролировать транскрипцию ядерного гена.

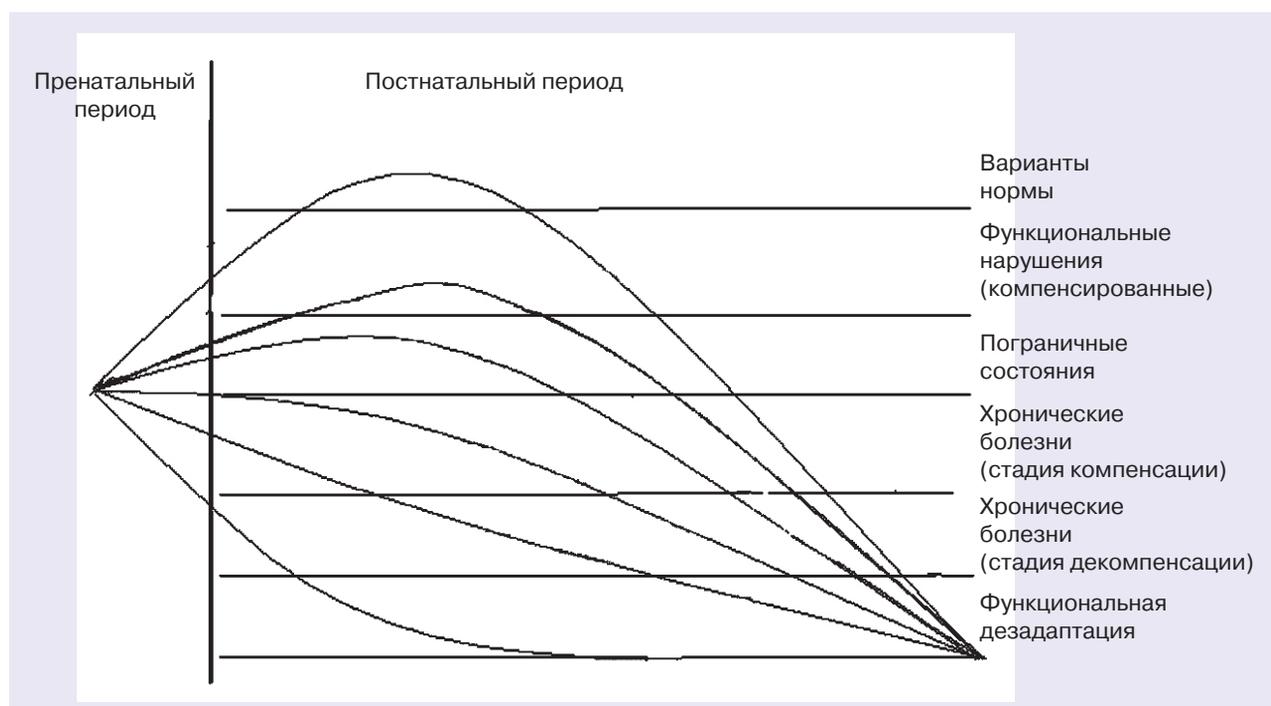


Рисунок. Кривые переходных состояний организма (вертикальная ось соответствует различным уровням здоровья при рождении, горизонтальная – ось времени).

Figure. Curves of transitional states of the organism (the vertical axis corresponds to different levels of health at birth, the horizontal – the time axis).

Нейрональные митохондриальные ретроградные сигнальные пути были идентифицированы в модельных системах болезней [6]. Нарушения энергетических процессов (митохондриальная дисфункция) выявляются при различных психических болезнях на разных этапах их развития [7]. L.L. Altschuler и соавт. [8] еще в 1995 г. отметили частое повышение плотности белого вещества (на магнитно-резонансных томограммах), постоянно сопровождающего биполярные нарушения и депрессию с поздним дебютом, что можно рассматривать как возможный вариант переходного состояния от донозологического изменения к клинически выраженной патологии.

В качестве переходных состояний неврологического квазиконтинуума как следствие различий в мутациях гена можно условно рассматривать неспецифичную неврологическую симптоматику при синдроме Мартина–Белл (синдром ломкой X-хромосомы). Пренатальная диагностика этого синдрома показала, что среди женщин с экспансией в гене *FMR1* с числом повторов 60–80 риск полной мутации составил 4,8% (один плод с мозаицизмом), а риск экспансии премутационного аллеля в полную мутацию для тех плодов, у которых выявлена премутация, был равен 14%. Риск полной мутации у носителей с числом повторов 81–100 составил 61,5%, а риск перехода премутационного аллеля в полную мутацию – 89%. Плоды у матерей с полной мутацией наследовали ее в 64% случаев. При наличии 40–59 повторов у плодов не было найдено полных мутаций. Риск полной мутации был также низким у лиц с числом повторов 60–80, но резко возрастал после 80 повторов [9].

Судорожные состояния

На основе общих принципов переходных состояний организма [1] была сформулирована частная концепция континуума судорожных состояний и эпилепсии [10]. Подход с позиций континуума позволяет обосновать стратегию профилактики и терапии эпилепсий на разных этапах. Как правило, у детей эпилепсия является следствием трансформации предшествующих судорожных пароксизмов (неонатальные судороги, фебрильные судороги) или результатом генных дефектов, детерминирующих развитие ряда картированных в настоящее время форм (ювенильная миоклоническая эпилепсия, аутосомно-доминантная лобная эпилепсия с ночными пароксизмами и др.). Возрастная эволюция эпилепсии определяется взаимодействием факторов риска, структурными и биохимическими особенностями развивающегося мозга, процессов его созревания. Эпилептический континуум при генерализованных парциальных эпилепсиях имеет, как правило, прогрессирующее течение и нередко сопровождается инвалидизацией больных. Анализ состояний, предшествующих формированию выраженной эпилепсии, и вариантов их течения позволяет представить следующие переходные стадии

судорожных состояний и эпилепсий: 1) эпилептические паттерны на электроэнцефалограмме в отсутствие клинических проявлений и «немые» структурные изменения мозга; 2) пограничные судорожные состояния (неонатальные судороги, фебрильные судороги); 3) эпилепсия в стадии компенсации (полный контроль приступов в отсутствие нервно-психических и интеллектуальных нарушений); 4) эпилепсия в I стадии декомпенсации (невозможность полного контроля приступов в отсутствие нервно-психических и интеллектуальных нарушений или их умеренной выраженности); 5) эпилепсия во II стадии декомпенсации (невозможность полного контроля приступов, сочетающихся с выраженными нервно-психическими и интеллектуальными нарушениями). Смена состояний определяется взаимодействием факторов риска, воздействующих в пре-, интра- и постнатальном периодах развития. Морфологический континуум кортикальных дисплазий включает переходы от микродисгенезий, совместимых с нормальным интеллектуальным и двигательным развитием, до тяжелых аномалий коры головного мозга, определяющих резистентность эпилепсии к противосудорожным препаратам при детском церебральном параличе (ДЦП).

Для эпилепсии при ДЦП характерен широкий спектр изменений – от доброкачественных форм с поздним началом, редкими приступами и нормальным интеллектом до «катастрофических» форм синдрома Веста с ранним началом, частыми приступами и умственной отсталостью [11].

В 2017 г. Международная лига против эпилепсии (International League Against Epilepsy – ILAE) опубликовала объединенную классификацию судорог и эпилепсий. Система классификации ILAE от 2017 г. [12] основана на недавно сформулированных дефинициях судорог и эпилепсии. Классификация приступов начинается с определения того, являются ли их начальные проявления очаговыми или обобщенными. Фокальные пароксизмы классифицируются в соответствии с наиболее выраженными двигательными или немоторными особенностями приступа и трансформируется ли очаговый пароксизм до двусторонних тонико-клонических судорог. Аналогичным образом генерализованные приступы классифицируются по моторным или немоторным проявлениям эпилепсии и могут быть классифицированы как очаговые или генерализованные [13]. Это соответствует принципам описанных выше переходных судорожных состояний. Конечной формой эволюции большинства форм эпилептических энцефалопатий младенческого и раннего возраста является синдром Марканды–Блюме–Отахара [14].

В то же время концептуальный подход к эпилепсии должен рассматриваться более широко и включать как состояния, предшествующие развитию эпилепсии, так и возрастную эволюцию заболевания. Е.В. Шмидт и Ф.В. Бассин [15] обращали внимание, что гли-

альный рубец, оказывающий давление на мозговую ткань, может в одних случаях привести к возникновению посттравматической эпилепсии, в других – десятилетиями провоцировать только биоэлектрические проявления эпилепсии (характерные изменения на электроэнцефалограмме), в-третьих, может остаться неактивным.

В качестве аналогии авторы [15] приводили пример длительно сохраняющегося высокого артериального давления, которое может обусловить развитие тяжелых сосудистых мозговых расстройств типа кризов и инсультов, а может устойчиво выступать как фон относительно упорядоченной мозговой деятельности, не дающей срывов в условиях даже значительных функциональных нагрузок. Это следует иметь в виду и педиатрам в связи с резким омоложением инсульта, который в настоящее время встречается и у детей разного возраста [16]. В связи с важностью выявления предболезненных состояний Е.В. Шмидт и Ф.В. Бассин [15] считали целесообразным обследование массовых контингентов, направленное на выявление лиц, у которых можно предполагать расстройства мозгового кровообращения еще в самой начальной, субклинической фазе развития.

Эпилепсия и аутизм

В работе Е.Д. Белоусовой и Н.Н. Заваденко [17] обсуждаются различные возможные аспекты взаимосвязи эпилепсии и аутизма. С одной стороны, имеется следствие одного и того же генетического расстройства или раннего церебрального повреждения, с другой – влияние эпилептического процесса на функционирование мозговых сетей, вовлеченных в развитие общения и социального поведения, что проявляется как аутизм. Исходя из этого можно предположить, что интерференция континуумов эпилепсии и аутизма может сопровождаться эмерджентностью прогрессирования аутизма под влиянием эпиактивности (т.е. возникновением изменений, не характерных для одного из заболеваний в отдельности, но появляющихся при сочетанном проявлении двух нозологий).

Расстройство аутистического спектра представляет собой гетерогенное состояние с различными вариантами клинической картины, многообразной этиологией и рядом сопутствующих заболеваний, которые влияют на течение болезни. Выраженный генетический компонент взаимодействует с различными факторами окружающей среды [18]. Проведенное автором исследование позволило идентифицировать вовлеченные в патогенез перекрывающиеся нейробиологические пути.

Генетическая гетерогенность аутистического спектра ярко отражена в клинической картине аутизма, характеризующейся совокупностью рано появляющегося дефицита социальной коммуникации и нарушений в сенсорно-моторном пове-

дении [19]. Своеобразный квазиконтинуум интеллектуального развития в спектре детского аутизма может быть представлен на основе исследования IQ: от нормального и даже повышенного уровня когнитивного развития при синдроме Аспергера, через среднюю степень интеллектуального развития при синдроме Каннера и до выраженной умственной отсталости при тяжелой форме аутизма [20]. Отмечающийся широкий диапазон клинических изменений аутистического спектра включает также трансформирующиеся во времени характеристики, формирующие еще более сложную картину этой патологии [21]. Неврологические нарушения, представленные вначале замедленным и дисгармоничным психомоторным развитием, проявляются затем разной степенью двигательных расстройств – от дисгармоничных движений и моторных «маньеризмов» (нарушения связи движений с поведением и эмоциональным откликом на ситуацию), до кататонических стереотипий с нарушениями координации движений и праксиса [22].

Континуум истерии

«Чепочка» личностной истерической характерологии представлена следующим образом: «здоровый истерик» – акцентуированная – невротическая – препсихопатическая – психопатическая личность. В клиническом плане истерия как самостоятельная нозологическая единица представляет собой плавный переход от непатологических («аклинических») и малодифференцированных, слабо выраженных форм патологии (психогенные, характерологические реакции) к стойким, конституционально обусловленным состояниям [23].

Нарушения координации и ДЦП

Современный диагностический процесс рассматривает ДЦП и нарушение координации как отдельные расстройства, хотя некоторые авторы предполагают, что эти два фактора связаны с непрерывным двигательным нарушением. J. Williams и соавт. [24] обращают внимание, что последние данные об общих пре-, пери- и неонатальных факторах риска и неврологических механизмах обоих расстройств являются центральными для прояснения этой дискуссии и указывают на потенциальное сходство в их этиологии. И хотя нейрофизиологические данные противоречивы, имеются сведения о частичном совпадении микро- и макроструктурных аномалий в выборках детей с нарушениями координации, подвергшихся пре- и перинатальным воздействиям, что позволяет предположить наличие лишь различающихся подгрупп. В то же время, по мнению авторов, нельзя сделать однозначные выводы о континууме ДЦП и нарушений координации у детей до тех пор, пока не будут получены четкие результаты нейровизуализации и экспериментальных исследований.

Отмечено [25], что многие факторы риска нарушений координации движений обычно встречаются в связи с преждевременными родами (например, при близнецовости, наличии инфекции, мужского пола, инсульта или судорог у матерей), и поэтому неудивительно, что существует значительное совпадение между факторами риска, о которых сообщается у недоношенных с координационными расстройствами и ДЦП.

Сигнальные признаки и анализ динамики патологии

В интеллектуальной системе выявления закономерностей и принятия диагностических и психокоррекционных решений с целью улучшения психологического здоровья детей на 154 испытуемых с использованием специальных тестов были выявлены подмножества так называемых сигнальных признаков первого рода, указывающих на возможность перехода из здорового состояния в предневроз, из предневроза — в невроз и обратно, а также сигнальные признаки второго рода для ряда индивидуумов. Изменение сигнальных признаков указывает на возможность перехода объектов из одного состояния в другое [26].

В исследовании В.В. Емельянова и соавт. [27] рассматривается способность динамической модели отражать темпорально-логические концепты знаний, т.е. изменение понятий или характеристик во времени. Авторы указывают на три основных темпоральных концепта, или понятия: 1) временная продолжительность, характеризующая присутствие определенного свойства или признака исследуемого процесса на определенном интервале времени; 2) очередность,

что характеризует порядок следования событий во времени; 3) одновременность, выражающая совпадение событий во времени. Все три понятия имеют место в континууме переходных состояний в организме человека в процессе возрастных и/или патологических изменений на разных уровнях (апоптоз, изменение биохимических процессов, субклинические изменения на донозологическом этапе и т.д.). Вопрос заключается в возможностях современной медицины выявлять динамику происходящих процессов и обнаруживать ранние отклонения, которые служат первыми сигналами будущих более серьезных проблем в здоровье пациентов.

Операторы как логические связки можно использовать для определения переходных состояний в организме на основе выявленных ранее или новых факторов (показателей), а также при прекращении их действия (например, перинатальных факторов) с возрастом ребенка, как это было установлено в отношении медико-технологических или лечебно-диагностических процессов [28].

Заключение

Переходные состояния в неврологии, характеризующиеся отрицательной клинической динамикой в отсутствие необходимых профилактических и/или лечебных мероприятий, имеются при различных заболеваниях. Понимание этих процессов и характера происходящих изменений может способствовать направленной терапии. Математические модели демонстрируют возможность выявления динамически изменяющихся ситуаций и оценку характера протекающих процессов.

ЛИТЕРАТУРА(REFERENCES)

1. *Kobrin V.* Concept of the continuum of intermediate states of development: Risk factors in child health. *Medical Audit News* 1995; 5(2): 21–22.
2. *Кобринский Б.А.* Континуум переходных состояний организма и мониторинг динамики здоровья детей. Москва — Берлин: DIRECT-MEDIA, 2016; 220. [Kobrin V.A. The continuum of the body transition states and the monitoring of the children's health dynamics. Moscow — Berlin: DIRECT-MEDIA, 2016; 220 (in Russ.)] DOI: 10.23681/434737
3. *Мерлин В.С.* Психология индивидуальности. М.: Институт практической психологии, Воронеж: МОДЭК, 1996; 448. [Merlin V.S. Psychology of individuality. Moscow: Institut prakticheskoi psikhologii, Voronezh: MODEK, 1996; 448 (in Russ.)]
4. *Vos O.* Effects and consequences of prenatal irradiation. *Bollettino della Societa Italiano di Biologia Sperimentale (J Biol Res)* 1989; 65(6): 481–500.
5. *Сухорук В.С.* Очерки митохондриальной патологии. Москва: МЕДПРАКТИКА-М, 2011; 288. [Sukhorukov V.S. Essays on mitochondrial pathology. Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2011; 288 (in Russ.)]
6. *Hunt R.J., Bateman J.M.* Mitochondrial retrograde signaling in the nervous system. *FEBS Letters* 2018; 592: 5: 663–678. DOI: 10.1002/1873-3468.12890
7. *Gardner A., Boles R.G.* Is a «Mitochondrial Psychiatry» in the Future? *A Review. Curr Psych Rev* 2005; 1(3): 255–271.
8. *Alschuler L.L., Curran J.G., Hauser P., Mimitz J., Denicoff K., Post R.* T-2 hyperintensities in bipolar disorder; magnetic resonance imaging comparison and literature meta-analysis. *Am J Psych* 1995; 152(8): 1139–1144.
9. *Kallinen J., Heinonen S., Mannermaa A., Ryyanen M.* Prenatal diagnosis of fragile X syndrome and the risk of expansion of a premutation. *Clin Genet* 2000; 58(2): 111–115.
10. *Кобринский Б.А., Темин П.А., Никанорова М.Ю.* Вопросы организации лечебно-профилактической помощи детям с судорожными синдромами, эпилепсией, риском их развития с позиций эпилептического континуума. *Вестник практической неврологии* 1999; 4: 199–203. [Kobrin V.A., Temin P.A., Nikanorova M.Yu. Questions of the organization of therapeutic and preventive care for children with convulsive syndromes, epilepsy, risk of their development from the standpoint of the epileptic continuum. *Vestnik prakticheskoi nevrologii* 1999; 4: 199–203 (in Russ.)]
11. *Белюсова Е.Д., Темин П.А., Ермаков А.Ю., Крапивкин А.И., Перминов В.С.* Шизэнцефалия в сочетании с инфантильными спазмами. *Вестник практической неврологии* 1998; 4: 203–206. [Belousova E.D., Temin P.A., Ermakov A.Yu., Kravivkin A.I., Perminov V.C. Schizencephaly in combination with infantile spasms. *Vestnik prakticheskoi nevrologii* 1998; 4: 203–206.

- aly combined with infantile spasms. Vestnik prakticheskoi neurologii 1998; 4: 203–206 (in Russ.)]
12. International League Against Epilepsy. Operational Classification of Seizure Types 2017. <https://www.ilae.org/guidelines/definition-and-classification/operational-classification-2017>.
 13. Pack A.M. Epilepsy Overview and Revised Classification of Seizures and Epilepsies. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology 2019; 25(2): 306–321.
 14. Холин А.А., Ильина Е.С., Лемешко И.Д., Михайлова С.В., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Тяжелая эпилепсия с множественными независимыми фокусами спайков на ЭЭГ – первое описание синдрома в отечественной литературе. Русский журнал детской неврологии 2009; 4(3): 17–32. [Holin A.A., Il'ina E.S., Lemeshko I.D., Mihajlova S.V., Muhin K.Yu., Petruhin A.C. Severe epilepsy with multiple independent spike foci on EEG – the first description of the syndrome in the domestic literature. Russkii zhurnal detskoj neurologii 2009; 4(3): 17–32 (in Russ.)]
 15. Шмидт Е.В., Бассин Ф.В. Проблема «предболезни» (о скрытых начальных фазах заболеваний мозга). Методологические аспекты науки о мозге. Под ред. О.С. Андрианова, Г.Х. Шингарова. М.: Медицина, 1983; 192–203. [Shmidt E.V., Bassin F.V. The problem of «pre-disorder» (about the hidden initial phases of brain diseases). Methodological aspects of the science of the brain. O.S. Andrianova, G.H. Shingarova (eds.). Moscow: Meditsina, 1983; 192–203 (in Russ.)]
 16. Amlie-Lefond C. Evaluation and Acute Management of Ischemic Stroke in Infants and Children. Continuum (Minneapolis Minn) 2018; 24 (1 Child Neurology): 150–170. DOI: 10.1212/CON.0000000000000559
 17. Белоусова Е.Д., Заваденко Н.Н. Эпилепсия и расстройства аутистического спектра у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018 (Спецвыпуск); 118(5): 80–85. [Belousova E.D., Zavadenko N.N. Epilepsy and autism spectrum disorders in children. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova 2018 (Special Issues); 118(5): 80–85 (in Russ.)]
 18. Baumer N., Spence S.J. Evaluation and Management of the Child With Autism Spectrum Disorder. Child Neurol 2018; 24(1): 248–275. DOI: 10.1212/CON.0000000000000578
 19. Lord C., Elsabbagh M., Baird G., Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. Lancet 2018; 392(10146): 508–520. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31129-2
 20. Зверева Н.В., Коваль-Зайцев А.А. Психологические исследования аутизма. Расстройства аутистического спектра у детей. Научно-практическое руководство. Под ред. Н.В. Симашковой. М.: Авторская академия, 2013; 78–111. [Zvereva N.V., Koval'-Zajcev A.A. Psychological studies of autism. Disorders of autism spectrum in children. Scientific and practical guide. N.V. Simashkova (ed.). Moscow: Avtorskaya akademiya, 2013; 78–111 (in Russ.)]
 21. Faras H., Ateeqi N.A., Tidmarsh L. Autism spectrum disorders. Ann Saudi Med 2010; 30(4): 295–300. DOI: 10.4103/0256-4947.65261
 22. Заваденко Н.Н. Неврологические нарушения при РАС. Расстройства аутистического спектра у детей. Научно-практическое руководство. Под ред. Н.В. Симашковой. М.: Авторская академия, 2013; 174–195. [Zavadenko N.N. Neurological changes with DAS (Disorders of Autism Spectrum). Disorders of autism spectrum in children. Scientific and practical guide. N.V. Simashkova (ed.). Moscow: Avtorskaya akademiya, 2013; 174–195 (in Russ.)]
 23. Семке В.Я., Белокрылова М.Ф. «Истерическая болезнь»: современные аспекты нозологической специфичности и психосоматических соотношений. Психические расстройства в общей медицине 2006; 1(1): 16–22. [Semke V.Ya., Belokrylova M.F. «Hysterical disease»: modern aspects of nosological specificity and psychosomatic relationships. Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine 2006; 1(1): 16–22 (in Russ.)]
 24. Williams J., Hyde Ch., Spittle A. Developmental Coordination Disorder and Cerebral Palsy: Is There a Continuum? Current Developmental Disorders Reports 2014; 1(2): 118–124. DOI 10.1007/s40474-014-0009-3
 25. Zwicker J.G., Yoon S.W., MacKay M., Petrie-Thomas J., Rogers M., Synnes A.R. Perinatal and neonatal predictors of developmental coordination disorder in very low birthweight children. Arch Dis Childh 2013; 98: 118–122. DOI: 10.1136/archdischild-2012-302268
 26. Yankovskaya A.E., Ametov R.V. Subsystem of Signal Features Revealing Based on Test Methods of Pattern Recognition. 8th International Conference on Pattern Recognition and Image Analysis: New Information Technologies (PRIA-8-2007). Yoshkar-Ola, 2007; 3: 20–23.
 27. Емельянов В.В., Ковалев С.М., Колоденкова А.Е. Динамические продукты и нечетко-темпоральные модели знаний. Мягкие измерения и вычисления 2018; 12(13): 60–65. [Emel'yanov V.V., Kovalev S.M., Kolodenkova A.E. Dynamic products and fuzzy-temporal knowledge models. Myagkie izmereniya i vychisleniya 2018; 12(13): 60–65 (in Russ.)]
 28. Назаренко Г.И., Осипов Г.С. Основы теории медицинских технологических процессов. Ч.1. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2005; 144. [Nazarenko G.I., Osipov G.S. The basis of the theory of medical technological processes. Part 1. Moscow: FIZMATLIT, 2005; 144 (in Russ.)]

Поступила: 26.06.19

Received on: 2019.06.26

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.