

И.В. Михаленко, Е.В. Михалев

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

Оценка нервно-психического развития недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы

Обследовано 164 недоношенных новорожденных со среднетяжелым и тяжелым гипоксическим поражением центральной нервной системы, а также 25 условно здоровых детей контрольной группы. Проведен анализ клинических, лабораторно-диагностических данных, установлено сывороточное содержание нейроспецифической енолазы, васкулоэндотелиального ростового фактора и нейротрофического фактора роста нервов головного мозга в неонатальном периоде с последующей оценкой нервно-психического развития по методу Л.Т. Журбы <http://www.analizfamilii.ru/Zhurba/skloneniy.html> в скорректированные сроки. Выявлено, что дополнительными предикторами неблагоприятного психоневрологического исхода у недоношенных новорожденных с тяжелым гипоксическим поражением центральной нервной системы до 1 года являлись задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу III степени, высокая концентрация нейроспецифической енолазы и низкое содержание васкулоэндотелиального ростового фактора в сыворотке крови к 1 месяцу жизни.

Ключевые слова: новорожденные, васкулоэндотелиальный ростовой фактор, нейроспецифическая енолаза, нейротрофический фактор роста нервов головного мозга, гипоксическое поражение центральной нервной системы, нервно-психическое развитие. (Вестник РАМН. 2013; 11: 49–53)

49

Введение

Преждевременные роды в настоящее время остаются одной из основных причин высокой заболеваемости, инвалидизации и смертности новорожденных. Это объясняется не только незрелостью органов и систем преждевременно родившегося ребенка, но и нарушением внутриутробного развития, наличием патологии в родах, urgentными состояниями в неонатальном периоде и отсутствием своевременной специализированной медицинской помощи [1]. В настоящее время приоритетно получение новых фундаментальных знаний о протекающих патобиохимических процессах, в том числе в нервной ткани головного мозга новорожденного с целью предотвращения развития инвалидизирующей пато-

логии, снижения затрат на выхаживание, реабилитацию и социализацию детей [2, 3].

Цель исследования: провести сравнительный анализ сывороточного содержания нейроспецифической енолазы, нейротропного фактора роста нервов головного мозга, васкулоэндотелиального фактора роста сосудов у недоношенных новорожденных с гипоксической энцефалопатией в неонатальном периоде с последующей оценкой нервно-психического развития детей до 1 года.

Участники исследования

В 2010–2012 гг. на базе МАУЗ ДГБ № 1 г. Томска в отделениях интенсивной терапии и реанимации, патологии новорожденных и II этапа выхаживания недоношенных

I.V. Mikhlenko, E.V. Mikhalev

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

The Evaluation Neuropsychological Development in Preterm Infants with Hypoxic Brain Injury

We observed 164 preterm newborns with moderate and severe hypoxic brain injury and 25 healthy newborns, who were included into control group. The clinical, laboratory and diagnostic data were analyzed and determined levels of neurospecific enolase in serum, levels of vascular endothelial growth factor in serum and levels of brain-derived neurotrophic factor in serum during the neonatal period followed with assessment of mental development by the method of Zhurba in the control time. Revealed that additional predictors of adverse mental outcomes in preterm newborns with severe hypoxic brain injury under one year were the intrauterine growth hypotrophic of III level type, the high level of neurospecific enolase in serum and low level of vascular endothelial growth factor in serum in 1 month after delivery.

Key words: neonates, vascular endothelial growth factor, neurospecific enolase, brain-derived neurotrophic factor, hypoxic brain injury, mental development.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2013; 11: 49–53)

обследовано 164 новорожденных различного срока гестации со среднетяжелым и тяжелым гипоксическим поражением центральной нервной системы (ЦНС).

Контрольную группу составили 25 условно здоровых недоношенных новорожденных, родившихся на сроке гестации 35–36 нед.

В первую группу сравнения вошли 85 недоношенных новорожденных с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС (рубрика P91.0 по МКБ-10) с гестационным возрастом 32 (30–35) нед и средней массой тела 1680 (1419–1964) г.

Во вторую группу сравнения вошли 79 недоношенных новорожденных со среднетяжелым гипоксическим поражением ЦНС (рубрика P91.0 по МКБ-10) с гестационным возрастом 33 (31–35) нед и средней массой тела 2049 (1800–2215) г.

Критерии включения детей в 1-ю и 2-ю группу: гестационный возраст менее 37 нед; отсутствие генетической патологии; отсутствие врожденных пороков развития по данным клинического осмотра и инструментальных методов обследования; отсутствие клинических и лабораторных признаков TORCH-синдрома; отрицательные показатели неспецифических признаков воспаления в клиническом и биохимическом анализе крови; отсутствие клинических признаков местной гнойно-воспалительной патологии; наличие информированного согласия родителей.

Обследование новорожденных контрольной и групп сравнения проводили в несколько этапов. На I этапе (родильный дом) осуществляли сбор и оценку биологического, акушерско-гинекологического анамнеза у матерей, данных об истории течения беременности и родов. Оценивали общее состояние ребенка при рождении, гестационный возраст, пол, антропометрические показатели, оценку по шкале Апгар и необходимый объем реанимационных мероприятий. На II этапе (отделение реанимации и интенсивной терапии, патологии новорожденных и II этапа выхаживания недоношенных) производилась клиническая оценка симптомов и синдромов заболевания, комплексное инструментальное и лабораторное исследование, включающее оценку газового состава капиллярной крови, показателей люмбальной пункции, нейросонограммы головного мозга, ультразвуковое исследование органов грудной и брюшной полости.

Во время пребывания в стационаре все новорожденные получали базисную антибактериальную, респираторную, антигипоксическую, противосудорожную, сосудистую и церебропротекторную терапию.

На III этапе (амбулаторно-поликлиническом) оценивали динамику течения заболевания, общее состояние ребенка, физическое развитие (масса тела, рост) согласно диаграммам роста для недоношенных детей с учетом постконцептуального возраста [4]. Для количественной оценки и прогноза психомоторного развития детей использовали оценочную шкалу Л.Т. Журбы (мышечный тонус, цепные симметричные рефлексы, уровень сенсомоторного развития в возрасте 1, 3, 6, 9 и 12 мес [5]).

Оптимальная оценка по шкале возрастного развития соответствовала 30 баллам; оценка 27–29 баллов на одном возрастном этапе расценивалась как вариант возрастной нормы; при оценке 23–26 баллов детей относили к группе безусловного риска; оценка от 13 до 22 баллов свидетельствовала о задержке развития; группу детей с оценкой ниже 13 баллов составляли больные с тяжелой общей задержкой развития в результате возможного органического поражения ЦНС.

Методы исследования

Дополнительно к стандартному комплексу обследования определяли концентрацию нейроспецифической енолазы (NSE) в сыворотке крови из периферической вены методом твердофазного иммуоферментного анализа наборами фирмы CanAg (Канада); содержание васкулоэндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) — с помощью тест-систем фирмы Biosource (Бельгия); нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) — методом иммуоферментного анализа с использованием набора ChemiKine Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) (ELISA Kit; США/Канада) на 5–7-е и 25–28-е сут жизни детей.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ результатов проводили с использованием прикладного программного пакета R-system. Проверку на нормальность распределения признака определяли с помощью W-теста Шапиро–Уилка. Выполняли описательный и сравнительный анализ. Данные представлены в виде среднего (Me), а также квартильного отклонения (Q1–Q3) — для ненормально и несимметрично распределенных параметров. Для оценки достоверности различий доли (удельного веса) встречающегося фактора в двух различных совокупностях использовали метод углового преобразования Фишера (Рф). Сравнительный анализ основывался на определении достоверности разницы показателей по U-критерию Манна–Уитни для распределения, отличного от нормального. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05. Анализ зависимости признаков производили путем расчета и оценки значимости непараметрического коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Все новорожденные имели признаки тяжелого или среднетяжелого гипоксического поражения ЦНС, которое было диагностировано на основании данных анамнеза, оценки неврологического статуса, показателей нейросонограммы и люмбальной пункции, выполненной по показаниям.

Группы сравнения новорожденных по гестационному возрасту были статистически сопоставимы. У новорожденных 1-й группы средняя масса тела при рождении составила 1680 (1419–1964) г и была статистически ниже ($p=0,001$), чем масса тела новорожденных 2-й группы — 2049 (1800–2215) г, что обусловлено большей частотой встречаемости задержки внутриутробного развития (ЗВУР) III степени по гипотрофическому типу в 1-й группе по сравнению со 2-й ($P\phi=0,001$). Общее число случаев ЗВУР в 1-й группе составило 53 (62%), из них ЗВУР I степени — 26 (30,5%), ЗВУР II степени — 12 (14%), ЗВУР III степени — 15 (17,5%). Во 2-й группе ЗВУР регистрировали у 53 (67,1%) новорожденных, при этом ЗВУР I степени — у 32 (40,5%), ЗВУР II степени — у 17 (21,5%), ЗВУР III степени — у 4 (5,1%) детей.

Средняя оценка по шкале Апгар у новорожденных 1-й группы была равна 6 (4–7) баллам, что статистически ($p=0,001$) различалось от показателей новорожденных контрольной группы — 8 (8–9) баллов. У 39 (45,9%) новорожденных тяжелое поражение ЦНС сочеталось с респираторным дистресс-синдромом со средней оценкой по шкале Сильвермана 7 (5–9) баллов. В течение 1-х сут жизни 27 (31,7%) новорожденных были переведе-

ны на аппаратную вентиляцию легких (ИВЛ) в режиме SIMV. Показанием к проведению аппаратного дыхания послужили нарастание степени тяжести дыхательных нарушений, приступы апноэ с брадикардией и цианозом, нарастание синдрома угнетения. Продолжительность ИВЛ варьировала от 36 до 104 ч. Во 2-й группе средняя оценка по шкале Апгар при рождении составила 7 (6–8) баллов, что было статистически различно ($p=0,001$) с группой контроля 8 (8–9) баллов. У 32 (40,5%) детей 2-й группы диагностирован респираторный дистресс-синдром с оценкой по шкале Сильвермана 4 (3–6) балла; этим детям проводилась неинвазивная назальная респираторная поддержка с постоянным положительным давлением на выдохе.

В неврологической симптоматике раннего неонатального периода у недоношенных новорожденных преобладал синдром угнетения, который выявлялся статистически чаще ($P\phi=0,001$) в 1-й группе (у 70; 82,4%) по сравнению со 2-й (у 41; 51,9%). В 1-й группе снижение спонтанной двигательной активности наблюдали у 83 (97,6%) детей; диффузную мышечную гипотонию — у 78 (91,8%); гипорефлексию — у 83 (97,6%); судороги — у 34 (40%); тремор конечностей и подбородка — у 28 (32,9%); плавающие движения глазных яблок — у 82 (96,5%); монотонный крик — у 17 (20,0%). Во 2-й группе слабая двигательная активность регистрировалась в 77 (97%) случаях; мышечная гипотония — в 62 (78,5%); сниженные рефлексы новорожденных — в 67 (84,8%); судороги — в 12 (15,2%); тремор конечностей и подбородка — в 41 (51,9%); плавающие движения глазных яблок — в 64 (81%); монотонный крик — в 7 (8,8%). Кома статистически ($P\phi=0,001$) чаще выявлялась у детей 1-й группы — 8 (9,4%) случаев. Судорожный синдром статистически чаще ($P\phi=0,001$) наблюдался в 1-й группе (у 34; 40%), чем во 2-й (у 12; 15,2%). Синдром внутричерепной гипертензии регистрировался в 1-й группе в 41 (51,9%) случае; во 2-й группе в 34 (40%); синдром возбуждения — в 1 (1,1%) и 3 (3,8%) случаях, соответственно. Вегето-висцеральный синдром фиксировался у 67 (78,8%) новорожденных 1-й группы 62 (78,5%) пациентов 2-й группы. Неонатальная желтуха отмечена в 1-й группе в 1,2 раза реже (у 47; 55,3%), чем во 2-й — у 68 (86,1%) детей.

При оценке структурных изменений головного мозга, по данным нейросонограммы, в раннем неонатальном периоде частота морфоструктурных изменений голов-

ного мозга была статистически выше у недоношенных новорожденных 1-й группы (50; 58,8%), чем во 2-й (37; 46,8%), что обусловлено статистически значимой большей частотой встречаемости внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) II–III степени. У новорожденных 1-й группы ВЖК I степени зафиксированы у 19 (22,3%), ВЖК II степени — у 27 (31,7%), ВЖК III степени — у 4 (4,7%). У новорожденных 2-й группы ВЖК I степени встречались в 25 (31,64%), ВЖК II степени — в 12 (15,1%) случаях.

Из табл. 1 видно, что в раннем неонатальном периоде концентрация NSE в сыворотке крови была статистически выше ($p=0,001$) в группах сравнения, чем в группе контроля, и статистически различна ($p=0,019$) между группами сравнения. Сывороточная концентрация BDNF у недоношенных новорожденных групп сравнения была выше в 1,3–1,75 раз, чем у новорожденных контрольной группы. Сывороточная концентрация VEGF у недоношенных новорожденных 1-й группы была статистически снижена по сравнению с группой контроля ($p=0,05$).

К первому месяцу жизни в 1-й и 2-й группах сывороточная концентрация NSE снижалась по сравнению с ранним неонатальным периодом, но в 1-й группе содержание NSE в сыворотке крови статистически оставалась высокой ($p=0,001$) по сравнению с группой контроля, что характеризовало тяжесть церебральной патологии, требующей дальнейшего наблюдения. Сывороточная концентрация BDNF в обеих группах оставалась статистически повышенной ($p=0,001$) по сравнению с группой контроля. Сывороточная концентрация VEGF у недоношенных новорожденных обеих групп была статистически ниже ($p=0,001$) по сравнению с группой контроля. Кроме того, в 1-й группе детей выявлено статистически значимое снижение ($p=0,001$) содержания VEGF в сыворотке крови по сравнению со 2-й группой.

При анализе последствий гипоксической энцефалопатии у недоношенных новорожденных групп сравнения в возрасте одного года были выявлены статистические различия. Различные формы гидроцефалии статистически чаще ($P\phi=0,001$) регистрировались в 1-й группе недоношенных новорожденных (29; 34,1%), чем во 2-й группе (7; 8,9%). У детей 1-й группы задержка моторного развития регистрировалась в 61 (71,7%) случае, гиперактивное поведение — в 6 (7,1%). Во 2-й задержка моторного развития отмечалась у 43 (54,4%) детей, гиперактивное поведение — у 4 (5,1%). Детский церебральный паралич статисти-

Таблица 1. Сывороточное содержание нейроспецифической енолазы (NSE), нейротропного фактора роста нервов головного мозга (VEGF), васкулоэндотелиального фактора роста сосудов (BDNF) у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы, Ме (Q1–Q3)

Показатели	Группа контроля ($n=25$)		1-я группа ($n=85$)		2-я группа ($n=79$)	
	5–7-е сут жизни	25–28-е сут жизни	5–7-е сут жизни	25–28-е сут жизни	5–7-е сут жизни	25–28-е сут жизни
NSE, мкг/мл	0,058 (0,046–0,155)	0,081 (0,055–0,093)	0,432 (0,194–0,736) $p=0,001$ $p_{1-2}=0,019$	0,186 (0,080–0,602) $p=0,001$	0,215 (0,066–0,566) $p=0,001$	0,103 (0,050–0,384)
VEGF, пг/мл	170,74 (160,79–210,07)	244,70 (244,30–269,20)	152,40 (137,21–168,27) $p=0,05$	8,24 (4,71–24,03) $p=0,001$ $p_{1-2}=0,001$	167,41 (153,32–181,04)	34,71 (14,24–39,86) $p=0,001$
BDNF, пг/мл	24,12 (21,49–26,34)	10,02 (8,68–11,90)	33,09 (18,26–43,59)	22,48 (15,64–29,02) $p=0,001$	42,12 (12,54–44,56)	25,02 (18,24–50,58) $p=0,001$

Примечание: p — статистические различия с группой контроля; p_{1-2} — статистические различия между группами.

Таблица 2. Показатели количественной оценки нервно-психического развития по Л.Т. Журбе у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы, Ме (Q1–Q3), баллы

Сроки наблюдения	Группа контроля (n =25)	1-я группа (n =85)	2-я группа (n =79)
1 мес	27 (27–28)	20 (19–23) p =0,001 p ₁₋₂ =0,001	22 (21–26) p =0,001 p ₁₋₂ =0,001
3 мес	27 (27–28)	22 (20–24) p =0,001 p ₁₋₂ =0,001	22 (21–26) p =0,001 p ₁₋₂ =0,001
6 мес	28 (27–28)	25 (25–26) p =0,001 p ₁₋₂ =0,04	22 (21–27) p =0,001 p ₁₋₂ =0,04
9 мес	28 (27–28)	26 (25–26) p =0,001 p ₁₋₂ =0,213	22 (21–28) p =0,001 p ₁₋₂ =0,213
12 мес	29 (27–29)	26 (26–27) p =0,001 p ₁₋₂ =0,025	27 (21–29) p =0,001 p ₁₋₂ =0,025

Примечание. p — статистические различия с группой контроля; p₁₋₂—p₁₋₂ — статистические различия между группами.

52

чески чаще (Pф=0,01) регистрировался в 1-й группе недоношенных новорожденных — 24 (28,2%) случая, чем во 2-й — 10 (12,6%). Судорожный синдром статистически чаще (Pф=0,001) выявлялся в 1-й группе (у 32; 37,6%) по сравнению со второй (у 8; 10,1%).

При оценке нервно-психического развития недоношенных новорожденных методом количественной оценки по Л.Т. Журбе с учетом скорректированного возраста выявило статистически значимое (p=0,001 и p=0,001) снижение двигательных, речевых и психических функций у недоношенных новорожденных групп сравнения по отношению к показателям группы контроля (табл. 2). Были выявлены статистически значимые различия между недоношенными новорожденными 1-й и 2-й групп в возрасте 1 (p=0,001), 3 (p=0,001), 6 мес (p=0,04) и 1 года (p=0,025), что подтверждало влияние гипоксической энцефалопатии на их последующее сенсомоторное развитие.

Были получены прямые корреляционные взаимосвязи задержки внутриутробного развития у недоношенных новорожденных с низкими оценками по Л.Т. Журбе в возрасте 1 (r=0,42; p=0,05), 3 — (r=0,36; p=0,05), 6 — (r=0,28; p=0,05), 9 — (r=0,15; p=0,05) и 12 мес (r=0,12; p=0,05), что согласуется с данными литературы [6].

Также получены у детей отрицательные корреляционные взаимосвязи сывороточной концентрации NSE на 5–7-е сут жизни с показателями количественной оценки по Л.Т. Журбе в возрасте 1 — (r=-0,44; p=0,001), 3 — (r=-0,42; p=0,001), 6 — (r=-0,39; p=0,001), 9 — (r=-0,45; p=0,001) и 12 мес (r=-0,38; p=0,001). Выявлялись положительные корреляционные взаимосвязи содержания VEGF в сыворотке крови на 5–7-е сут жизни с длительностью ИВЛ больше 36 ч (r=0,65; p=0,001), судорожным синдромом (r=0,48; p=0,001), с оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й мин (r=0,66; p=0,001 и r=0,65; p=0,001) показателями сенсомоторной оценки по Л.Т. Журбе в возрасте 1 (r=0,72; p=0,001), 3 — (r=0,64; p=0,001), 6 — (r=0,59; p=0,001), 9 — (r=0,55; p=0,001) и 12 мес (r=0,40; p=0,001). Установлены обратные корреляции между содержанием BDNF в сыворотке крови на 5–7-е сут жизни с длительностью ИВЛ больше 36 ч (r=-0,72; p=0,001), судорожным синдромом (r=-0,63;

p=0,001) и корреляционная взаимосвязь содержания BDNF в сыворотке крови на 25–28-е сут жизни с синдромом угнетения (r=0,61; p=0,001), с показателями оценки по Л.Т. Журбе в 9 мес жизни (r=0,60; p=0,001).

Таким образом, в неонатальном периоде у недоношенных новорожденных сывороточная концентрация NSE была прямо пропорциональна тяжести церебральной патологии, а содержание VEGF в сыворотке крови было обратно пропорционально тяжести гипоксической энцефалопатии, характеризуя нарушение процессов неоваскуляризации, в том числе сосудов головного мозга [7, 8]. Содержание BDNF в сыворотке крови отражало процессы трофообеспечения нервной ткани у недоношенных новорожденных [9–11].

Снижение содержания васкулоэндотелиального фактора роста сосудов на фоне высокого содержания нейроспецифической енолазы в сыворотке крови у недоношенных новорожденных с тяжелым поражением ЦНС в 1 мес жизни связано со значительным повреждением нейронов и сосудистой системы, в том числе в отделах головного мозга, а также с низкой способностью к репаративным процессам, что и предопределяло неблагоприятный психоневрологический исход.

Заключение

Наши результаты согласуются с исследованиями, доказывающими влияние задержки внутриутробного развития у недоношенных новорожденных на неблагоприятный психоневрологический исход. Получены корреляционные связи у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС сывороточных концентраций нейроспецифической енолазы и ростовых факторов с оценками по шкале Апгар, неврологической симптоматикой, длительностью ИВЛ, показателями нервно-психического развития по Л.Т. Журбе. Повышенная сывороточная концентрация нейроспецифической енолазы и сниженное содержание васкулоэндотелиального фактора роста сосудов в сыворотке крови к 1 мес жизни у недоношенных новорожденных с тяжелой гипоксической энцефалопатией являются предикторами неблагоприятного психоневрологического развития детей на первом году жизни.

REFERENCES

1. Volodin N.N. *Zhurn. nevrolog. i psikiatr – Journal of neuropathology and psychiatry*. 2009; 10: 4–8.
2. Barashnev Yu.I. *Perinatal'naya nevrologiya* [Perinatal Neurology]. Moscow, Triada-X, 2001. 640 p.
3. Ogorodova L.M., Belevskii A.S., Kulikov E.S. etc. *Pul'monologiya - Pulmonology*. 2009; 6: 69–77.
4. *Diagrammy rosta dlya nedonoshennykh detei. Korolevskii kollezh pediatrii i detskogo zdorov'ya Velikobritanii* (Growth Charts of Prematures. Royal College of Pediatrics and Child Health of the United Kingdom). 2009. Available at: <http://www.rcpch.ac.uk/child-ealth/research-projects/uk-who-growth-charts-early-years/uk-who-0-4-years-growth-charts-initi> (Accessed 12 July 2013)
5. Zhurba L.T., Mast'yukova E.M. *Narushenie psikhomotornogo razvitiya detei pervogo goda zhizni* []. Moscow, Meditsina, 1981. 272 p.
6. Rumyantsev A.G., Dem'yanova T.G., Grigor'yants L.Ya. etc. *Nablyudenie za glubokonedonoshennymi det'mi na pervom godu zhizni* [Disorder of Psychomotor Development of Children during the First Year of Life]. Moscow, MEDPRAKTIKA, 2006. 148 p.
7. Popova Yu.Yu., Zhelev V.A., Mikhalev E.V. *Sib. med. zhurn – Siberian medical journal*. 2007; 4: 5–10.
8. Tsutsumi Y., Losordo D.W. Double face of VEGF. *Circulation*. 2005; 112: 1248–1250.
9. Golosnaya G.S. *Neirokhimicheskie aspekty patogeneza gipoksicheskikh porazhenii mozga u novorozhdennykh* [Neurochemical indicators of Pathogenesis of Hypoxic Brain Disorder in Newborns]. Moscow, MEDPRAKTIKA-M, 2009. 128 p.
10. Zhang Y., Partridge W.M. Neuroprotection in transient focal brain ischemia after delayed intravenous administration of brain-derived neurotrophic factor conjugated to a blood-brain barrier drug targeting system. *Stroke*. 2001; 32: 1378–1384.
11. Malamitsi-Puchner A., Economou E., Rigopoulou O., Boutsikou T. Perinatal changes of brain-derived neurotrophic factor in pre- and full term neonates. *Early Hum. Dev.* 2004; 76: 17–22.

FOR CORRESPONDENCE

Mikhalev Irina Vladimirovna, postgraduate of the Department of Pediatrics of Advanced Training and Occupational Retraining Faculty of SSMU.

Address: 2, Moscow tract, Tomsk, RF, 634050, tel.: +7 (3822) 53-23-04, **e-mail:** mihalevko.irina@yandex.ru

Mikhalev Evgenii Viktorovich, PhD, professor, Head of the Department of Pediatrics of Advanced Training and Occupational Retraining Faculty of SSMU.

Address: 2, Moscow tract, Tomsk, RF, 634050, tel.: +7 (3822) 53-23-04, **e-mail:** mikhalev-ev@yandex.ru