



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Статус: не действует (последнее изменение статуса: 02.07.2021)

Пошлина: Возможность восстановления: нет.

(21)(22) Заявка: [2011110173/15](#), 17.03.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
17.03.2011

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 17.03.2011

(45) Опубликовано: [27.04.2012](#) Бюл. № 12

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: ГЕРГЕТ О.М. и др. Диагностика перинатальной патологии у детей от матерей с осложненным течением беременности на базе биомедицинской системы. Известия Таганрогского государственного радиотехнического университета, 2006, т.66. №11, с.69-74. RU 2290644 C1, 27.12.2006. RU 2313095 C1, 20.12.2007. RU 2339043 C1, 20.11.2008. KZ 22065 A4, 15.12.2009. EP 1112500 B1, 22.09.2004.

Адрес для переписки:

634050, г.Томск, Московский тракт, 2, ГОУ  
ВПО СибГМУ, отдел ИС и В, Н.Г. Зубаревой

(72) Автор(ы):

Кривоногова Татьяна Сергеевна (RU),  
Парамонова Гульнара Фанисовна (RU),  
Быбченко Елена Геннадьевна (RU),  
Гергет Ольга Михайловна (RU),  
Соловьева Саргылана Афанасьевна (RU),  
Михалев Евгений Викторович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (ГОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития) (RU),  
Кривоногова Татьяна Сергеевна (RU),  
Парамонова Гульнара Фанисовна (RU),  
Быбченко Елена Геннадьевна (RU),  
Гергет Ольга Михайловна (RU),  
Соловьева Саргылана Афанасьевна (RU),  
Михалев Евгений Викторович (RU)

## (54) СПОСОБ АНТЕНАТАЛЬНОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПОСЛЕДСТВИЙ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно перинатологии, неонатологии и неврологии. Сущность способа антенатального прогнозирования последствий перинатальных поражений нервной системы у детей заключается в том, что проводят клиническое обследование беременной, дополнительно проводят функциональные дыхательные пробы Штанге и Генча в начальный период на сроках 11-19, 21-29, 31-39 недель гестационного периода, а также проводят определение в динамике в I и III триместре показателей гормонального спектра крови: Т4, ТТГ, Т3, кортизол, витамин Е, инсулин, показатели перекисного окисления липидов и антиокислительной активности крови, показатели крови - гемоглобин, тромбоциты, общий белок, фибриноген. Проводят анализ факторов риска, определяют их градации и числовые значения и рассчитывают прогностические коэффициенты  $S_1$  и  $S_2$  по формулам. При  $S_1 > S_2$  прогнозируют наличие средней либо тяжелой степени тяжести последствий поражения ЦНС у детей в возрасте 4 лет. При  $S_1 < S_2$  прогнозируют наличие легкой степени тяжести либо отсутствие последствий поражения ЦНС у детей в возрасте 4 лет. Использование заявленного способа позволяет повысить точность прогнозирования последствий поражения ЦНС и своевременно назначить ранний комплекс мероприятий и предотвратить формирование патологии у детей из группы риска по развитию неврологической инвалидности. 2 пр., 6 табл.

Изобретение относится к области медицины, конкретно к перинатологии, неонатологии, неврологии, и может быть использовано для антенатального прогнозирования последствий перинатальных поражений центральной нервной системы (ЦНС) у детей.

Перинатальные поражения центральной нервной системы являются одной из ведущих причин заболеваемости детей периода новорожденности и имеют не только медицинское, но и социальное значение. Данная патология оказывает влияние на дальнейшую жизнь ребенка, его интеллектуальное, физическое развитие и течение последующих заболеваний. В структуре ранней детской инвалидности перинатальные поражения нервной системы составляют 60-70% [1].

Клинические последствия перинатальных поражений ЦНС являются темой острых

дискуссий педиатров, неонатологов и неврологов на протяжении многих десятилетий. Широко распространено мнение о том, что центральная нервная система у детей после повреждения не способна к регенерации. Однако данные современной литературы и опыт практической работы убеждают, что после церебральных повреждений происходит частичное или полное восстановление неврологических функций. Это объясняется тем, что в нервной системе в ответ на воздействие травмирующего агента активизируются компенсаторно-приспособительные механизмы, обеспечивающие восстановление утраченных нервных связей и сохранение функционального единства нервной системы [2]. По данным исследований последних лет перинатальное поражение ЦНС в 86% случаев ведет к нарушению развития нервно-психических функций у детей [3]. Кроме этого, оно способствует поддержанию болезненных состояний на протяжении всего младенческого возраста (гипервозбудимость, судорожный синдром, гипертензионный синдром) и возникновению аффективных нарушений и дальнейшей дезадаптации, а в ряде случаев инвалидизации детей [4, 5]. Из-за несовершенства своевременного прогнозирования и реабилитационных подходов у большинства детей могут быть выражены последствия перинатальной патологии ЦНС в виде задержки речевого развития, нарушения памяти, внимания, восприятия, задержки психического развития, что ведет к плохой обучаемости, нарушениям эмоционально-волевой сферы, социальной дезадаптации, общему недоразвитию речи, соматической патологии, сколиозам, неврологической патологии. Около 15% детей, имеющих неврологическую патологию, в раннем возрасте становятся инвалидами за счет развития детского церебрального паралича. Данную патологию можно не только корригировать, но и, как любую другую, ее проще предотвратить, что позволит своевременно назначить ранний комплекс реабилитационных мероприятий и значительно сократить количество детей-инвалидов, восстановить здоровье и предотвратить формирование патологии у детей из группы риска по развитию неврологической инвалидизации.

Известен способ прогнозирования развития последствий церебральной ишемии у детей на первом году жизни [6]. Для прогнозирования развития последствий церебральной ишемии на первом году жизни у детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, определяют уровень эндотелина-1 в пуповинной крови. Если показатель эндотелина-1 равен или превышает значение 1,3 фмоль/мл, прогнозируют развитие последствий перинатальных поражений центральной нервной системы на первом году жизни.

Недостатки известного способа заключаются в том, что он не позволяет антенатально определить развитие последствий церебральной ишемии у детей. Недостаточно информативен в силу того, что результаты основываются только на определении концентрации эндотелина-1 и нейросонографии, а кроме того, имеется возрастное ограничение прогнозирования у детей до 1 года.

Также известен способ прогнозирования церебральных нарушений у новорожденных от матерей из группы высокого риска [7]. Сущность способа заключается в том, что у беременных женщин группы риска с верифицированной урогенитальной инфекцией и/или наличием фетоплацентарной недостаточности осуществляют забор околоплодных вод в родах и определяют ФНО- и неоптерин. При значении ФНО- выше  $88,1 \pm 7,9$  пг/мл и неоптерина выше  $17,3 \pm 1,6$  нг/мл прогнозируют гипоксически-ишемическое поражение ЦНС новорожденного. Данный метод имеет следующие недостатки: прогнозирование поражений центральной нервной системы проводится у детей от матерей только группы высокого риска, отсутствуют дополнительные методы наблюдения и оценки за течением беременности на более ранних сроках; проводить исследование околоплодных вод очень трудоемко и технически сложно.

Наиболее близким к предлагаемому является способ прогнозирования развития гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных новорожденных [8]. Сущность изобретения заключается в том, что проводят клиническое обследование беременной, ультразвуковое исследование маточных артерий, артерии пуповины и средней мозговой артерии плода, выявляют факторы риска, проводят их анализ и анализ показателей ультразвукового исследования, определяют их градации и числовые значения и рассчитывают прогностические коэффициенты  $F_1$  и  $F_2$  по предлагаемым формулам. При значении прогностических коэффициентов  $F_1 \geq F_2$  прогнозируют развитие гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенного новорожденного, который родится у обследованной женщины. Способ осуществляется следующим образом: женщине в третьем триместре беременности проводят клиническое обследование, ультразвуковое исследование кровотока в артерии пуповины, маточных артериях, средней мозговой артерии плода, выявляют факторы риска и осуществляют анализ последних, а также анализ показателей ультразвукового исследования и определяют их градации и числовые значения.

1. Возраст: в годах.

2. Хроническое психоэмоциональное напряжение: 0 - нет; 1 - есть.

3. Гипертоническая болезнь или вегетативно-сосудистая дистония: 0 - нет; 1 - есть.
4. Нарушения менструальной функции: 0 - нет; 1 - есть.
5. Курение во время беременности: 0 - нет; 1 - есть.
6. Количество абортс более 3-х: 0 - нет; 1 - есть.
7. Угроза прерывания во второй половине беременности: 0 - нет; 1 - есть.
8. Хроническая фетоплацентарная недостаточность: 0 - нет; 1 - есть.
9. Хроническая внутриутробная гипоксия плода: 0 - нет; 1 - есть.
10. Синдром задержки внутриутробного развития плода: 0 - нет; 1 - есть.
11. ОПТ-гестоз длительностью 4 недели и более: 0 - нет; 1 - есть.
12. Систола-диастолическое соотношение артерии пуповины: 0 - 2,7 и менее; 1 - более 2,7.
13. Систола-диастолическое соотношение маточных артерий: 0 - 2,5 и менее; 1 - более 2,5.
14. Систола-диастолическое соотношение средней мозговой артерии плода: 0 - 4,0 и более; 1 - менее 4,0.

Затем рассчитывают прогностические коэффициенты по формулам  $F_1 = -33,42 + 2,12 a_1 + 2,19 a_2 + 7,17 a_3 + 7,61 a_4 + 8,72 a_5 - 3,85 a_6 + 1,79 a_7 - 6,92 a_8 + 10,04 a_9 - 0,06 a_{10} + 0,49 a_{11} + 3,74 a_{12} + 3,56 a_{13} - 11,8 a_{14}$ ;  $F_2 = -24,48 + 1,95 a_1 + 0,62 a_2 + 5,09 a_3 + 6,01 a_4 + 7,46 a_5 - 3,99 a_6 - 0,23 a_7 - 7,48 a_8 + 6,7 a_9 + 0,71 a_{10} + 0,13 a_{11} + 4,25 a_{12} + 1,81 a_{13} - 11,16 a_{14}$ , где  $a_{1,2...14}$  - градации и числовые значения факторов риска, показателей ультразвукового исследования ( $a_1$  - возраст,  $a_2$  - хроническое психоэмоциональное напряжение,  $a_3$  - гипертоническая болезнь или вегетативно-сосудистая дистония,  $a_4$  - нарушения менструальной функции,  $a_5$  - курение во время беременности,  $a_6$  - количество абортс более 3-х,  $a_7$  - угроза прерывания во второй половине беременности,  $a_8$  - хроническая фетоплацентарная недостаточность,  $a_9$  - хроническая внутриутробная гипоксия плода,  $a_{10}$  - синдром задержки внутриутробного развития плода,  $a_{11}$  - ОПТ-гестоз длительностью 4 недели и более,  $a_{12}$  - систола-диастолическое соотношение артерии пуповины,  $a_{13}$  - систола-диастолическое соотношение маточных артерий,  $a_{14}$  - систола-диастолическое соотношение средней мозговой артерии плода).

При значении прогностических коэффициентов  $F_1 \geq F_2$  прогнозируют развитие гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенного новорожденного, который родится у обследованной женщины.

Данный способ обладает рядом недостатков, является недостаточно точным и информативным, что обусловлено:

- ограниченным спектром перечисленных факторов риска для оценки прогностических коэффициентов;
- проведением оценки по данным исследования только в третьем триместре, без учета данных показателей в начале беременности, что имеет большое прогностическое значение для развития ребенка в дальнейшем;
- отсутствием лабораторных методов исследования, которые являются более информативными, чем инструментальные методы.

Новая техническая задача - повышение точности и информативности способа.

Для решения поставленной задачи в способе антенатального прогнозирования последствий поражения ЦНС у детей, включающем клиническое обследование беременной, дополнительно проводят функциональные дыхательные пробы Штанге и Генча в начальный период на сроках 11-19, 21-29, 31-39 недель гестационного периода, а также проводят определение в динамике в I и III триместре показателей гормонального спектра крови: Т4, ТТГ, Т3, кортизол, витамин Е, инсулин, показатели перекисного окисления липидов и антиокислительной активности крови, показатели крови - гемоглобин, тромбоциты, общий белок, фибриноген, проводят анализ факторов риска, определяют их градации и числовые значения и рассчитывают прогностические коэффициенты  $S_1$  и  $S_2$  по формулам:

$$S_1 = e1 * 9,02 + e2 * 0,30 + e3 * 3,13 + e4 * 5,41 + e5 * 0,59 + e6 * 0,01 + e7 * 11,63 + e8 * 7,42 + e9 * (-5) + e10 * 8,35 - 91.$$

$$S_2 = e1 * 4,90 + e2 * 1,21 + e3 * 2,14 + e4 * 9,42 + e5 * 0,70 + e6 * 0,02 + e7 * 14,49 + e8 * 4,60 + e9 * (-0.03) + e10 * 7,81 - 143,92,$$

где

$e1$  - степень тяжести факторов риска перинатального периода в III триместре,

$e2$  - вит. Е, ммоль/мл в III триместре,

$e3$  - инсулин, мкед/мл в III триместре,

$e4$  - оценка пробы Штанге ЗП (31-39 недель),

$e5$  - Т4, нмоль/л в III триместре,

$e6$  - кортизол, нмоль/л в III триместре,

$e7$  - ТТГ, мМЕ/л в III триместре,

$e8$  - Т3, нмоль/л в III триместре,

$e9$  - посещение комплекса оздоровительных мероприятий (не посещала -0),

e10 - оценка пробы Генча 2П (21-29 недель),  
и при  $S_1 > S_2$  прогнозируют наличие средней либо тяжелой степени тяжести последствий поражения ЦНС у детей в возрасте 4 лет,  
а при  $S_1 < S_2$  прогнозируют наличие легкой степени тяжести либо отсутствие последствий поражения ЦНС у детей в возрасте 4 лет.

Для антенатального прогнозирования последствий поражений центральной нервной системы у детей в более старшем возрасте огромное значение имеет исследование гормонального статуса беременных женщин, характеризующееся высоким содержанием кортизола и инсулина, а также определение перекисного окисления липидов и антиокислительной активности крови. Перекисное окисление липидов оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови, антиокислительную активность крови оценивали по содержанию в сыворотке крови витамина Е.

Для выявления адаптационных стратегий у беременных женщин и их детей использовали метод, предложенный Н.В.Бокучавой и Г.В.Мамасахлисовым, рассматривающий информационные меры Кульбака, как меры предпочтительности поведения биообъекта.

Исследования ряда авторов [9, 10] показали целесообразность применения проб с задержкой дыхания на вдохе (проба Штанге) и с задержкой дыхания на выдохе (проба Генча) для оценки функциональных возможностей беременных женщин, где нормы длительности задержки дыхания проб для беременных устанавливаются следующим образом:

- проба Штанге:
- менее 20 сек - неудовлетворительно,
- 20-40 сек - удовлетворительно,
- свыше 40 сек - хорошо,
- проба Генча:
- менее 15 сек - неудовлетворительно,
- 15-25 сек - удовлетворительно,
- свыше 25 сек - хорошо.

На основе построенных адаптационных стратегий, с использованием интегральных критериев, был разработан алгоритм для определения уровня функционирования систем организма беременных женщин, функционального резерва и степени напряжения биообъекта.

Предлагаемые критерии были основаны на анализе результатов проведенного исследования. Было обследовано 163 беременных женщины с соматической патологией, дети которых в возрасте 4-х лет имели последствия поражений нервной системы. Всем беременным проводили клинический осмотр, сбор анамнеза; оценку гормонального спектра крови (ТТГ, Т3, Т4, кортизол, инсулин) методом ИФА; показателей крови (гемоглобин, тромбоциты, общий белок, общий фибриноген); перекисного окисления липидов и антиокислительной активности крови (МДА, витамин Е) в динамике беременности I и III триместр. Дополнительно проводили функциональные дыхательные пробы беременным женщинам (проба Штанге и Генча) в начальный период (11-19), 21-29, 31-39 недель гестационного периода.

Построение модели антенатального прогнозирования последствий перинатальных поражений центральной нервной системы у детей от женщин с соматической патологией было проведено в несколько этапов.

На первом этапе группа беременных женщин с соматической патологией ( $n=163$ ) была поделена на 2 группы в зависимости от степени тяжести последствий поражения ЦНС у их детей в возрасте 4 лет.

- Первую группу составили беременные женщины, чьи дети в возрасте 4 лет имели среднюю либо тяжелую степень тяжести последствий поражения ЦНС,  $n_1=44$  (27,0%).
- Вторую группу составили беременные женщины, чьи дети в возрасте 4 лет имели легкую степень тяжести последствий поражения ЦНС либо не было зарегистрировано ни одной из клинических форм последствий поражений ЦНС,  $n_2=119$  (73,0%).

Далее первая ( $n_1=44$ ) и вторая ( $n_2=119$ ) группы методом случайной выборки были поделены на 2 подгруппы: ( $n_{11}=24$  и  $n_{12}=20$ ) и ( $n_{21}=60$  и  $n_{22}=59$ ) соответственно. Физические упражнения, дыхательная гимнастика, аквагимнастика и музыкальная релаксация проводились беременным женщинам второй группы, чьи дети в возрасте 4 лет имели легкую степень тяжести последствий поражения ЦНС либо не было зарегистрировано ни одной из клинических форм последствий поражений ЦНС ( $n_2=119$ ).

Для построения модели прогнозирования перинатальной патологии использовались подгруппы  $n_{11}=24$  и  $n_{21}=60$  - это обучающая выборка. А для оценки эффективности классификации после проведенного дискриминантного анализа использовались подгруппы  $n_{12}=20$  и  $n_{22}=59$  - это экспериментальная группа.

На втором этапе в обучающей группе по сравниваемым подгруппам была

проведена оценка распределения беременных женщин (см. таблицы 2, 3, 4) по следующим показателям:

- степень тяжести соматических заболеваний,
- факторы риска в I и III триместрах,
- перинатальные факторы риска в I и III триместрах,
- интранатальные факторы риска,
- посещение комплекса оздоровительных мероприятий (с I триместра или со II триместра),
- по оценке длительности задержки дыхания проб Штанге и Генча в начальный период (11-19), 21-29, 31-39 недель беременности.

Как видно из таблиц 3, 4 (см. приложение), не было обнаружено статистически значимых различий среди показателей, характеризующих гестационный период беременных женщин с соматической патологией I триместра в сравниваемых подгруппах. Тогда как показатели III триместра имели статистически значимые различия.

Таким образом, было подтверждено то, что статистически значимо прогнозировать у беременных женщин наличие перинатальной патологии у их детей в возрасте до 4 лет можно только по показателям III триместра.

На третьем этапе для построения модели антенатального прогнозирования последствий перинатальных поражений нервной системы у детей от женщин с соматической патологией использовался метод классификации пошагового дискриминантного анализа, который позволяет получить одну или несколько функций по нескольким переменным одновременно, обеспечивающих возможность отнесения данного объекта к одной из групп. Эти функции называются классифицирующими и зависят от значений переменных таким образом, что появляется возможность отнести каждый объект к одной из групп. В нашем случае это будет две классифицирующие функции:

- первая функция будет прогнозировать у беременных наличие средней либо тяжелой степени тяжести последствий поражения ЦНС у детей в возрасте 4 лет -  $S_1$ ;
- вторая функция будет прогнозировать у беременных наличие легкой степени тяжести либо отсутствие последствий поражения ЦНС у детей в возрасте 4 лет -  $S_2$ .

Каждая функция позволяет нам для каждого образца и для каждой совокупности вычислить веса классификации по формуле:

$$S_i = c_i + w_{i1} * x_1 + w_{i2} * x_2 + \dots + w_{im} * x_m$$

В этой формуле индекс  $i$  обозначает соответствующую совокупность, а индексы 1, 2, ...,  $m$  обозначают  $m$  переменных;  $c_i$  являются константами для  $i$ -й совокупности,  $w_{ij}$  - веса для  $j$ -й переменной при вычислении показателя классификации для  $i$ -й совокупности;  $x_j$  - наблюдаемое значение для соответствующего образца  $j$ -й переменной. Величина  $S_i$  является результатом показателя классификации.

Как только вычислили показатели классификации для наблюдений, легко решить, как производить классификацию наблюдений. В общем случае наблюдение считается принадлежащим той совокупности, для которой получен наивысший показатель классификации.

Для построения указанных классифицирующих функций использовались следующие показатели.

1. Степень тяжести факторов риска в III триместре.
2. Степень тяжести факторов риска перинатального периода в III триместре.
3. Степень тяжести факторов риска интранатального периода в III триместре.
4. Посещение комплекса оздоровительных мероприятий.
5. ТТГ, мМЕ/л в III триместре.
6. Т3, нмоль/л в III триместре.
7. Т4, нмоль/л в III триместре.
8. Кортизол, нмоль/л в III триместре.
9. Инсулин, мкед/мл в III триместре.
10. МДА, нмоль/л в III триместре.
11. Вит. Е, ммоль/мл в III триместре.
12. Оценка пробы Штанге 2П (21-29 недель).
13. Оценка пробы Штанге 3П (31-39 недель).
14. Оценка пробы Генча 2П (21-29 недель).
15. Оценка пробы Генча 3П (31-39 недель).

Сигнализация для категориальных показателей была следующей.

- 0 - отсутствие факторов риска.
- 1 - легкая степень тяжести /хорошая оценка пробы/ посещение оздоровительных мероприятий с I триместра.
- 2 - средняя степень тяжести /удовлетворительная оценка пробы/ посещение оздоровительных мероприятий с III триместра.
- 3 - тяжелая степень тяжести /неудовлетворительная оценка пробы/ отсутствие

оздоровительных мероприятий.

В результате обработки данных методом дискриминантного анализа, из 15 показателей было выделено 10, использование которых одновременно статистически значимо различают сравниваемые подгруппы. В таблице 5 в порядке убывания информативности представлены показатели, вносящие максимальный вклад в определяемые (дискриминантные) функции и их веса в сравниваемых подгруппах.

Таким образом, модель антенатального прогнозирования последствий перинатальной патологии у беременных женщин с соматической патологией представлена двумя классифицирующими функциями -  $S_1$  и  $S_2$  с 10 переменными с соответствующими весами и постоянной.

Если функция  $S_1 > S_2$ , то можно прогнозировать у беременных наличие средней либо тяжелой степени тяжести последствий поражения ЦНС у детей в возрасте 4 лет.

Если функция  $S_1 < S_2$ , то можно прогнозировать у беременных наличие легкой степени тяжести либо отсутствие последствий поражения ЦНС у детей в возрасте 4 лет.

На четвертом этапе была проведена оценка эффективности построенной модели по данным экспериментальной выборки:  $n_{12}=20$  и  $n_{22}=59$ .

Характеристика эффективности классификации объектов представлена в таблице 6.

Итак, чувствительность классификации ( $Se$ ) - это частота наличия перинатальной заболеваемости у детей составила 95,0%; специфичность ( $Sp$ ) - частота отсутствия перинатальной заболеваемости у детей - 96,6%; прогностичность положительного результата при классификации ( $PP$ ) - частота его совпадения с наличием перинатальной патологии - 90,5%; прогностичность отрицательного результата при классификации ( $PN$ ) - частота его совпадения с отсутствием перинатальной патологии - 98,3%.

Таким образом, наличие или отсутствие последствий поражения ЦНС у детей в возрасте 4 лет напрямую зависит от своевременного (с первого триместра) проведения беременным женщинам с соматическими заболеваниями простых в применении оздоровительных мероприятий (физические упражнения, дыхательная гимнастика, аквагимнастика и музыкальная релаксация), направленных на повышение резервных возможностей их организма, что способствует значительному снижению тяжести перинатальных поражений ЦНС у детей и факторов риска к третьему триместру беременности.

Пример 1.

Ананьина В.М., 23 года обратилась в женскую консультацию по беременности 7-8 недель. I беременность протекала с угрозой преждевременного выкидыша 9 нед. и 12-13 нед. бер-ти, ОРЗ в срок 16 нед. с подъемом температуры 38,7°, находилась на стационарном лечении. Вторая половина беременности: анемия II ст. (Hb 94 г/л), угроза прерывания беременности в срок 24-26 недель, находилась на стационарном лечении. Проведено обследование: сбор анамнеза, клинический осмотр, лабораторные методы исследования: оценка гормонального спектра крови, перекисного окисления липидов и антиокислительной активности крови, показатели крови (гемоглобин, тромбоциты, общий белок, фибриноген) в I и III триместре беременности.

1) Гормональный спектр крови:

ТТГ=2,08 мМЕ/л (I триместр),	2,13 мМЕ/л (III триместр)
Т3=2,05 нмоль/л (I триместр),	2,15 нмоль/л (III триместр)
Т4=105,16 нмоль/л (I триместр),	101,16 нмоль/л (III триместр)
Кортизол=390,12 нмоль/л (I триместр),	389,14 (III триместр)
Инсулин=15,18 мкЕд/мл (I триместр),	22,34 мкЕд/мл (III триместр)
МДА=3,75 нмоль/л (I триместр),	3,87 нмоль/л (III триместр)
вит.Е=11 ммоль/мл (I триместр),	12 ммоль/мл (III триместр)

2) Показатели крови:

Гемоглобин=94 г/л (I триместр),	97 г/л (III триместр)
Тромбоциты= $209 \cdot 10^9$ /л (I триместр),	$210 \cdot 10^9$ /л (III триместр)
Общий белок=63 г/л (I триместр),	62 г/л (III триместр)
Общий фибриноген=2,8 г/л (I триместр),	3,1 г/л (III триместр)

Дополнительные методы исследования (дыхательные пробы) в I и III триместре беременности:

- проба Штанге на вдохе -
- НП, до 11 недель - 7
- П, 11-19 недель - 9
- 2П, 21-29 недель - 13
- 3П, 31-39 недель - 11
- проба Генча на выдохе -
- НП, до 11 недель - 5,
- 1П, 11-19 недель - 6

2П, 21-29 недель - 10

3П, 31-39 недель - 9

Посещение комплекса оздоровительных мероприятий: не посещала.

Наблюдение в женской консультации по обычной схеме.

Согласно предложенной методике антенатального прогнозирования последствий перинатальных поражений нервной системы в данном клиническом случае новорожденный угрожаем по развитию перинатальных поражений нервной системы средней или тяжелой степени тяжести, так как  $S_1 > S_2$ .

$$S_1 = 2 * 9,02 + 12 * 0,30 + 22,34 * 3,13 + 11 * 5,41 + 101,16 * 0,59 + 389,14 * 0,01 + 2,13 * 11,63 + 2,15 * 7,42 + 0 + 10 * 8,35 - 91 = 247,84$$

$$S_2 = 2 * 4,09 + 12 * 1,21 + 22,34 * 2,14 + 11 * 9,42 + 101,16 * 0,70 + 389,14 * 0,02 + 2,13 * 14,49 + 2,15 * 4,60 + 0 + 10 * 7,81 - 143,92 = 227,41$$

где

e1 - степень тяжести факторов риска перинатального периода в III триместре, средняя = 2,

e2 - вит.Е, ммоль/мл в III триместре = 12 ммоль/мл,

e3 - инсулин, мкед/мл в III триместре = 22,34 мкед/мл,

e4 - оценка пробы Штанге 3П (31-39 недель)=11,

e5 - Т4, нмоль/л в III триместре = 101,16 нмоль/л,

e6 - кортизол, нмоль/л в III триместре = 389,14 нмоль/л,

e7 - ТТГ, мМЕ/л в III триместре = 2,13 мМЕ/л,

e8 - Т3, нмоль/л в III триместре = 2,15 нмоль/л,

e9 - посещение комплекса оздоровительных мероприятий - не посещала = 0,

e10 - оценка пробы Генча 2П (21-29 недель)=10.

Получено:  $S_1 > S_2$ .

Прогноз: перинатальное поражение ЦНС.

Роды произошли в срок 37-38 недель, родовое излитие околоплодных вод, слабость родовой деятельности. Родостимуляция. Длительность 2 периода родов - 2 ч 45 мин.

Истинный узел пуповины.

Родилась девочка с весом 2.940, рост 50 см, с оценкой по Апгар 6/7 баллов.

Закричала после санации верхних дыхательных путей. Крик слабой силы, непродолжительный. Общее состояние ребенка за время пребывания в родильном доме к тяжелому за счет неврологической симптоматики. Крик слабый. Кожные покровы бледно-розовые, акроцианоз кистей и стоп. Рефлексы снижены. Глазная симптоматика. На 7 день жизни для дальнейшего обследования и лечения ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных детской больницы. Состояние оставалось тяжелым. На фоне проведенного лечения состояние улучшилось. В возрасте 29 дней ребенок выписан под наблюдение участкового врача и невролога с диагнозом: перинатальное поражение ЦНС, гипоксически-травматического генеза, синдром нервно-рефлекторной возбудимости, компрессия С2-С3.

На первом году жизни: состояние ребенка к удовлетворительному, гуление в 3-4 мес., садится начал в 8-9 мес. - неустойчиво, самостоятельно не вставал, не ползал, опора с поддержкой. В 1 год выставлен диагноз: перинатальное поражение ЦНС. Угрожаемый по детскому церебральному параличу (ДЦП).

В возрасте 3,5 лет ребенку выставлен диагноз: органическое резидуальное поражение ЦНС, синдром моторно-двигательных нарушений, ДЦП, нижний спастический парез. Группа здоровья III.

Пример 2.

Валиева Н.П., 28 лет встала на учет в женской консультации в 9-10 недель беременности. Из анамнеза: страдает атопическим дерматитом; с 20 лет бронхиальной астмой, легкое течение, последнее обострение 3 года назад. В срок 10-12 недель - угроза преждевременного выкидыша, анемия I ст., проходила лечение в стационаре. Проведено обследование: сбор анамнеза, клинический осмотр, лабораторные методы исследования: оценка гормонального спектра крови, перекисного окисления липидов и антиокислительной активности крови, показатели крови (гемоглобин, тромбоциты, общий белок, фибриноген) в I и III триместре беременности.

1) Гормональный спектр крови:

ТТГ=2,09 мМЕ/л (I триместр),

Т3=2,11 нмоль/л (I триместр),

Т4=107,13 нмоль/л (I триместр),

Кортизол=378,17 нмоль/л (I триместр),

Инсулин=14,13 мкед/мл (I триместр),

МДА=3,79 нмоль/л (I триместр),

вит. Е=10,41 ммоль/мл (I триместр),

2) Показатели крови:

Гемоглобин=107 г/л (I триместр),

2,81 мМЕ/л (III триместр)

2,61 нмоль/л (III триместр)

134,20 нмоль/л (III триместр)

665,93 (III триместр)

21,64 мкед/мл (III триместр)

3,14 нмоль/л (III триместр)

15,26 ммоль/мл (III триместр)

115 г/л (III триместр)

Тромбоциты=234\*10<sup>9</sup>/л (I триместр),  
Общий белок=68 г/л (I триместр),  
Общий фибриноген=2,75 г/л (I триместр),

239\*10<sup>9</sup>/л (III триместр)  
73 г/л (III триместр)  
3,25 г/л (III триместр)

Дополнительные методы исследования (дыхательные пробы) в I и III триместре беременности:

проба Штанге на вдохе -  
НП, до 11 недель - 11  
П, 11-19 недель - 23  
2П, 21-29 недель - 36  
3П, 31-39 недель - 54  
проба Генча на выдохе -  
НП, до 11 недель - 8  
1П, 11-19 недель - 17  
2П, 21-29 недель - 34  
3П, 31-39 недель - 29.

Проведен комплекс оздоровительных мероприятий: гимнастика в динамическом режиме, дыхательная гимнастика, аквагимнастика, музыкотерапия, психологическое сопровождение беременности.

Посещение комплекса оздоровительных мероприятий: посещала регулярно на протяжении всей беременности.

Согласно предложенной методике антенатального прогнозирования последствий перинатальных поражений нервной системы в данном клиническом случае новорожденный угрожаем по развитию перинатальных поражений нервной системы легкой степени тяжести либо можно прогнозировать отсутствие последствий поражений нервной системы у данного ребенка, так как  $S_1 < S_2$ .

$$S_1 = 1 * 9,02 + 15,26 * 0,30 + 21,64 * 3,13 + 54 * 5,41 + 134,20 * 0,59 + 665,93 * 0,01 + 2,81 * 11,63 + 2,61 * 7,42 - 5 + 34 * 8,35 - 91 = 690,93$$

$$S_2 = 1 * 4,09 + 15,26 * 1,21 + 21,64 * 2,14 + 54 * 9,42 + 134,20 * 0,70 + 665,93 * 0,02 + 2,81 * 14,49 + 2,61 * 4,60 - 0,03 + 34 * 7,81 - 143,92 = 859,26$$

где

e1 - степень тяжести факторов риска перинатального периода в III триместре, средняя = 1,

e2 - вит. Е, ммоль/мл в III триместре = 15,26 ммоль/мл,

e3 - инсулин, мкед/мл в III триместре = 21,64 мкед/мл,

e4 - оценка пробы Штанге 3П (31-39 недель)=54,

e5 - Т4, нмоль/л в III триместре = 134,20 нмоль/л,

e6 - кортизол, нмоль/л в III триместре = 665,93 нмоль/л,

e7 - ТТГ, мМЕ/л в III триместре = 2,81 мМЕ/л,

e8 - Т3, нмоль/л в III триместре = 2,61 нмоль/л,

e9 - посещение комплекса оздоровительных мероприятий=-5,

e10 - оценка пробы Генча 2П (21-29 недель)=34.

Получено:  $S_1 < S_2$ .

Прогноз: отсутствие последствий поражений нервной системы у данного ребенка.

Роды в срок 38-39 недель. Срочные роды в головном предлежании. Слабость потужного периода. Родилась девочка с весом 3540, рост 53 см, оценка по Апгар 8/9 баллов, закричала сразу, крик громкий.

Состояние в родильном доме удовлетворительное, привита. На 4 день выписана из родильного дома в удовлетворительном состоянии. На первом году жизни физическое развитие, нервно-психическое развитие соответствует возрасту. Группа здоровья II а.

Заключение: в данном случае ребенок здоров. Группа здоровья II а.

Таким образом, предлагаемый способ антенатального прогнозирования последствий поражения ЦНС позволит своевременно назначить ранний комплекс реабилитационных мероприятий и значительно сократить количество детей-инвалидов, восстановить здоровье и предотвратить формирование патологии у детей из группы риска по развитию неврологической инвалидизации.

Приложение.

Таблица №1. «Сравнительная характеристика групп исследования».

Таблица №2. «Распределение беременных женщин по сравниваемым подгруппам в обучающей выборке по основным клинико-анамнестическим показателям».

Таблица №3. «Распределение беременных женщин в обучающей выборке по оценке длительности задержки дыхания проб Штанге и Генча».

Таблица №4. «Распределение беременных женщин в обучающей выборке по основным лабораторным показателям в сравниваемых подгруппах».

Таблица №5. «Функции классификации модели прогнозирования последствий перинатальных поражений нервной системы детей от матерей с соматической патологией».

Таблица №6. «Основные операционные характеристики классификации объектов».



Примечание: Se - чувствительность, Sp - специфичность, PP - прогностичность положительного результата, PN - прогностичность отрицательного результата при классификации.

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп исследования	Показатель	Практически здоровы (n=16)	Перенесенная ХВГП (n=20)	
		Есть последствия		
нет последствий	Концентрация ЭТ-1 в пуповинной крови, фмоль/мл	0,77±0,12	0,99±0,14 (max=1,1)	2,11±0,73 (min=1,3)
Наличие клинических признаков на первом году жизни		Нет	Нет	Двигательные нарушения - 35,3% гипертензионный синдром - 29,4% сочетание двигательных нарушений и гипертензионного синдрома - 35,3%
УЗ-признаки поражения ЦНС		Нет	Нет	Признаки перенесенной гипоксии - 100% признаки ликвородинамических нарушений - 53%
Развитие последствий церебральной ишемии		Нет	Нет	100%

Таблица 2						
Степень тяжести	Сравниваемые подгруппы				Критерий Фишера	
	Наличие последствий поражения ЦНС у детей, n <sub>11</sub> =24		Отсутствие последствий поражения ЦНС у детей, n <sub>21</sub> =60			
Средняя	10	41,7	4	6,7	13,31	<0,01
Тяжелая	6	25,0	2	3,3	7,93	<0,01
	абс.	%	абс.	%	F	P
Степень тяжести экстрагенитальных заболеваний						
Легкая	8	33,3	24	40,0	0,33	>0,05
Средняя	9	37,5	25	41,7	0,12	>0,05
Тяжелая	7	29,2	11	18,3	1,12	>0,05
Степень тяжести факторов риска в I триместре						
Отсутствие	7	29,2	20	33,3	0,14	>0,05
Легкая	9	37,5	22	36,7	0,01	>0,05
Тяжелая	8	33,3	18	30,0	0,09	>0,05
Степень тяжести факторов риска в III триместре						
Отсутствие	4	16,7	47	78,3	30,42	<0,01
Легкая	6	25,0	10	16,7	0,73	>0,05
Тяжелая	7	29,2	3	5,0	8,16	<0,01
Степень тяжести перинатальных факторов риска в I триместре						
Легкая	6	25,0	19	31,7	0,38	>0,05
Средняя	9	37,5	20	33,3	0,13	>0,05
Тяжелая	9	37,5	21	35,0	0,05	>0,05
Степень тяжести перинатальных факторов риска в III триместре						
Отсутствие	1	4,2	47	78,3	53,23	<0,01
Легкая	3	12,5	10	16,7	0,24	>0,05
Средняя	7	29,2	2	3,3	10,26	<0,01
Тяжелая	13	54,2	1	1,7	33,38	<0,01
Степень тяжести интранатальных факторов риска						
Отсутствие	2	8,3	38	63,3	27,00	<0,01
Легкая	6	25,0	16	26,7	0,02	>0,05

Таблица 3							
		Наличие последствий поражения ЦНС у детей, n <sub>11</sub> =24		Отсутствие последствий поражения ЦНС у детей, n <sub>21</sub> =60		F	P
		абс.	%	абс.	%		
Проба Штанге							
НП, до 11 недель	Хорошая	0	0,0	0	0,0	0,00	>0,05
	Удовлет.	1	4,2	3	5,0	0,03	>0,05
	Неудовлет.	23	95,8	57	95,0	0,03	>0,05
П, 11-19 недель	Хорошая	0	0,0	0	0,0	0,00	>0,05
	Удовлет.	2	8,3	28	46,7	14,46	<0,01
	Неудовлет.	22	91,7	32	53,3	14,46	<0,01
2П, 21-29 недель	Хорошая	1	4,2	23	38,3	14,64	<0,01
	Удовлет.	11	45,8	35	58,4	1,08	>0,05
	Неудовлет.	12	50,0	2	3,3	24,83	<0,01
3П, 31-39 недель	Хорошая	4	16,7	56	93,3	54,21	<0,01
	Удовлет.	17	70,8	3	5,0	41,16	<0,01
	Неудовлет.	3	12,5	1	1,7	3,69	<0,01
Проба Генча							
	Хорошая	0	0,0	0	0,0	0,00	>0,05

НП, до 11 недель	Удовлет.	2	8,3	4	6,7	0,07	>0,05
	Неудовлет.	22	91,7	56	93,3	0,07	>0,05
ІП, 11-19 недель	Хорошая	0	0,0	0	0,0	0,00	>0,05
	Удовлет.	5	20,8	31	51,7	7,38	<0,01
	Неудовлет.	19	79,2	29	48,3	7,38	<0,01
2П, 21-29 недель	Хорошая	1	4,2	27	45,0	19,24	<0,01
	Удовлет.	9	37,5	31	51,7	1,40	>0,05
	Неудовлет.	14	58,3	2	3,3	32,22	<0,01
3П, 31-39 недель	Хорошая	3	12,5	52	86,7	47,88	<0,01
	Удовлет.	10	41,7	8	13,3	7,37	<0,01
	Неудовлет.	11	45,8	0	0,0	37,92	<0,01

Изучаемые показатели	Триместр	Сравниваемые подгруппы		Уровень значимости p
		Наличие последствий поражения ЦНС у детей, n <sub>1</sub> =24	Отсутствие последствий поражения ЦНС у детей, n <sub>2</sub> =60	
1	2	3	4	5
ТТГ, мМЕ/л	I	2,10±0,03 (1,98-2,35)	2,07±0,03 (1,81-2,42)	>0,05
	III	2,54±0,04 (2,26-2,83)	2,94±0,05 (2,25-3,43)	<0,001
Т3, нмоль/л	I	2,08±0,03 (1,82-2,43)	1,98±0,03 (1,81-2,25)	>0,05
	III	2,37±0,04 (2,09-2,66)	2,62±0,04 (2,34-2,89)	<0,001
Т4, нмоль/л	I	107,16±1,30 (97,54-119,78)	107,31±0,61 (98,10-128,52)	>0,05
	III	122,50±2,15 (108,16-141,84)	136,20±1,16 (103,90-158,50)	<0,001
Кортизол, нмоль/л	I	400,12±4,46 (376,14-429,11)	405,89±2,93 (387,09-431,69)	>0,05
	III	514,26±18,32 (477,32-571,20)	669,93±12,66 (624,85-725,00)	<0,001
Инсулин, мкЕд/мл	I	16,19±0,25 (14,68-17,69)	16,51±0,25 (14,02-17,87)	>0,05
	III	23,23±0,37 (20,47-25,98)	21,65±0,22 (19,22-24,08)	<0,01
МДА, нмоль/л	I	3,81±0,04 (3,52-4,10)	3,85±0,05 (3,06-4,24)	>0,05
	III	3,51±0,12 (3,16-3,96)	2,87±0,04 (2,39-3,16)	<0,001
вит. Е, моль/мл	I	10,24±0,14 (9,06-12,52)	10,07±0,11 (9,26-12,28)	>0,05
	III	11,02±0,30 (9,41-13,62)	15,84±0,19 (15,26-17,23)	<0,001
Гемоглобин, г/л	I	113,98±0,53 (100,91-117,04)	114,01±0,48 (111,07-117,95)	>0,05
	III	113,69±0,85 (101,98-119,40)	115,73±0,30 (104,13-122,33)	>0,05
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	I	217,43±2,06 (203,27-231,59)	222,90±2,15 (208,64-247,16)	>0,05
	III	220,84±4,15 (202,47-239,21)	229,10±2,00 (205,15-253,05)	>0,05
Общий белок, г/л	I	65,82±0,37 (61,07-69,57)	67,22±0,50 (60,22-72,22)	>0,05
	III	66,69±0,47 (59,75-75,63)	68,62±0,21 (62,22-78,03)	>0,05
Общий фибриноген, г/л	I	3,16±0,05 (2,97-3,55)	3,11±0,03 (2,95-3,47)	>0,05
	III	3,59±0,04 (3,31-3,97)	3,52±0,03 (3,17-3,87)	>0,05

Показатели	Веса (w) классифицирующих функций	
	S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>
Степень тяжести факторов риска перинатального периода в III триместре	9,02	4,90
Вит. Е, моль/мл в III триместре	0,30	1,21
Инсулин, мкЕд/мл в III триместре	3,13	2,14
Оценка пробы Штанге 3П (31-39 недель)	5,41	9,42
Т4, нмоль/л в III триместре	0,59	0,70
Кортизол, нмоль/л в III триместре	0,01	0,02
ТТГ, мМЕ/л в III триместре	11,63	14,49
Т3, нмоль/л в III триместре	7,42	4,60
Посещение комплекса оздоровительных мероприятий	-5	-0,03
Оценка пробы Генча 2П (21-29 недель)	8,35	7,81
Постоянная	-91	-143,92

Результаты классификации	Сравниваемые подгруппы		Прогностичность (соотношение истинных и ложных результатов)
	Наличие последствий поражения ЦНС у детей, n <sub>12</sub> =20	Отсутствие последствий поражения ЦНС у детей, n <sub>22</sub> =59	
Наличие последствий поражения ЦНС у детей	19	2	PP=19/21=90,5%
Отсутствие последствий поражения ЦНС у детей	1	57	PN=57/58=98,3%
Операционные характеристики	Se=19/20=95,0%	Sp=57/59=96,6%	

- Источники информации, принятые во внимание при составлении описания
1. «Неонатология» национальное руководство. Гл. редактор, академик РАМН Н.Н.Володин, Москва, «ГЭОТАР-Медиа», 2007, 355 с.
  2. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. - Москва: Триада-Х, 2001. - 640 с.
  3. Булакова С.А., Беликова Д.В. Лечение перинатального поражения нервной системы у детей раннего возраста: фармакотерапевтический эффект гопатеновой кислоты // Педиатрия. - 2007. - №1. - С.11-13.
  4. Качурина Д.Р., Саулембекова Л.О., Алмагамбетова А.Н. Особенности психоэмоционального развития и психосоматических дисфункций у детей с перинатальным поражением центральной нервной системы // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2006. - Том 51. - №2. - С.41-43.
  5. Шниткова Е.В., Бурцева Е.М., Новиков А.Е. и соавт. Нервно-психическое здоровье детей, перенесших перинатальное поражение нервной системы // Журнал неврологии и психиатрии. - 2000. - №3. - С.57-59.
  6. (19) RU (11) 2392859 (13) С1, (46) опубликовано 27.06.2010. Авторы: Пронина Ольга Александровна, Логвинова Ия Ивановна. Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (найдено из источника ФИПС.ru).
  7. (19) RU (11) 2290644 (13) С1, (46) опубликовано 27.12.2006. Авторы: Левкович Марина Аркадьевна, Орлов Владимир Иванович, Плахотя Татьяна Григорьевна, Афонин Александр Алексеевич, Созаева Диана Измаиловна, ФГУ "Ростовский НИИ акушерства и педиатрии" Росздора (найдено из источника ФИПС.ru).
  8. (19) RU (11) 2167608 (13) С1, (46) опубликовано 27.05.2001. Авторы: Саютина С.Б., Шпрах В.В., Протопопова Н.В., Максимова О.Г., Рожкова Н.Ю. Иркутский государственный институт усовершенствования врачей МЗ РФ (найдено из источника ФИПС.ru).
  9. Кравец Г.В. Мозг, эмоции, индивидуальность / Г.В.Кравец, А.Л.Сиротюк. - Йошкар-Ола, 1997. - 188 с.
  10. Красота и мозг: пер. с англ. / под ред. И.Ренчлер. - М., 1995. - 334 с.

#### Формула изобретения

Способ антенатального прогнозирования последствий поражения ЦНС у детей, включающий клиническое обследование беременной, отличающийся тем, что дополнительно проводят функциональные дыхательные пробы Штанге и Генча в начальный период на сроках 11-19, 21-29, 31-39 недель гестационного периода, а также проводят определение в динамике в I и III триместре показателей гормонального спектра крови: Т4, ТТГ, Т3, кортизол, витамин Е, инсулин, показатели перекисного окисления липидов и антиокислительной активности крови, показатели крови - гемоглобин, тромбоциты, общий белок, фибриноген, проводят анализ факторов риска, определяют их градации и числовые значения и рассчитывают прогностические коэффициенты  $S_1$  и  $S_2$  по формулам:

$$S_1 = e_1 \cdot 9,02 + e_2 \cdot 0,30 + e_3 \cdot 3,13 + e_4 \cdot 5,41 + e_5 \cdot 0,59 + e_6 \cdot 0,01 + e_7 \cdot 11,63 + e_8 \cdot 7,42 + e_9 \cdot (-5) + e_{10} \cdot 8,35 - 91,$$

$$S_2 = e_1 \cdot 4,90 + e_2 \cdot 1,21 + e_3 \cdot 2,14 + e_4 \cdot 9,42 + e_5 \cdot 0,70 + e_6 \cdot 0,02 + e_7 \cdot 14,49 + e_8 \cdot 4,60 + e_9 \cdot (-0,03) + e_{10} \cdot 7,81 - 143,92,$$

где  $e_1$  - степень тяжести факторов риска перинатального периода в III триместре;

$e_2$  - вит.Е, ммоль/мл в III триместре;

$e_3$  - инсулин, мкед/мл в III триместре;

$e_4$  - оценка пробы Штанге 3П (31-39 недель);

$e_5$  - Т4, нмоль/л в III триместре;

$e_6$  - кортизол, нмоль/л в III триместре;

$e_7$  - ТТГ, мМЕ/л в III триместре;

$e_8$  - Т3, нмоль/л в III триместре;

$e_9$  - посещение комплекса оздоровительных мероприятий (не посещала - 0);

$e_{10}$  - оценка пробы Генча 2П (21-29 недель);

и при  $S_1 > S_2$  прогнозируют наличие средней либо тяжелой степени тяжести последствий поражения ЦНС у детей в возрасте 4 лет, а при  $S_1 < S_2$  прогнозируют наличие легкой степени тяжести либо отсутствие последствий поражения ЦНС у детей в возрасте 4 лет.

#### ИЗВЕЩЕНИЯ

Дата прекращения действия патента: **18.03.2013**

Дата публикации: [20.01.2014](#)