

Клинико-метаболические и неврологические нарушения у доношенных новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом

О.В. Ремнева, О.В. Рожкова, Т.М. Черкасова, Ю.В. Кореновский, Н.В. Трухачева, Н.Л. Гуревич

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

Clinical, metabolic and neurological disorders in full-term newborns from mothers with gestational diabetes mellitus

O.V. Remneva, O.V. Rozhkova, T.M. Cherkasova, Yu.V. Korenovskiy, N.V. Trukhacheva, N.L. Gurevich

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Цель исследования. Определение клинико-метаболических изменений у детей от матерей с гестационным сахарным диабетом и прогнозирование перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС) с учетом уровня материнской гипергликемии. **Характеристика детей и методы исследования.** Проанализировано течение периода ранней постнатальной адаптации у 258 доношенных новорожденных, которые были разделены на 2 группы в зависимости от уровня глюкозы в венозной крови матери во время беременности: в 1-й группе – 5,1–5,6 ммоль/л, во 2-й группе – 5,7–7,0 ммоль/л. **Результаты.** На основании клинических, функциональных и лабораторных маркеров (электролитный баланс, показатели углеводного обмена в крови новорожденного) установлена связь между выраженностью материнской гипергликемии и тяжестью неонатальных нарушений. У новорожденных 2-й группы от матерей с более выраженной гипергликемией достоверно чаще выявляется респираторный дистресс-синдром и ишемически-гипоксическое поражение центральной нервной системы в сочетании с избыточной массой тела при рождении, что значительно затрудняет постнатальную адаптацию. **Заключение.** Концентрация нейронспецифической енолазы в амниотической жидкости плодов, позволяющая антенатально прогнозировать перинатальное поражение ЦНС у новорожденного, составляет 4,9 нг/мл.

Ключевые слова: новорожденные, материнская гипергликемия, гестационный сахарный диабет, нейронспецифическая енолаза.

Для цитирования: Ремнева О.В., Рожкова О.В., Черкасова Т.М., Кореновский Ю.В., Трухачева Н.В., Гуревич Н.Л. Клинико-метаболические и неврологические нарушения у доношенных новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2021; 66:(3): 46–51. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-46-51

Objective. To determine the clinical and metabolic changes in children born from mothers with gestational diabetes mellitus and to predict perinatal injury of the central nervous system (CNS), taking into account the level of maternal hyperglycemia. **Material and methods.** The period of early postnatal adaptation was analyzed in 258 full-term infants, who were divided into two groups, depending on the glucose level in the mother's venous blood during pregnancy: Group 1: 5,1–5,6 mmol/L, Group 2: 5,7–7,0 mmol/L. **Results.** Based on clinical, functional and laboratory markers (electrolyte balance and carbohydrate metabolism in the blood of a newborn) there was established a correlation between the severity of maternal hyperglycemia and the severity of neonatal disorders. In Group II infants born from mothers with more severe hyperglycemia are more likely to have a respiratory distress syndrome and ischemic-hypoxic injury of the central nervous system in combination with excess birth weight which significantly complicates postnatal adaptation. **Conclusion.** The concentration of neuron-specific enolase of 4,9 ng/ml in the fetal amniotic fluid is an antenatal marker of perinatal damage to the central nervous system in a newborn.

Key words: infant, maternal hyperglycemia, gestational diabetes mellitus, neuron-specific enolase.

For citation: Remneva O.V., Rozhkova O.V., Cherkasova T.M., Korenovskiy Yu.V., Trukhacheva N.V., Gurevich N.L. Clinical, metabolic and neurological disorders in full-term newborns from mothers with gestational diabetes mellitus. *Ros Vestn Perinatol i PEDIATR* 2021; 66:(3): 46–51 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-46-51

Гестационный сахарный диабет – важная междисциплинарная проблема, которая находится в зоне пристального внимания акушеров-гинекологов, эндокринологов и неонатологов. Заболеваемость новорожденных, вызванная влиянием

материнской гипергликемии и проявляющаяся морфофункциональными нарушениями, несмотря на успехи акушерской диабетологии, достигает 80% [1, 2]. Диабетическая фетопатия выявляется у 34,8% новорожденных, в том числе у 8,4% –

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Ремнева Ольга Васильевна – д.м.н., доц., зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования Алтайского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5984-1109
e-mail: rolmed@yandex.ru

Рожкова Ольга Владимировна – асп. кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования Алтайского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9985-40
Черкасова Татьяна Михайловна – к.м.н., доц. кафедры педиатрии с курсом дополнительного профессионального образования Алтайского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-6841-7134

Кореновский Юрий Владимирович – к.м.н., доц., зав. кафедрой общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики Алтайского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-4434-5217

Трухачева Нина Васильевна – к.пед.н., доц. кафедры физики и информатики Алтайского государственного медицинского университета,

ORCID 0000-0002-7894-4779

Гуревич Наталья Леонидовна – асп. кафедры педиатрии с курсом дополнительного профессионального образования Алтайского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-8309-2398

656038, Алтайский край, Барнаул, пр. Ленина, д. 40

в тяжелой форме, а при недооценке факторов риска, позднем начале и неадекватности терапии достигает 60% [1, 3, 4]. Для детей с диабетической фетопатией характерна большая потеря первоначальной массы тела и медленное ее восстановление, склонность к развитию гипокальциемии, гипомагниемии, полицитемии, наличие приобретенных инфекционных заболеваний, функциональные отклонения в сердечно-сосудистой системе и нарушения углеводного обмена. Среди функциональных расстройств новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом на первом месте стоят неврологические нарушения, которые в 20–58% случаев сохраняются и на первом году жизни, и в более позднем возрасте [4–6].

В литературе предложен ряд подходов к улучшению перинатальных исходов при гестационном сахарном диабете, из которых наиболее простым является анамнестический с выделением факторов риска [7, 8]. Особое значение в последние годы стали придавать функциональным и лабораторным предикторам неблагоприятия плода и новорожденного [9–11]. По данным литературы, при гестационном сахарном диабете ведущей патологией в структуре заболеваемости новорожденных остается перинатальное поражение центральной нервной системы (ЦНС) гипоксически-ишемического генеза.

Была установлена корреляция между различными заболеваниями нервной системы у детей и аномально повышенным уровнем аутоантител к важнейшим нейротрофинам [12, 13].

Однако в настоящее время нет точных клинических, инструментальных и лабораторных маркеров, позволяющих антенатально диагностировать нейрональное повреждение. Разработка информативных методов ранней диагностики церебральных нарушений плода представляет собой важную задачу в решении проблемы перинатальной заболеваемости. К лабораторным маркерам перинатального повреждения нервной ткани относится глиальный кислый фибриллярный белок — ключевой белок скелета, специфичный для астроцитов, а именно нейронспецифическая енолаза. Одной из причин повышения концентрации этого белка в биологических жидкостях плода служит повреждение нервных клеток. Имеется незначительное количество работ, связанных с определением концентрации нейронспецифической енолазы в амниотической жидкости плода как возможного маркера перинатального поражения ЦНС плода [14]. Учитывая высокую частоту перинатального поражения ЦНС у новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом, мы попытались определить диагностическую значимость изменения концентрации нейронспецифической енолазы в амниотической жидкости для прогнозирования перинатального поражения ЦНС.

Цель исследования: оценка клинико-метаболических и неврологических нарушений у доношенных новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом в зависимости от выраженности гипергликемии.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проведено на клинических базах кафедр акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования (ДПО), педиатрии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета. В КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр» и КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства» выполнено проспективное исследование 258 доношенных новорожденных от матерей, страдающих гестационным сахарным диабетом. Новорожденные были разделены на 2 группы в зависимости от уровня материнской гипергликемии во время беременности: 1-я группа — 157 новорожденных с уровнем материнской гипергликемии 5,1–5,6 ммоль/л; 2-я группа — 101 новорожденный, уровень гипергликемии матерей которых составил 5,7–7,0 ммоль/л.

Оценку состояния доношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде осуществляли клиническими, функциональными и лабораторными методами. Наличие и степень тяжести асфиксии определяли по шкале Апгар, степень тяжести дыхательных нарушений — по шкале Даунса. Диагноз диабетической фетопатии выставляли по 14 известным фенотипическим признакам, которые встречались с разной частотой и в разных сочетаниях [3, 4, 10]. Из неинвазивных методов диагностики использовали эхокардиографию, ультразвуковое исследование внутренних органов, нейросоноскопию, дуплексное сканирование сосудов головного мозга, рентгенограмму грудной клетки. У новорожденных определяли показатели клинического и биохимического анализов крови, включая электролитный баланс, углеводный обмен (концентрацию кальция, магния, глюкозы, билирубина). С целью оценки углеводного обмена определение уровня гликемии у новорожденного проводили в течение 30 мин после рождения, а также каждые 4 ч в течение первых 3 суток. Определение электролитного баланса крови новорожденного (концентрации кальция и магния) осуществляли через 6, 12 и 24 ч после рождения. Определение концентрации билирубина проводили на 3-и сутки.

Концентрацию биохимического маркера повреждения нервной ткани — нейроспецифической енолазы определяли методом иммуноферментного анализа. Образцы амниотической жидкости брали с началом родов двумя способами: путем амниотомии при индукции родов, при плановом кесаревом сечении после разреза на матке до извлечения плода ($n=54$).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 23,0. Результаты представлены в виде медианы интерквартильного размаха [25-й перцентиль; 95-й перцентиль], средней величины, отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Группы сравнивали с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу–Уоллису с последующим парным сравнением групп тестом Манна–Уитни. Для определения чувствительности и специфичности количественной переменной, а также определения разделяющего значения переменной использован метод ROC-анализа. Критический уровень значимости (p) принимали $\leq 0,05$ [14].

Результаты и обсуждение

Матери новорожденных были сопоставимы по социальному статусу, возрасту, акушерско-гинекологическому анамнезу, соматическому индексу, течению беременности. Все они получали диетотерапию. Согласно анализу родословных родственников первой линии родства, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, имели 18,0 и 42,0% матерей в 1 и 2-й группах соответственно (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,14–6,48; $p < 0,05$). До беременности у матерей новорожденных 1-й группы средняя масса тела составляла $74,0 \pm 2,31$ кг, 2-й группы – $82,7 \pm 3,19$ кг, причем индекс массы тела более 25 кг/м^2 встречался у пациенток 2-й группы в 2 раза чаще ($p < 0,05$) при сопоставимой структуре ожирения ($p > 0,05$).

Во всех случаях диагноз гестационного сахарного диабета выставлен на основании выявления гипергликемии у беременной натощак: в 1-й

группе при уровне глюкозы в крови достигал 5,1–5,6 ммоль/л, во 2-й группе – 5,7–7,0 ммоль/л. Статистически значимых различий по сроку постановки диагноза в сравниваемых группах не выявлено ($p = 0,318$).

При оценке эффективности диетотерапии, которой придерживались 86,0 и 79,3% матерей 1 и 2-й групп соответственно, установлено, что уровень постпрандиальной гипергликемии у матерей 2-й группы был достоверно выше (ОШ 3,3; 95% ДИ 1,27–8,76; $p < 0,05$). Невозможность достижения целевых уровней глюкозы в крови натощак или после приема пищи на фоне диетотерапии статистически значимо чаще приводила к назначению инсулинотерапии во 2-й группе (12,9% против 2,6% в 1-й группе; $p = 0,05$).

При изучении состояния доношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде получен совокупный клинико-метаболический «портрет». В удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов родились 238 (92,2%) младенцев, 18 детей – в асфиксии средней степени тяжести и 1 ребенок – в тяжелой асфиксии. С массой тела, соответствующей гестационному возрасту, родились 77,9% новорожденных, 7,0% – маловесными, остальные 15,1% – крупными к сроку гестации. Симптомы поражения ЦНС ишемически-гипоксического генеза зарегистрированы у 79,9% новорожденных. Диагноз диабетической фетопатии выставлен 33 (12,8%) новорожденным. Респираторные нарушения – распространенные осложнения периода ранней адаптации – выявлялись у каждого десятого ребенка. Всем проводилась санация верхних дыхательных путей, 6 детям потребовалась респираторная поддержка в виде

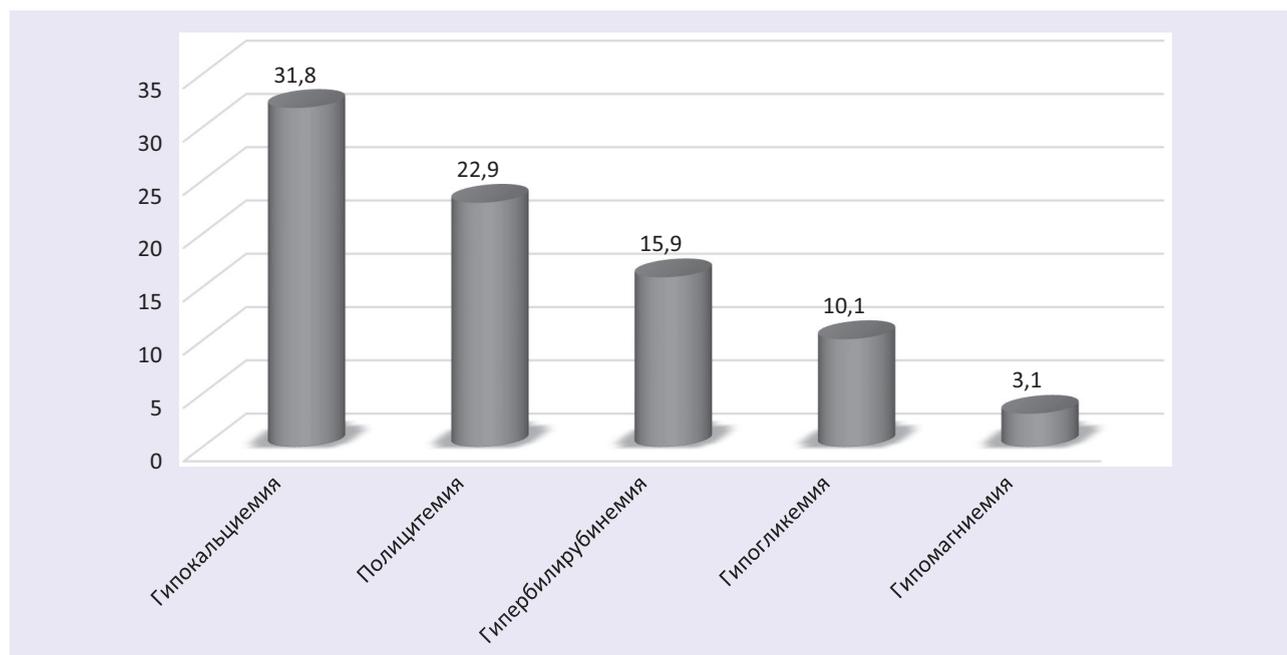


Рис. 1. Метаболические нарушения у доношенных новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом, $n=258$ (%).
Fig. 1. Metabolic disorders in full-term infants born to mothers with gestational diabetes mellitus, $n=258$ (%).

СРАР, а двум новорожденным – искусственная вентиляция легких. У 9 детей выявлены врожденные пороки развития: у 4 – пороки сердца (дефекты межжелудочковой перегородки, атриовентрикулярный канал, тетрада Фалло), у остальных – аномалии развития почек (аплазия, гипоплазия, гидронефроз, дистопия почки).

Результаты исследования электролитного баланса и обмена веществ у новорожденных представлены на рис. 1. Наиболее тяжелым неонатальным последствием при нарушении углеводного обмена считается гипогликемия новорожденного,

в качестве главной причины которой рассматривается фетальный гиперинсулинизм, развивающийся на фоне гипергликемии матери и повышенного поступления глюкозы к плоду [1]. У каждого десятого ребенка нами выявлены гипогликемические состояния, которые были купированы введением глюкозы. Гипокальциемия, диагностированная у каждого третьего ребенка, и гипомагниемия обусловили необходимость медикаментозной коррекции растворами электролитов. Желтуха с уровнем общего билирубина более 256 мкмоль/л выявлена у 41 ребенка, полицитемия – у 59 детей.

Таблица. Частота перинатальных осложнений у новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом с учетом уровня гипергликемии

Table 1. The frequency of perinatal complications in infants born to mothers with gestational diabetes mellitus taking into account the level of hyperglycemia

Осложнения	Уровень гипергликемии у матери, ммоль/л				p
	5,1–5,6 (n=157)		5,7–7,0 (n=101)		
	абс.	%	абс.	%	
Крупный плод	25	15,9	26	25,7	0,054
Диабетическая фетопатия	20	12,7	14	13,9	0,795
Неонатальная гипогликемия	13	8,3	14	13,9	0,153
Неонатальная желтуха	22	14,0	9	8,9	0,219
Дыхательные расстройства	2	1,3	8	7,9	0,007
Перинатальное поражение ЦНС (легкой и средней степени)	93	59,2	81	80,2	<0,001

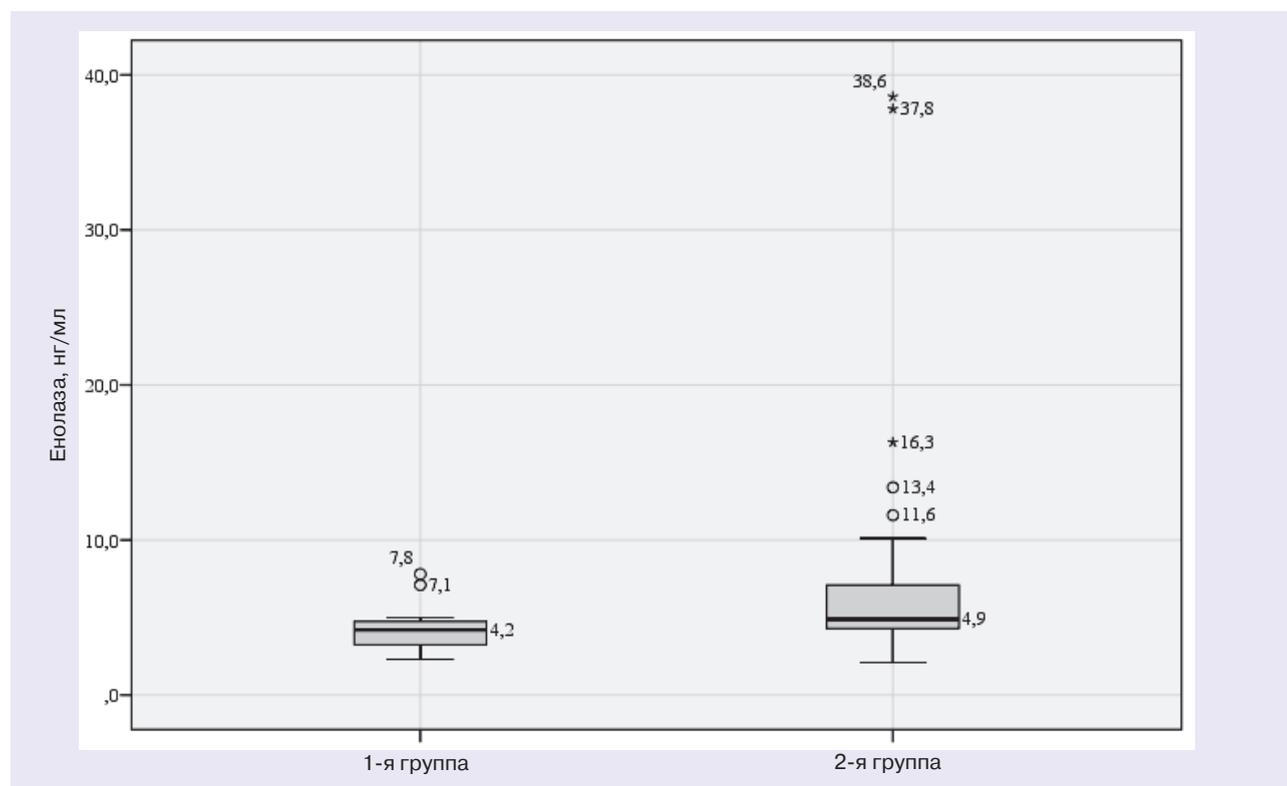


Рис. 2. Концентрация нейронспецифической енолазы в амниотической жидкости женщин с гестационным сахарным диабетом.
Fig. 2. The concentration of neuron-specific enolase in the amniotic fluid of fetuses of mothers with gestational diabetes mellitus.

Различий по показателям водно-электролитного баланса у новорожденных сравниваемых групп не было ($p>0,05$).

Нам представилось важным провести сравнительную характеристику осложнений раннего неонатального периода доношенных новорожденных в зависимости от уровня гипергликемии у матери во время беременности. Данные представлены в таблице.

Перинатальные поражения ЦНС и респираторные нарушения статистически значимо чаще выявлялись у детей 2-й группы, матери которых во время беременности имели более высокий уровень глюкозы в крови (5,7–7,0 ммоль/л) по сравнению с таковыми с менее высокими показателями гипергликемии (5,1–5,6 ммоль/л). Выявлена сопоставимость уровня значимости с критическим ($p=0,054$) по частоте формирования крупного плода, что позволяет предполагать тенденцию к прямой зависимости от уровня материнской гликемии.

Концентрацию нейронспецифической енолазы определяли в образцах амниотической жидкости, взятой до начала родовой деятельности у 37 пациенток с гестационным сахарным диабетом. Методом ROC-анализа определен антенатальный уровень нейронспецифической енолазы в амниотической жидкости, позволяющий прогнозировать перинатальное поражение ЦНС постнатально. Площадь

под ROC-кривой составила $0,73\pm 0,07$ (95% ДИ 0,63–0,94; $p=0,039$). Разделяющее значение суммарного балла составило 4,9 нг/мл, при превышении которого вероятность перинатального поражения ЦНС подтверждалась с чувствительностью 55%, специфичностью 78%. Согласно полученным данным уровень глюкозы в крови беременных 5,7–7,0 ммоль/л связан с более высокой частотой перинатального поражения ЦНС плода, что подтверждает достоверное ($p<0,025$) повышение уровня нейронспецифической енолазы в амниотической жидкости во 2-й группе (рис. 2).

Заключение

Постнеонатальная адаптация доношенных новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом, находящихся на диетотерапии, протекает тяжелее при уровне материнской гипергликемии более 5,7 ммоль/л. Течение раннего неонатального периода у этих детей характеризуется увеличением частоты ишемически-гипоксических поражений центральной нервной системы и респираторными нарушениями. Антенатальное формирование дисфункции нервной системы подтверждается более высокой концентрацией нейронспецифической енолазы в околоплодных водах у беременных с гестационным сахарным диабетом до начала родовой деятельности.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Краснопольский В.И., Петрухин В.А., Бурумкулова Ф.Ф. Гестационный диабет: новый взгляд на старую проблему. *Акушерство и гинекология* 2010; 2: 3–7. [Krasnopolsky V.I., Petrukhin V.A., Burumkulova F.F. Gestational diabetes: a new view of an old problem. *Akusherstvo i ginekologiya* 2010; 2: 3–7. (in Russ.)]
2. Евсюкова И.И., Кошелева Н.Г. Сахарный диабет: беременные и новорожденные. Москва, 2009; 272. [Yevsyukova I.I., Kosheleva N.G. Diabetes: pregnant and newborn. Moscow, 2009; 272. (in Russ.)]
3. Эсмурзиева З.И., Кузьменко Л.Г. Состояние здоровья детей от матерей, больных сахарным диабетом. Здоровье и образование в XXI веке 2014; 16(1). (электронный ресурс). [Esmurzjeva Z.I., Kuzmenko L.G. The offspring of pregnancies complicated with diabetes mellitus. *Zdorovie i obrazovanie v XXI veke* 2014; 16(1). (in Russ.)]
4. Оразмурадов А.А., Литвиненко И.А., Карпова Е.В., Шешко П.Л., Гондаренко А.С. Особенности диабетической фетопатии при гестационном сахарном диабете. *Вестник РУДН. Серия Медицина* 2010; 6: 18–22. [Orazmuradov A.A., Litvinenko I.A., Karpova E.V., Sheshko P.L., Gondarenko A.S. Diabetic fetopathy in women with gestational diabetes mellitus. *Vestnik RUDN. Seriya: Meditsina* 2010; 6: 18–22. (in Russ.)]
5. Нейман Е.Г., Шитковская Е.П., Ильенкова Н.А., Чикунов В.В., Прокопцева Н.Л. Особенности неонатального периода у детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом. *Сибирское медицинское обозрение* 2014; 4: 75–78. [Neiman E.G., Shitkovskaya E.P., Ilyenkova N.A., Chikunov V.V., Prokoptseva N.L. Features of the neonatal period in infants born to mothers with diabetes. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* 2014; 4: 75–78. (in Russ.)]
6. Mills J.L. Malformations in Infants of Diabetic Mothers. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010; 88(10): 769–778. DOI: 10.1002/bdra.20403
7. Епишкина-Минина А.А., Хамошина М.Б., Грабовский В.М., Старцева Н.М., Папышева О.В., Костин И.Н. Гестационный сахарный диабет: современное состояние проблемы. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение* 2018; 6(3): 23–29. [Epishkina-Minina A.A., Khamoshina M.B., Grabovsky V.M., Startseva N.M., Papyshva O.V., Kostin I.N. Gestational diabetes mellitus: current state of the problem. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie* 2018; 6(3): 23–29. (in Russ.)]
8. Syed M., Javed H., Yawar Y.M., Bhutta Z.A. Effect of screening and management of diabetes during pregnancy on stillbirths. *BMC Public Health* 2011; 11(Suppl 3): S2. DOI: 10.1186/1471-2458-11-S3-S2
9. Ахметова Е.С., Ларева Н.В., Мудров В.А., Гергесова Е.Е. Особенности течения беременности при гестационном сахарном диабете и прогнозирование диабетической фетопатии. *Журнал акушерства и женских болезней* 2017; 66(4): 14–24. [Akhmetova E.S., Lareva N.V., Mudrov V.A., Gergesova E.E. Features of pregnancy with gestational diabetes mellitus and prediction of diabetic fetopathy. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* 2017; 66(4): 14–24 (in Russ.)]
10. Литвиненко И.А., Карпова Е.В., Котаиш Г.А., Братчикова Т.В., Табатадзе Н.Т., Шешко П.Л. и др. Прогнозирование перинатальных исходов у беременных с гестационным сахарным диабетом. *Вестник РУДН. Серия Медицина* 2011; 6: 306–315. [Litvinenko I.A., Karpova E.V., Kotaish G.A., Bratchikova T.V., Tabatadze N.T., Sheshko P.L. et al. The prognosis of perinatal outcomes in women with ges-

- tation diabetes mellitus. Vestnik RUDN. Seriya: Meditsina 2011; 6: 306–315. (in Russ.)]
11. Кореновский Ю.В., Лытарь И.А., Бурякова С.И., Поповцева А.В., Сузопов Е.В., Обухова Л.Е. и др. Регуляция объема амниотической жидкости. Акушерство и гинекология 2016; 2: 44–48. [Korenovskiy Yu.V., Lytar I.A., Buryakova S.I., Popovtseva A.V., Suzopov E.V., Obukhova L.E. et al. Amniotic fluid volume regulation. Akusherstvo i ginekologiya 2016; 2: 44–48. (in Russ.)]
 12. Ведунова М.В., Терентьева К.А., Щелчкова Н.А., Косарева М.А., Мищенко Т.А., Халецкая О.В. и др. Диагностическое значение определения концентрации нейротрофических факторов и нейронспецифической енолазы в крови новорожденных с нарушениями ЦНС. Современные технологии в медицине 2015; 7(2): 25–32. [Vedunova M.V., Terentieva K.A., Shchelchkova N.A., Kosareva M.A., Mishchenko T.A., Khaletskaya O.V. et al. Determining concentration of neurotropic factors and neuron specific enolase in the blood of newborns with central nervous system damages as a new approach in clinical diagnostics. Sovremennye tekhnologii v meditsine 2015; 7(2): 25–32. (in Russ.)]
 13. Базарный В.В., Вольхина С.А., Ахманаева Е.Ю., Ковтун О.П. Сывороточные биомаркеры в диагностике гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы у детей. Клиническая лабораторная диагностика 2016; 61(5): 283–285. [Bazarnyi V.V., Volkhina S.A., Akhmanaeva E.Yu., Kovtun O.P. The serum biomarkers in diagnostic of hypoxic ischemic affection of central nervous system in children. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika 2016; 61(5): 283–285. (in Russ.)]
 14. Elimian A., Figueroa R., Verma U. Amniotic fluid neuron-specific enolase: A role in predicting neonatal neurologic injury? Obstet Gynecol 1998; 92(4): 546–550.
 15. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета STATISTICA. Москва: ГЭОТАР, 2013; 384. [Trukhacheva N.V. Mathematical statistics in biomedical research using the STATISTICA application. Moscow: GEOTAR, 2013; 384. (in Russ.)]

Поступила: 23.05.20

Received on: 2020.05.23

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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