

ОЦЕНКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ СКРИНИНГОВЫХ ТЕСТ-МАРКЕРОВ НА ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОСЛЕДСТВИЙ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

© *Красноруцкая О.Н.¹, Леднева В.С.², Голосная Г.С.³*

¹ Кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, ² кафедра факультетской педиатрии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, Воронеж;

³ Городская клиническая больница № 13, Москва

E-mail: onkrasnorutckaja@rambler.ru

Патологическое состояние здоровья новорожденного или ребенка в раннем неонатальном периоде является проявлением комплексного воздействия различных факторов во время беременности и родов, которые требуют детального анализа и представляют большой научно-клинический интерес. Для оценки факторов риска и динамики клинических проявлений последствий перинатального поражения нервной системы проводилась оценка соматического здоровья женщин, репродуктивный и гинекологический анамнез, особенности течения и осложнения беременности и родов по шкале оптимального течения беременности и шкале оптимального течения родов. На основании этого представляется актуальным возможность построения наиболее чувствительных и достоверно значимых связей маркеров и индексов течения беременности и родов у женщин с различной степенью выраженности последствий перинатального поражения центральной нервной системы у детей.

Ключевые слова: перинатальное поражение, центральная нервная система, неврологический синдром, тест-маркер.

EVALUATION OF SENSITIVITY OF SCREENING TEST MARKERS FOR THE PREDICTION OF CONSEQUENCES OF PERINATAL NERVOUS SYSTEM DAMAGE IN CHILDREN

Krasnorutskaya O.N.¹, Ledneva V.S.², Golosnaya G.S.³

¹ Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice, ² Department of Faculty Pediatrics of Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh; ³ City Clinical Hospital N 13, Moscow

Pathological health of a newborn or a child in the early neonatal period is a manifestation of the complex effects of various factors during pregnancy and childbirth, which require the detailed analysis and are of great scientific and clinical interest. To assess the risk factors and dynamics of clinical manifestations of the consequences of perinatal damage to the nervous system, the somatic health of women, reproductive and gynecological history, features of the course and complications of pregnancy and childbirth were evaluated on the scale of the optimal course of pregnancy and the scale of the optimal course of childbirth. On the basis of this, it is important to build the most sensitive and reliably significant relationships of markers and indices of pregnancy and childbirth in women with different degrees of severity of the consequences of central nervous system perinatal lesions in children.

Keywords: perinatal lesion, Central nervous system, neurological syndrome, test token.

Несмотря на то что беременность и роды являются наиболее естественными и физиологическими событиями в человеческой жизни, эти основополагающие процессы крайне ранимы и подвержены многочисленным эндо- и экзогенным воздействиям [4, 7, 9]. Причины, негативно влияющие на течение беременности и родов, столь многообразны, что трудно найти фактор, который не мог бы способствовать нарушению их гармоничного течения. Изучение акушерско-гинекологического анамнеза свидетельствует о том, что идеальные беременность и роды встречаются крайне редко. Однако те или иные девиации в течении этих процессов не всегда можно считать патологическими. В рамках доктрины неврологии развития в условиях раннего перинатального периода допустима более эффективная для рассмотрения клинических явлений дихото-

мия оптимального и субоптимального течения как беременности, так и родов в целом с выделением различных разновекторных групп индексов [11, 15, 16].

Для отнесения явления к оптимальному или субоптимальному разрабатываются шкалы (скрининг тест-системы, тест-маркер) оптимальности; субоптимальные показатели оцениваются с точки зрения кумулятивного риска, при этом переводят результаты в статистически достоверную верификацию. Оптимальность представляет собой более узкое понятие, чем нормальность [1, 13, 19]. Принцип оптимальности позволяет использовать гибкие шкалы оптимальности в зависимости от целей и задач, стоящих перед врачом и исследователем.

Исследования потенциального влияния на развивающийся плод различных факторов в пе-

риод беременности остаются предметом большого научно-клинического и общественного интереса [2, 6, 16]. Особой проблемой является проведение исследований в области измерения влияния различных социально-адаптационных маркеров на течение беременности и родов [3, 7, 20]. Сама по себе беременность – это уникальный жизненный опыт, который порождает широкий круг проблем, не измеряющихся в общих инструментах, предназначенных для стандартной клинической оценки [4, 9, 15, 16]. Кроме того, определенную долю в формировании полноценной картины искомого результата влекут за собой различные социально-бытовые условия, стресс, физическая нагрузка и психологический анамнез женщины. Безусловно, состояние женщины в период беременности и родов влияет на дальнейшее развитие плода, формирование его патологий и потенциала устойчивости к воздействию внешних и внутренних факторов среды [8, 16]. Современными исследователями применяются различные скрининг-шкалы течения беременности и родов. Европейская медицинская ассоциация с 1995 года формирует PES-шкалы для проведения скрининг-анализа беременных женщин на предмет выявления рисков различных состояний будущего ребенка [19].

В Университете Джона Хопкинса (Johns Hopkins University, USA. Department of population, family and reproductive health) каждые 3 года редактируется PES-Breif шкала, состоящая из 20 вопросов, отражающих основные индексы течения беременности у женщины. В настоящее время в России лишь в сравнительно ограниченных вариантах используются адаптированные скрининг-тесты шкала оптимального течения беременности (ШОТБ) и шкала оптимального течения родов (ШОТР) [16, 18, 19], задачи которых носят более статистико-информационный смысл чем реальная помощь, направленная на раннюю диагностику различных патологий новорожденных.

На основании этого представляется актуальным возможность построения наиболее чувствительных и достоверно значимых связей маркеров и индексов течения беременности и родов у женщин с различной степенью выраженности последствий перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС) у детей.

Цель исследования: изучить факторы риска, структуру и степень выраженности клинических проявлений последствий перинатального поражения ЦНС у детей первого года жизни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленной задачи было проведено исследование, одобренное Этическим комитетом ГБОУ ВПО ВГМА имени Н.Н. Бурденко МЗ РФ (протокол № 6 от 19 октября 2013 года), на базе отделения раннего возраста БУЗ ВО «Воронежская городская детская клиническая больница № 1», НИИ ЭБМ ВГМА им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ, БУЗ ВО «Воронежская городская поликлиника № 2» в рамках выполнения базового Государственного задания по научно-исследовательской деятельности ВГМА им. Н.Н. Бурденко на период 2013-2015 гг. (утверждено приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 апреля 2013 года № 281): Закономерности морфо- и иммуногенеза в клинической и экспериментальной практике. Все обследуемые подтвердили свое участие в исследовании посредством подписания добровольного информированного согласия.

В ходе исследования было обследовано 419 пациентов в возрасте от 0 до 6 месяцев, из них мальчики составили 52%, девочки – 48%. В основную группу вошли 336 пациентов первого года жизни, находившихся на стационарном лечении по поводу последствий перинатального поражения нервной системы различной степени тяжести, в контрольную группу – 83 условно здоровых ребенка. Дети контрольной группы проходили осмотр педиатра в рамках стандартного обследования в регламентированные периоды наблюдения на этапе амбулаторно-поликлинического обслуживания. Обязательным условием включения пациентов контрольной группы явилось отсутствие отклонений в физическом и нервно-психическом развитии ребенка (НПР), постановки на учет у невролога и получения медикаментозной терапии по поводу неврологических отклонений на первом году жизни. Все дети были разделены на две подгруппы пациентов с учетом возрастного показателя: основная группа – 163 ребенка (48%) в возрасте от 1 до 3 мес. и 173 пациента (52%) в возрасте 4-6 мес., контрольная группа – в возрасте от 1 до 3 мес. – 43 (52%) ребенка и 40 (48%) детей в возрасте 4-6 мес. Первый возрастной период характеризуется снижением нейрональных потерь и уменьшением выраженности неврологических расстройств, что особенно важно для своевременной диагностики неврологического дефицита (НД) ребенка. Во второй возрастной период происходит рост дистрофически измененных нейронов, разрыв синаптических связей, нарушение взаимодействия различных областей мозга, что определяет более широкую клиническую картину

неврологических симптомов на данном этапе с одной стороны при отсутствии адекватной терапии или закрепление положительного результата, полученного на более раннем этапе.

Для оценки факторов риска и динамики клинических проявлений последствий перинатального поражения нервной системы проводилась оценка соматического здоровья женщин, репродуктивный и гинекологический анамнез, особенности течения и осложнения беременности и родов по шкале ШОТБ и шкале ШОТР [16, 18, 19, 20].

При положительном ответе на каждый вопрос шкалы суммируется количество баллов от 1 до 4, при отрицательном ответе – балл равен 0. По завершению опроса выявляются оптимальные (для ШОТБ – $27 \leq 29$ баллов, для ШОТР – $62 \leq 69$ баллов) и субоптимальные (для ШОТБ – $30 \leq$ баллов, для ШОТР – $70 \leq$ баллов) варианты течения беременности и родов.

Также для объективности установления степени тяжести перинатального поражения ЦНС учитывалось количество баллов по шкале Апгар при рождении обследуемого. Степень тяжести последствий перинатального поражения ЦНС устанавливалась на основании осмотра невролога и оценки неврологического статуса ребенка, по результатам которых формировался перечень доминирующих клинических симптомов у пациентов по выраженности степени тяжести поражения ЦНС. Анализ индивидуального физического развития обследуемых детей проводили с использованием Z-оценок (масса тела, возраст, размер окружности головы) и центилей (7 центильных коридоров) по утвержденной ВОЗ стандартной программе WHO AnthroPlus [19], что позволяло оценивать однородность исследовательских групп по изучаемым критериям и маркерам. Полученные данные Z-оценки соотносились следующим образом: $0,672 \leq 0,676$ – «нормальное» (по ВОЗ) физическое развитие; $-1,28 \leq 0,671$ и $0,677 \leq 1,28$ – физическое развитие «ниже...» и «выше среднего» (по ВОЗ) соответственно; $-1,89 \leq -1,29$ и $1,29 \leq 1,89$ – физическое развитие «низкое» и «высокое» (по ВОЗ) соответственно; $z \leq -1,9$ и $1,9 \leq z$ – соответственно «очень низкое» и «очень высокое» (по ВОЗ) физическое развитие [20].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакетов программ Excel 2010, IBM SPSS Statistics 17.0 for Windows. Для проверки формы распределения применялся тест Шапиро-Уилка. Результаты представлены в виде средних значений и их стандартной ошибки ($M \pm m$). Сравнение количественных переменных при стандартном распределении проводили с помощью t-критерия Сть-

юдента, множественное сравнение групп проводилось с помощью критерия Уилкоксона. Статистически значимыми считались различия при уровне $t < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ паспортов новорожденных установил следующие проявления перинатального поражения ЦНС у обследованных детей: гипоксическое поражение нервной системы встречалось у 289 детей, что составило 86% случаев, травматическое повреждение нервной системы у 3 детей (1%), токсикометаболические нарушения функции нервной системы у 26 детей (7,7%), последствия перинатальных инфекционных заболеваний ЦНС у 18 детей (5,3%).

Таким образом, гипоксическо-ишемическое воздействие на нервную систему детей являлось ведущим (86%) типом в общей структуре этиологии поражения.

Для анализа факторов риска и динамики клинических проявлений перинатального поражения ЦНС на первом году жизни у детей проводилась оценка соматического здоровья женщин, репродуктивный и гинекологический анамнез, особенности течения и осложнения беременности и родов на основе ШОТБ и ШОТР, результаты которых представлены в таблице 1. С оптимальным течением по обеим шкалам была группа 1, с субоптимальным – группа 2.

Балльно-процентное изучение акушерско-гинекологического анамнеза в исследовании свидетельствует о том, что идеальные беременность и роды встречаются крайне редко. Однако не всегда те или иные факторы могут быть отнесены к патологическим. Так, наибольшую долю в формировании показателя ШОТБ (субоптимальный вариант) носили социальные факторы матери (наличие у женщин в анамнезе стажа курения, хронических и острых соматических и/или гинекологических заболеваний) – 24 ± 2 балла (61%) и критерии текущей беременности (ранний токсикоз (в срок до 12 недель беременности), гестоз второй половины беременности, угроза прерывания в I триместре, хроническая гипоксия плода, родоразрешение путем кесарева сечения) – 6 ± 1 балла (34%). При этом изменения параметрических данных состояния женщины во время беременности не оказывали выраженного влияния на формирование итогового суммарного балла шкалы и составляли в общей доле не более 8-9%.

Динамика субоптимального показателя ШОТР складывалась в основном из маркеров состояния плода во время родов (14 ± 2 балла, 33%), течения самих родов (15 ± 1 балл, 34%) и суммар-

ного индекса инструментальных показателей матери (14 ± 2 балла, 33%), но ярко выраженного доминирования какого-либо из показателей выявлено не было. Пациенты с оптимальным уровнем баллов ШОТБ и ШОТР были отнесены к контрольной группе исследования.

Установленные приоритеты в критериях ШОТБ и ШОТР являются факторами риска гипоксически-ишемического поражения ЦНС у детей, потенцируя диффузную ишемию с каскадом биохимических реакций, приводящих в конечном итоге к двум вариантам развития событий: пикнозу и/или апоптозу, которые, собственно, и обус-

ловливают последствия перинатального поражения нервной системы.

Анализ физического развития детей в исследовании представлен в таблице 2. Полученные результаты свидетельствуют, что физическое развитие детей в исследовании было в большей степени высоким (34,1%) или низким (31,4%). Количество пациентов с нормальным значением физического развития по Z-оценке было минимальным (19,8%), и все они соответствовали контрольной группе исследования.

Полученные результаты оценки анамнестических данных детей представлены в таблице 3.

Таблица 1

Показатели оптимальности течения беременности и родов в исследовании

Группы критериев	ШОТБ		Группы критериев	ШОТР	
	группа 1 (SD / %)	группа 2 (SD / %)		группа 1 (SD / %)	группа 2 (SD / %)
Социальные факторы	20 ± 2 / 58%	24 ± 2 / 61%	Состояние плода	22 ± 2 / 33%	14 ± 2 / 33%
Анамнез предыдущих беременностей	3 ± 1 / 8%	4 ± 1 / 11%	Индекс родов	24 ± 1 / 34%	15 ± 1 / 34%
Индекс текущей беременности	6 ± 1 / 34%	11 ± 2 / 28%	Индекс инструментальных показателей матери	22 ± 1 / 33%	14 ± 2 / 33%
Суммарный итог	29 ± 2 / 100%	39 ± 4 / 100%	Суммарный итог	67 ± 4 / 100%	43 ± 14 / 100%

Примечание: SD – абсолютное число баллов при анализе шкал, % – относительная доля величины баллов при анализе шкал.

Таблица 2

Оценка физического развития у пациентов в исследовании

Центильный коридор	Значения перцентилей	Z-оценка	Оценка	Количество обследуемых n (%)
4 5	25-70	0,674	нормальные значения	83 (19,8%)
3 6	10-25 75-90	-1,28 1,28	ниже/выше среднего	136 (32,4%)
2 7	3-10 90-97	-1,89 1,89	низкие/высокие	143 (34,1%)
1 8	ниже 3 выше 97	ниже -1,89 выше 1,89	очень низкие/очень высокие	57 (13,7%)

Таблица 3

Оценка анамнестических данных детей в исследовании

Анамнестический критерий	Количество обследуемых	
	основная группа n (%)	контрольная группа n (%)
Удовлетворительное состояние при рождении	211 (62,7%)	83 (100%)
Среднетяжелое состояние при рождении	85 (25,2%)	0
Тяжелое состояние при рождении	40 (11,8%)	0
Реанимационные мероприятия с последующей ИВЛ от 2 до 7 суток	6 (1,8%)	0
Доношенность	285 (84,8%)	59 (71,1%)
Недоношенность I степени (34-37 недель гестации)	35 (10,4%)	24 (28,9%)
Недоношенность II степени (29-33 недели гестации)	12 (3,6%)	0
Недоношенность III степени (менее 29 недель гестации)	4 (1,2%)	0
Оценка по шкале Апгар (1-3 по Апгар)	40 (11,9%)	0
Оценка по шкале Апгар (3-6 по Апгар)	121 (35,7%)	0
Оценка по шкале Апгар (7-10 по Апгар)	175 (53,4%)	83 (100%)

Таким образом, на основании полученных данных анализа факторов риска, структуры и динамики клинических проявлений и инструментальных методов исследования у детей первого года жизни можно утверждать о вариабельности выбранных параметров оценки, способных отразить степень выраженности последствий поражения центральной нервной системы.

Все обследованные дети в соответствии с рекомендациями монографии Л.Т. Журба, Е.М. Мастюковой [5] разделены на группы по степени выраженности неврологического дефицита. Максимальная сумма по шкале возрастного развития соответствует 30 баллам и равна оценке «условно здоров». Суммарную оценку 27-29 баллов на одном возрастном этапе можно рассценивать как вариант возрастной нормы. Но необходимо учитывать, что если ребенок теряет 3 балла по показателям какой-либо одной функции или из-за наличия факторов риска в отношении нарушений дальнейшего развития или возможности выявления локальных нарушений зрения, слуха и других функций, то такой ребенок нуждается в динамическом наблюдении.

Таким образом, балльное распределение по степени тяжести поражения составило: от 30 до 27 баллов – «условно здоровые». Детей, набравших не менее 27 баллов, мы отнесли к группе

«норма» – группа сравнения. Детей, набравших от 26 до 22 баллов, отнесли к группе с легкой степенью неврологического дефицита. При сумме баллов от 21 до 14 баллов установлена средняя степень неврологического дефицита. Детей, набравших 13 баллов и менее, отнесли к группе с тяжелой степенью неврологического дефицита. Общая итоговая картина распределения представлена в таблице 4.

Стоит отметить, что разделение по возрастам в группе условно здоровых детей не имело практического значения.

Анализ частоты встречаемости выявленных нарушений нервно-психического развития детей у пациентов основной группы исследования по возрастам в зависимости от степени тяжести неврологического дефицита представлен в таблице 5.

На основании полученных результатов анализа клинических синдромов установлено, что вне зависимости от возраста обследования частота встречаемости синдромов нарастала с усилением выявленной степени тяжести поражения ЦНС. При этом в группе пациентов 1-3 месяца доминировал вне зависимости от степени тяжести синдром двигательных расстройств (58,4%) в сочетании с синдромом повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (47,6%). В тяжелой

Таблица 4

Распределение обследуемых детей по баллам выраженности неврологического дефицита

Возрастные группы	Условные здоровые n (%)	Легкая степень НД n (%)	Средняя степень НД n (%)	Тяжелая степень НД n (%)
1-3 мес.	41 (49%)	60 (47%)	58 (49%)	45 (46%)
4-6 мес.	42 (51%)	62 (53%)	60 (51%)	51 (54%)
общий итог	83 (100%)	122 (100%)	118 (100%)	96 (100%)

Таблица 5

Частота неврологических синдромов у новорожденных с перинатальным поражением ЦНС в зависимости от степени тяжести и возрастной группы исследования

Клинический синдром	Группа легкой степени поражения ЦНС (n=112)		Группа средней степени поражения ЦНС (n=118)		Группа тяжелой степени поражения ЦНС (n=96)	
	1-3 мес. n (%)	4-6 мес. n (%)	1-3 мес. n (%)	4-6 мес. n (%)	1-3 мес. n (%)	4-6 мес. n (%)
Синдром двигательных расстройств (n)	7 (12%)	4 (6%)	15 (26%)	16 (27%)	21 (47%)	17 (33%)
Постгипоксическое расширение желудочков (n)	2 (3%)	1 (1,5%)	7 (12%)	3 (5%)	13 (29%)	5 (10%)
Синдром вегетативно-висцеральных дисфункций (n)	1 (1,5%)	1 (1,5%)	4 (7%)	8 (13%)	4 (8%)	6 (12%)
Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (n)	7 (12%)	0 (0%)	19 (33%)	0 (0%)	6 (13%)	1 (2%)
Синдром задержки психомоторного развития (n)	0 (0%)	2 (3%)	1 (1,7%)	9 (15%)	2 (4%)	12 (24%)

степени поражения ЦНС добавлялся синдром постгипоксического расширения желудочков (26,3%). Ведущим неврологическим синдромом возрастной группы 4-6 месяцев являлся синдром двигательных расстройств (34,7%) и синдром задержки психомоторного развития (31,9%) вне зависимости от степени тяжести поражения ЦНС.

Таким образом, на основании полученных результатов оценки дифференциальных критериев обследования детей можно сделать вывод о том, что степень тяжести поражения ЦНС зависела от комплексного сочетания достоверных ($p < 0,05$) изменений параметров в исследовании. Легкое поражение ЦНС формировалось из сочетания степени выраженности НД – 23 ± 2 балла ($p < 0,05$), динамики течения беременности и родов – $62 \pm 4\%$ и $57 \pm 2\%$ соответственно ($p \leq 0,05$). Средняя степень поражения объединяла в себе выраженности НД – 18 ± 3 балла ($p < 0,05$), ШОТБ и ШОТР – $51 \pm 3\%$ и $42 \pm 2\%$ соответственно ($p \leq 0,05$). Для тяжелой формы поражения ЦНС была характерна НД в 11 ± 3 балла ($p \leq 0,05$), ШОТБ – $32 \pm 3\%$ ($p \leq 0,05$) и ШОТР – $31 \pm 2\%$ ($p \leq 0,05$). При этом оценка физического развития детей в исследовании по возрастным группам полностью соответствовала выявленной степени тяжести поражения ЦНС: легкая – $1,1 \pm 0,2$ у.е. ($74 \pm 4\%$, $p \leq 0,05$); средняя – $1,5 \pm 0,3$ у.е. ($86 \pm 3\%$, $p \leq 0,05$) и тяжелая – $1,9 \pm 0,3$ у.е. ($93 \pm 2\%$, $p \leq 0,05$), что отражалось в проявлении выраженности синдрома двигательных расстройств (от 0,18 до 0,76) и синдрома задержки психомоторного развития (от 0,09 до 0,37).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Афанасьева Н.В., Стрижаков А.В. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 7-13. [Afanasyeva N.V., Strizhakov A.N. Outcomes of pregnancy and labor in fetoplacental insufficiency of various severity. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2004; 13(2): 7-13 (in Russ.)].
2. Балакирева Е.А., Красноруцкая О.Н., Калмыкова Г.В., Боронина И.В., Неретина А.Ф., Балакирева А.И. Нерешенные вопросы детской неврологии // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – № 24-1 (195). – С. 5-7. [Balakireva E.A., Krasnorutskaya O.N., Kalmykova G.V., I.V. Boronina, Neretina A.F., Balakireva A.I. Unresolved questions of children's neurology. *Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. Seriya: Meditsina. Farmatsiya. 2014; (24-1(195)): 5-7 (in Russ.)].
3. Барашнев Ю.И. Гипоксическая энцефалопатия: гипотезы патогенеза церебральных расстройств и поиск методов лекарственной терапии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2002. – № 1. – С. 6-13. [Barashnev Yu.I. Hypoxic encephalopathy: hypotheses of the pathogenesis of cerebral disorders and the search for methods of drug therapy *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2002; (1): 6-13. (in Russ.)].
4. Голосная Г.С. Роль ингибиторов апоптоза в диагностике и прогнозировании исходов перинатальных гипоксических поражений головного мозга у новорожденных // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2005. – Т. 84, № 3. – С. 30-35. [Golosnaya G.S. Role of apoptosis inhibitors in diagnosis and prognosis of neonatal hypoxic brain damage outcome. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2005; 84(3): 30-35 (in Russ.)].
5. Журба Л.Т., Мاستюкова Е.М. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. – М.: Медицина, 1981. – 272 с. [Zhurba L.T., Mast'yukova E.M. Disturbance of psychomotor development of children of the first year of life. M.: Meditsina; 1981: 272 (in Russ.)].
6. Красноруцкая О.Н., Балакирева Е.А., Зуйкова А.А., Добрынина И.С. Оценка степени участия биохимических маркеров перинатального поражения центральной нервной системы у детей // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – Т. 21, № 2. – С. 26-29. – DOI: 10.12737/4991. [Krasnorutckaya O.N., Balakireva E.A., Zu'kova A.A., Dobrynina I.S. Assessment of biochemical markers of perinatal injuries of central nervous system in the children. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2014; 21(2): 26-29 (in Russ.)].
7. Красноруцкая О.Н., Леднева В.С. Клинико-биохимические показатели в диагностике нарушения развития детей с последствиями перинатального поражения нервной системы // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97, № 3. – С. 175-179. DOI: 10.24110/0031-403x-2018-97-3-175-179. [Krasnorutckaja O.N., Ledneva V.S. Clinical and biochemical indices in diagnosis of developmental disorders in children with consequences of perinatal lesion of the nervous system. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2018; 97(3): 175-179 (in Russ.)].
8. Мартинчик А.Н., Батуринов А.К., Кешибянц Э.Э., Пескова Е.В. Ретроспективная оценка антропометрических показателей детей России в 1994-2012 гг. по новым стандартам ВОЗ // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2015. – Т. 94, № 1. – С. 156-160. [Martinchik A.N., Baturin A.K., Keshabyants E.E., Peskova E.V. Retrospective assessment of anthropometric measurements of children in Russia 1994-2012 according to the new WHO standards. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2015; 94(1): 156-160 (in Russ.)].
9. Петрухин А.С. Неврология детского возраста. – М.: Медицина, 2004. – 783 с. [Petrukhin A.S. Neurology of childhood. M.: Meditsina; 2004: 783 (in Russ.)].
10. Шимченко Е.В., Клещенко Е.И. Нарушения физического развития у детей с различными исходами перинатального поражения головного мозга // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. –

- № 1 (162). – С. 142-144. [Shimchenko E.V., Kleshenko E.I. Physical development disorders of children with different outcomes of perinatal brain lesions. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2017; (1(162)): 142-144 (in Russ.)].
11. Alder J., Fink N., Bitzer J., Hosli I., Holzgreve W. Depression and anxiety during pregnancy: a risk factor for obstetric, fetal and neonatal outcome? A critical review of the literature // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2007. – Vol. 20, N 3. – P.189-209. – DOI: 10.1080/14767050701209560
12. DaCosta D., Brender W., Larouche J. A prospective study of the impact of psychosocial and lifestyle variables on pregnancy complications // *J Psychosom Obstet Gynecol.* – 1998. – Vol. 19, N 1. – P. 28-37. – DOI: 10.3109/01674829809044218
13. de Onis M., Garza C., Onyango A.W., Rolland-Cachera M.F.; le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie. WHO growth standards for infants and young children // *Arch Pediatr.* – 2009. – Vol. 16, N 1. – P. 47-53. – DOI: 10.1016/j.arcped.2008.10.010.
14. DiPietro J.A., Christensen K.A., Costigan K.A. The pregnancy experience scale-brief version // *J Psychosom Obstet Gynaecol.* – 2008. – Vol. 29, N 4. – P. 262-267. – DOI: 10.1080/01674820802546220.
15. Esser S., Lampugnani M.G., Corada M., Dejana E., Risau W. Vascular endothelial growth factor induces VE-cadherin tyrosine phosphorylation in endothelial cells // *J Cell Sci.* – 1998. – Vol. 111, Pt. 13. – P. 1853-1865.
16. Kainer F., Prechtl H.F., Engele H., Einspieler C. Assessment of the quality of general movements in fetuses and infants of women with type-I diabetes mellitus // *Early Hum Dev.* – 1997. – Vol. 50, N 1. – P. 13-25.
17. Lobel M. Conceptualizations, measurement, and effects of prenatal maternal stress on birth outcomes // *J Behav Med.* – 1994. – Vol. 17, N 3. – P. 225-272.
18. Prechtl H.F.R Continuity and change in early neural development. // Continuity in neural functions from prenatal to postnatal life / Prechtl H, editor. – Philadelphia, PA : J.B. Lippincott Co, 1984. – N 94. – P. 1-15.
19. Prechtl H.F., Einspieler C., Cioni G., Bos A.F., Ferrari F., Sontheimer D. An early marker for neurological deficits after perinatal brain lesions // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349, N 9062. – P. 1361-1363. – DOI: 10.1016/S0140-6736(96)10182-3.
20. WHO growth reference. WHO AnthroPlus software [Electronic resource]. // Access mode: <http://www.who.int/growthref/tools/en/>, free (21.04.2018).