

О.Н. Красноруцкая, В.С. Леднева

## КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ДИАГНОСТИКЕ НАРУШЕНИЯ РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ,  
г. Воронеж, РФ



Цель исследования – оценить развитие детей первого года жизни, перенесших перинатальное поражение ЦНС, на основании определения нейробиохимических маркеров с последующей разработкой прогностических критериев течения и патогенетически обоснованных схем терапии. Материалы и методы исследования: обследованы 419 пациентов в возрасте от 1 до 6 месяцев, выделены 2 возрастные группы – 1–3 и 4–6 месяцев, проанализировано физическое и психомоторное развитие каждого обследуемого, выделены группы легкой, средней и тяжелой формы поражения ЦНС; проведена количественная оценка биохимических маркеров нейросудистого компонента патогенеза поражения ЦНС с выделением границ формирования процессов. Результаты: установлена прямая зависимость изменений показателей биохимических маркеров от степени поражения ЦНС.

**Ключевые слова:** фактор роста нервов, неврологический дефицит, гомоцистеин, перинатальное поражение ЦНС, дети грудного возраста.

**Цит.:** О.Н. Красноруцкая, В.С. Леднева. Клинико-биохимические показатели в диагностике нарушения развития детей с последствиями перинатального поражения нервной системы. *Педиатрия*. 2018; 97 (3): 175–179.

O.N. Krasnorutckaja, V.S. Ledneva

## CLINICAL AND BIOCHEMICAL INDICES IN DIAGNOSIS OF DEVELOPMENTAL DISORDERS IN CHILDREN WITH CONSEQUENCES OF PERINATAL LESION OF THE NERVOUS SYSTEM

Voronezh State Medical University n.a. N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

**Objective:** to evaluate the development of children of the first year of life with perinatal CNS lesion by determination of neurobiochemical markers, followed by the development of prognostic criteria for the course and pathogenetically valid therapy regimens. **Materials and methods:** 419 patients aged 1–6 months were examined, they were divided into 2 age groups – 1–3 and 4–6 months. Physical and psychomotor development of each examinee was analyzed, groups of mild, moderate and severe CNS lesions were identified; a quantitative assessment of biochemical markers of the neurovascular component of the CNS lesion pathogenesis with the identification of the formation boundaries was performed. **Results:** direct dependence of changes in biochemical markers on the degree of CNS lesion was found.

### Контактная информация:

Красноруцкая Ольга Николаевна – к.м.н.,  
доц. каф. поликлинической терапии и общей  
врачебной практики ФГБОУ ВО «Воронежский  
государственный медицинский университет  
им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ  
Адрес: Россия, 394000, г. Воронеж,  
ул. Студенческая, 10  
Тел.: (980) 552-03-93,  
E-mail: onkrasnorutckaja@rambler.ru  
Статья поступила 25.01.18,  
принята к печати 20.05.18.

### Contact Information:

Krasnorutskaya Olga Nikolaevna – Ph.D.,  
associate prof. of Polyclinic Therapy and General  
Medical Practice Department, Voronezh State Medical  
University n.a. N.N. Burdenko  
Address: Russia, 394000, Voronezh,  
Studencheskaya str., 10  
Tel.: (980) 552-03-93,  
E-mail: onkrasnorutckaja@rambler.ru  
Received on Jan. 25, 2018,  
submitted for publication on May 20, 2018.

**Keywords:** *nerve growth factor, neurological deficit, homocysteine, perinatal CNS lesion, infants.*

**Quote:** *O.N. Krasnorutckaja, V.S. Ledneva. Clinical and biochemical indices in diagnosis of developmental disorders in children with consequences of perinatal lesion of the nervous system. *Pediatrics*. 2018; 97 (3): 175–179.*

Одним из критериев эффективности лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предупреждение нарушения развития детей, перенесших перинатальное поражение ЦНС, является максимально достоверная, удобная и в то же время простая в интерпретации, доступная на любых уровнях оказания медицинской помощи населению система ранней диагностики, основанная на комплексном анализе маркеров поражения сосудистого и нервного компонентов мозга новорожденного [1, 2]. Несостоятельность микроциркуляции нервной системы в родах и антенатальном периоде является доминирующим звеном патогенеза, отражающимся на дистрофических процессах нервной ткани головного мозга новорожденных детей, что заставляет более детально анализировать вариабельность нейрососудистых маркеров, отражающих формирование процессов адаптации организма [3]. Капиллярный эндотелий головного мозга крайне чувствителен к ишемическо-гипоксическому воздействию, что выводит патологию этого фактора на ведущие позиции при формировании неврологических нарушений [4, 5]. Ведущими маркерами диагностики патоморфологического состояния и функции эндотелия микроциркуляторного русла являются гомоцистеин (ГЦ) и ангиотензин (АТ), которые высвобождаются в больших концентрациях при повреждении капиллярных структур фильтрации, вызывая нарушение проведения импульсов между нейронами головного мозга и миелинизацию аксональных структур белого вещества, что в свою очередь отражается на метаболизме нервных клеток и регенераторном потенциале астроцитальной глии, проявляющихся вариабельностью маркеров S-100 белка и нейротрофических факторов (НТФ) в крови [6]. Увеличение уровня ГЦ напрямую связано с активностью фермента цистатионин-бета-синтазы, который участвует в метаболизме миелиновых структур белого вещества, поэтому гипергомоцистеинемия является прямым доказательством нарушения проведения и синергии нервных импульсов между нейронами в структурах головного мозга [7]. Рост показателей АТ является прямым следствием гипергомоцистеинемии, провоцирующее цитотоксический эффект на эндотелий сосудов, что в свою очередь потенцирует повышение группы производных простаглицлинов, приводящих по принципу «обратной связи» к еще большему спазму сосудистой сети микроциркуляции ЦНС [8]. Экспериментальные исследования динамики НТФ в ишемических повреждениях ЦНС и процессах нейроапоптоза проводились только у новорожденных детей и беременных, при этом абсолютно не учитывались маркеры эндотелиальной дисфункции (ГЦ и АТ) [9]. Полученные в этих работах результаты не отвечали в полной мере потребностям диагностики состояния восстановительного периода в течение первого года жизни. Кроме того, на сегодняшний момент не выработано согласованности между специ-

алистами в вопросах выбора диагностических нейробиохимических показателей в качестве прогностических критериев, отражающих структурно-функциональные повреждения ЦНС, зависимость их от клинико-инструментального обследования, тяжести состояния, от сроков начала лечения и его продолжительности, от формы контроля его эффективности [10]. Оценка уровня физического развития детей в любом возрастном промежутке, соотносимая с другими факторами анализа, позволяет максимально полноценно представить клиническую картину патологического процесса [11]. Физическое развитие ребенка является результатом сочетания множества факторов и достигаемые показатели уникальны для каждого ребенка. Большая изменчивость нормальных темпов развития, определяемая сложными взаимодействиями генетически детерминированной «норма-реакции» с многообразными внешними влияниями, значительно затрудняет своевременное выявление последствий перинатального поражения ЦНС ребенка [12, 13]. В настоящее время далеко не редкость, что при хорошо протекавшей беременности и родах ребенок может быть неврологически компрометирован, а перинатальное повреждение, диагностированное в неонатальном периоде, может в дальнейшем у каждого ребенка проявляться по-разному – от стойкого неврологического дефицита до полного отсутствия клинических проявлений. Такое разновекторное состояние проблемы привело к тому, что профильные практикующие специалисты сталкиваются с трудностями постановки и шифрования диагноза перинатального поражения нервной системы, а «транзиторность» неврологических проявлений нередко отдалает постановку верного диагноза и приводит к несвоевременному назначению заместительной и патогенетически обоснованной терапии основного заболевания, приводящего к необратимым последствиям, если не соматической, то психоневрологической сферы.

Таким образом, грамотная и своевременная коррекция уровня НТФ позволит избежать нарушений микроциркуляторного обмена в головном мозге у детей раннего возраста и значительно снизить риск когнитивных нарушений в миелиновых структурах головного мозга, снизить диснейрометаболизм, а также позволит на ранних этапах проводить диагностику латентных последствий перинатального поражения ЦНС.

Цель исследования – оценить роль НТФ крови (белок-S100, фактор роста нервов, L-ГЦ и АТ II) в диагностике нарушения развития детей с последствиями перинатального поражения нервной системы.

### Материалы и методы исследования

Для решения поставленной задачи было проведено исследование, одобренное Этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМА им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ (протокол № 6 от 19 октября 2013 г.) на базе отде-

ления раннего возраста БУЗ ВО «Воронежская городская детская клиническая больница № 1», НИИ ЭБМ ВГМА им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ и 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 МЗ РФ от 30 апреля 2013 г. № 281) «Закономерности морфо- и иммуногенеза в клинической и экспериментальной практике». Все обследуемые подтвердили свое участие в исследовании посредством подписания добровольного информированного согласия родителями. В ходе исследования были обследованы 419 пациентов в возрасте от 1 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, 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 ребенка. Во второй возрастной период происходят 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 проводили оценку соматического здоровья женщин, репродуктивного и гинекологического анамнеза, особенностей течения и осложнения беременности и родов по шкале оптимального течения беременности (ШОТБ) и шкале оптимального течения родов (ШОТР) [9]. Также для объективности установления степени тяжести перинатального поражения ЦНС учитывали количество баллов по шкале Апгар при рождении обследуемого [8]. Степень тяжести последствий перинатального поражения ЦНС устанавливали на основании осмотра невролога и оценки неврологического статуса ребенка. Анализ психомоторного развития обследуемого проводили на

основании скринирующей количественной оценки (3 балла – «норма», условно без отклонений; 2 балла – легкое снижение; 1 балл – среднее снижение, 0 баллов – тяжелое и крайне тяжелое снижение) возрастного развития на основе комплексного эволюционно-динамического подхода (Т.Л. Журба, 1981) [5]. 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 Anthro Plus [10–13], что позволяло оценивать однородность исследовательских групп по изучаемым критериям и маркерам. Полученные данные Z-оценки соотносили следующим образом: 4–5 – «нормальное» (по ВОЗ) физическое развитие; 3 и 6 – физическое развитие «ниже...» и «выше среднего» (по ВОЗ) соответственно; 2 и 7 – физическое развитие «низкое» и «высокое» (по ВОЗ) соответственно; 1 и 8 – соответственно «очень низкое» и «очень высокое» (по ВОЗ) физическое развитие [12,13].

Изучение биохимических маркеров в исследовании проводили путем забора венозной крови (3–5 мл), осуществляемого в условиях процедурного кабинета в пробирки Vacuette и Greinerbio-one (производство Австрия) однократно: в момент поступления ребенка на обследование в стационар и при плановом осмотре участковым педиатром для группы условно-здоровых детей. Затем проводили стандартную процедуру центрифугирования (аппарат Himac CT 6E/CT 6EL) для получения сыворотки (определение биохимических параметров). Для определения уровня ГЦ использовали тест-систему для количественного определения общего L-ГЦ в человеческой сыворотке или плазме (каталожный номер 414-8880 – 96 определений, фирма-производитель «Axis-Shield», фирма-поставщик – «БиоХимМак», Россия). Тест-система предназначена для определения ГЦ в крови методом иммуноферментного анализа. Для определения бета субъединицы человеческого фактора роста нервов (ФРН) применяли иммуноферментный набор (Beta-NGF; каталожный номер ELH-BNGF-001 – 96 определений, фирма-производитель «Ray Bio», фирма-поставщик – «БиоХимМак», Россия). Маркер белок S100 определяли количественным методом иммуноферментного анализа в системе COBAS (фирма-поставщик – «БиоХимМак», Россия). Определение уровня АТ производили тест-системой иммуноферментного анализа BCM Diagnostics (каталожный номер S-1188, фирма-поставщик – «БиоХимМак», Россия).

Полученные количественные данные обрабатывали с помощью методов вариационной статистики, однофакторного дисперсионного анализа и парного корреляционного анализа. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакетов программ Excel 2003, Statistica 6.0, SPSS for Windows с использованием параметрических критериев. Достоверность определяли по критерию Стьюдента.

## Результаты и их обсуждение

В структуре основной группы исследования нами было сформировано две возрастные группы пациентов: 1–3 месяца – 163 ребенка и 4–6 месяцев – 173

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

Клинические синдромы	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=60)	4–6 мес (n=62)	1–3 мес (n=58)	4–6 мес (n=60)	1–3 мес (n=45)	4–6 мес (n=51)
Синдром двигательных расстройств (n)	7 (0,12)	4 (0,06)	15 (0,26)	16 (0,27)	21(0,47)	17 (0,33)
Постгипоксическое расширение желудочков (n)	2 (0,03)	1 (0,01)	7 (0,12)	3 (0,05)	13 (0,29)	5 (0,09)
Синдром вегетативно-висцеральных дисфункций (n)	1 (0,01)	1 (0,02)	4 (0,07)	8 (0,13)	4 (0,09)	6 (0,12)
Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (n)	7 (0,12)	0	19 (0,33)	0	6 (0,13)	1 (0,01)
Синдром задержки психомоторного развития (n)	0	2 (0,03)	1 (0,02)	9 (0,16)	2 (0,04)	12 (0,25)

Таблица 2

**Оценка физического и психомоторного состояния обследуемых детей**

Критерии оценки	Группа «условно здоровых» («норма»)	Группа легкой степени поражения ЦНС		Группа средней степени поражения ЦНС		Группа тяжелой степени поражения ЦНС	
		1–3 мес	4–6 мес	1–3 мес	4–6 мес	1–3 мес	4–6 мес
ШОТБ, %	77±3	63±4*	62±4*	51±6	50±3*	34±4*	36±3
ШОТР, %	67±4	58±3	57±2*	44±3*	43±3	37±3	34±3*
Оценка по шкале Апгар, баллы	7±1	6±1	5±1	5±1	5±1	4±1	4±1
Z-оценка	0±0,8	0,9±0,2*	1,0±0,1*	1,4±0,1*	1,5±0,1	1,9±0,1*	2,1±0,1
Перцентиль	63±7	75±8*	74±6*	85±3	84±4*	92±2*	93±3

Здесь и в табл. 3: \*p<0,05.

ребенка. В свою очередь, в каждой возрастной группе проведено разделение на 3 подгруппы в зависимости от степени выраженности нарушений у детей, перенесших перинатальные поражения ЦНС: 1-я группа (легкая степень тяжести поражения ЦНС) – 122 ребенка (1–3 мес – 60, 4–6 мес – 62), 2-я группа (средняя степень тяжести поражения ЦНС) – 118 детей (1–3 мес – 58, 4–6 мес – 60), 3-я группа (тяжелая степень поражения ЦНС) – 96 детей (1–3 мес – 45, 4–6 мес – 51).

Анализ частоты встречаемости выявленных неврологических синдромов у пациентов основной группы по возрастам в зависимости от степени тяжести поражения ЦНС представлен в табл. 1.

На основании полученных результатов анализа клинических синдромов установлено, что вне зависимости от возраста частота встречаемости синдромов нарастала с усилением выявленной степени тяжести поражения ЦНС. При этом стоит отметить, что в группе пациентов в возрасте 1–3 месяца доминировал независимо от степени тяжести синдром повышенной рефлекторной возбудимости, к которому при тяжелой степени поражения ЦНС добавлялся синдром двигательных расстройств. Ведущим неврологическим

синдромом возрастной группы 4–6 месяцев являлись синдром двигательных расстройств и синдром задержки психомоторного развития (табл. 1).

В результате проведенных исследований физического и психомоторного состояния обследуемых установлены достоверные признаки различия по трем степеням тяжести поражения ЦНС, представленные в табл. 2.

Таким образом, на основании полученных результатов обследования можно сделать вывод о том, что с усилением степени тяжести поражения показатели ШОТБ и ШОТР снижались до критических отметок (более чем в 2 раза по сравнению с контролем), Z-оценка при легкой и средней степени тяжести возрастала, а при тяжелой – снижалась, баллы психомоторного развития динамически снижались при усилении степени тяжести поражения ЦНС.

Динамика показателей биохимических маркеров у обследуемых детей представлена в табл. 3.

Таким образом, на основании полученных биохимических маркеров можно сделать вывод, что легкая степень поражения ЦНС приводила к повышению нейротрофических и сосудистых маркеров, что отражает как патологический, так и компенса-

Сравнительная характеристика значений НТФ у обследуемых детей

Возрастные группы, мес	Показатели НТФ	Группа «условно здоровых» («норма»)	Группа легкой степени поражения ЦНС	Группа средней степени поражения ЦНС	Группа тяжелой степени поражения ЦНС
1–3	S-100, пг/мл	231,2±24,7	270,4±17,6*	337,8±14,7	169,05±15,4*
	ФРН, пг/мл	287,6±16,3	312,1±11,9*	264,1±13,4*	207,25±12,8
	ГЦ, мкмоль/мл	4,9±0,8	6,87±0,91	6,06±0,99*	7,4±1,01*
	АТ, нг/мл	0,09±0,01	0,06±0,01	0,07±0,05*	0,041±0,03
4–6	S-100, пг/мл	242,2±61,7	341,55±15,3*	333,8±18,7*	341,55±19,3
	ФРН, пг/мл	287,6±26,3	298,2±12,6	255,3±18,2*	298,2±11,6*
	ГЦ, мкмоль/мл	4,9±0,8	6,51±1,91*	5,61±0,61	5,51±0,91*
	АТ, нг/мл	0,08±0,6	0,08±0,03*	0,105±0,05	0,04±0,01*

торный характер одномоментно, но при средней и тяжелой степени поражения ЦНС изучаемые показатели снижались, что свидетельствует о более выраженных и органически необратимых последствиях поражения структур мозга обследуемых пациентов. При этом стоит отметить, что первый возрастной период (1–3 мес) характеризуется снижением нейрональных потерь и уменьшением выраженности неврологических расстройств, что особенно важно для своевременной диагностики неврологического дефицита ребенка, а второй возрастной период (4–6 мес) приводит к нейрцитодистрофии, разрыву синаптических связей, нарушению взаимодействия различных областей мозга, что определяет более широкую клиническую картину неврологических симптомов в этих возрастных группах.

### Заключение

Таким образом, комплексный подход в оценке величин НТФ в качестве маркеров поражения ЦНС наряду с методами нейровизуализации (оценка неврологического статуса и физического развития) у детей в первые 6 месяцев постнатального периода позволяет увидеть суммарный результат разнонаправленных дегенеративно-репаративных процессов в нейрососудистых компонентах ЦНС и сформировать диагностически достоверные и значимые критерии интенсивно-

сти выраженности нейропатологии, которая определяет физическое развитие обследуемого:

1) при легкой степени поражения ЦНС установлены достоверное повышение величин НТФ (не более 25% от значений нормы) и выявление у обследуемых физического развития «выше среднего» (по ВОЗ) вне зависимости от возрастной группы;

2) при средней степени поражения ЦНС наблюдается увеличение (в среднем на 35–40% от показателей нормы) уровня нейромаркеров на фоне снижения (в диапазоне 15–20% от «нормы») ГЦ и АТ независимо от возрастной группы; при этом у обследуемых в возрасте 1–3 мес выявлялось физическое развитие «выше среднего» (по ВОЗ), а у пациентов в возрасте 4–6 мес – «ниже среднего» (по ВОЗ);

3) при тяжелой степени поражения ЦНС значения нейромаркеров снижались на 25–30% относительно нормальных показателей независимо от возраста обследуемых, при этом сосудистые показатели биохимического анализа в возрастной группе 1–3 мес повышались, а в группе 4–6 мес – снижались; физическое развитие обследуемых было «очень низким» (по ВОЗ).

**Финансирование и конфликт интересов:** авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

### Литература

1. Афанасьева Н.В., Стрижаков А.В. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2004; 3 (2): 7–13.
2. Балакирева Е.А., Красноруцкая О.Н., Калмыкова Г.В. Нерешенные вопросы детской неврологии. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2014; 28 (24-1): 5–7.
3. Барашнев Ю.И. Гипоксическая энцефалопатия: гипотезы патогенеза церебральных расстройств и поиск методов лекарственной терапии. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2002; 1: 6–13.
4. Голосная Г.С. Роль ингибиторов апоптоза в диагностике и прогнозировании исходов перинатальных гипоксических поражений головного мозга у новорожденных. Педиатрия. 2005; 3: 30–35.
5. Журба Л.Т., Мастюкова Е.М. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. М.: Медицина, 1981: 272.
6. Красноруцкая О.Н., Балакирева Е.А., Зуйкова А.А. Оценка степеней участия биохимических маркеров перинатального поражения центральной нервной системы у детей. Вестник новых медицинских технологий. 2014; 21 (2): 26–29.
7. Лобанова Л.В. Гипоксические поражения головного мозга у доношенных новорожденных – причины, патогенез, клиничко-ультразвуковая диагностика, прогноз и тактика ведения детей в раннем возрасте: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Иваново, 2000: 45.
8. Мартинчик А.Н. Ретроспективная оценка антропометрических показателей детей России в 1994–2012 гг. по новым стандартам ВОЗ. Педиатрия. 2015; 94 (1): 156–160.
9. 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): 142–144.
10. Esser S, Lampugnani MG. Vascular endothelial growth factor induces VE-cadherin tyrosine phosphorylation in endothelial cells. J. Cell. Sci. 1998; 111 (13): 1853–1865.
11. Kainer F, Prechtl HFR, Engale 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. WHO growth reference. WHO AnthroPlus software [Electronic source]. Available at: <http://www.who.int/growthref/tools/en/>.
13. M. de Onis. WHO growth standards for infants and young children. Arch. Pediatr. 2009; 16 (1): 47–53.