

C.Z.U.: 616.899-053.4

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.30>

ABORDAREA COMPLEXĂ A FACTORILOR DE RISC ÎN APARIȚIA TULBURĂRILOR DE DEZVOLTARE LA COPII DE VÂRSTĂ FRAGEDĂ

¹Victoria CEPRAGA, medic rezident pediater,^{1,2}Elena DOLAPCIU, cercet. științific,¹Dina BUJOR, cercet. științific,¹Olga CÎRSTEA, cercet. științific,^{1,2}Rodica EREMCIUC, asist. univer.,¹Rebeca CATARAGĂ, studentă,¹Adela HORODIȘTEANU-BANUH, conf. cercetător,^{1,2}Ninel REVENCO, dr. hab. în șt. med., prof. univer.¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu“, Chișinău, Republica Moldova²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldovae-mail: dina.bujor@usmf.md

Rezumat.

Dezvoltarea neurologică reprezintă fundamentul procesului învățării și este esențială pentru maturizarea creierului. Dezvoltarea cerebrală reprezintă un proces complex, cu debut precoce, prenatal, cu continuare pe parcursul întregii vieți, fiind constituită dintr-o serie de procese biologice complexe, care modelează dezvoltarea sistemului nervos, cum ar fi formarea neuronilor, sinapselor și circuitelor neuronale, precum și stabilirea căilor de comunicare neuronale, ce au ca produs final formarea structurilor cerebrale, dezvoltarea abilităților și configurarea individuală a fiecărui copil. Dezvoltarea optimă a copilăriei timpurii cuprinde diverse domenii, inclusiv aspectele fizice, social-emoționale și lingvistic-cognitive. Identificarea în timp util a copiilor expuși riscului are o importanță capitală, deoarece trimiterea promptă către intervenții specializate reduce probabilitatea problemelor pe termen lung și îmbunătățește rezultatele la vârsta adultă. Asigurarea accesului timpuriu la intervenții este o prioritate cheie în abordarea întârzierilor de dezvoltare. Estimarea prevalenței și înțelegerea tipurilor specifice de întârzieri sunt pași inițiali esențiali în planificarea intervenției timpurii.

Cuvinte-cheie Factori de risc; Tulburări de dezvoltare; Tulburări de spectru autistic; Intervenție timpurie; Copii;

Summary. The complex approach of risk factors in the emergence of developmental disorders in children of young age.

Neurological development is the foundation of the learning process and is essential for brain maturation. Brain development is a complex process that begins early, prenatally, and continues throughout life, consisting of a series of complex biological processes that shape the development of the nervous system, such as the formation of neurons, synapses, and neural circuits, as well as the establishment of neural communication pathways, the final product of which is the formation of brain structures, the development of skills and the individual configuration of each child. Optimal early childhood development spans diverse domains, including physical, social-emotional, and linguistic-cognitive aspects. Timely identification of at-risk children is of critical importance, as prompt referral to specialist interventions reduces the likelihood of long-term problems and improves outcomes in adulthood. Ensuring early access to interventions is a key priority in addressing developmental delays. Estimating prevalence and understanding specific types of delays are essential initial steps in early intervention planning.

Keywords Risk factors; Developmental disorders; Autism spectrum disorders; Early intervention; Children;

Резюме. Комплексный подход факторов риска возникновения нарушений развития у детей раннего возраста.

Развитие является основой процесса обучения и имеет важное значение для созревания мозга. Развитие мозга – это сложный процесс, который начинается рано, внутриутробно и продолжается на протяжении всей жизни и состоит из ряда сложных биологических процессов, которые определяют развитие нервной системы, таких как образование нейронов, синапсов и нервных цепей, а также установление нейронных путей связи, конечным продуктом которых является формирование мозговых структур, развитие навыков и индивидуальной конфигурации каждого ребенка. Оптимальное развитие детей раннего возраста охватывает различные области, включая физические, социально-эмоциональные и лингвистически-когнитивные аспекты. Своевременное выявление детей из группы риска имеет решающее значение, поскольку быстрое направление к специалистам снижает вероятность долгосрочных проблем и улучшает результаты во взрослом возрасте. Обеспечение раннего

доступа к вмешательствам является ключевым приоритетом в решении проблем задержки развития. Оценка распространенности и понимание конкретных типов задержек являются важными первоначальными шагами в планировании раннего вмешательства.

Ключевые слова: Факторы риска; Нарушения развития; Расстройства аутистического спектра; Раннее вмешательство; Дети;

Introducere.

Perioada timpurie a copilăriei reprezintă o fereastră critică în dezvoltarea fizică, emoțională și intelectuală a unui copil, reprezentând totodată, una dintre cele mai vulnerabile, în apariția ulterioară a unor tulburări în dezvoltarea neurologică [1, 15, 21].

Perioadele cruciale pentru dezvoltarea normală a creierului sunt viața intrauterină (stadiile prenatale și perinatale) și primele săptămâni de viață (etapa postnatală). Stadiile incipiente ale formării sistemului nervos încep cu ectodermul, unul dintre straturile germinale, din care se formează creasta neurală și ulterior, continuă să se dezvolte sistemele nervoase periferice și centrale. Dezvoltarea sistemului neuronal începe în primele 3-4 săptămâni de gestație și reprezintă o etapă crucială în dezvoltarea neurobiologică [2, 24].

Tulburările de dezvoltare (TD) pot avea un impact profund asupra copiilor, dintre care cele mai frecvent întâlnite sunt tulburarea prin hiperactivitate cu deficit de atenție și cea de spectru autist, urmate de tulburările specifice de învățare și comunicare, și nu în ultimul rând dereglările motorii [3, 17].

Tulburările specifice de învățare afectează un procent semnificativ de copii, variind de la 5 la 15%, conform Asociației Americane de Psihiatrie. În ceea ce privește tulburarea din spectrul autistic, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a estimat în 2020, că 1 din 160 de copii din întreaga lume, suferă de tulburare din spectrul autistic (TSA). Cu toate acestea, Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor au stabilit o tendință de creștere în diagnosticarea tulburărilor din spectrul autismului în unele comunități, astfel menționând că povara acestor tulburări asupra copiilor, familiilor și comunităților afectate, este semnificativă [2, 18, 21].

Scopul lucrării.

A identifica totalitatea factorilor de risc și rolul lor în apariția tulburărilor de dezvoltare la copii cu vârsta până la 5 ani.

Material și metode.

O revizuire a literaturii de specialitate a fost realizată pentru a analiza efectele negative ale unor factori de risc asupra dezvoltării și pentru a explora mecanismele fiziopatologice asociate. Căutările au fost efectuate pe baza termenilor „factori de risc” și „tulburări de dezvoltare” în surse academice precum

PubMed, Google Scholar, Web of Science și Scopus, fiind selectate cele mai relevante lucrări din ultimii 5 ani.

Rezultate.

Identificarea timpurie a acestor tulburări ar putea permite intervenții precoce, favorizând dezvoltarea într-o fereastră de plasticitate neuronală ridicată. Totuși, din cauza ritmului rapid al schimbărilor de dezvoltare și al plasticității neuronale, detectarea precoce a acestor tulburări poate fi complexă, necesitând timp pentru ca semnele specifice să devină evidente [4, 23].

Poluarea aerului. Poluarea aerului are un impact semnificativ asupra căilor respiratorii și a sistemului cardiovascular, dar o serie de studii demonstrează efectele sale negative asupra creierului din cauza proceselor inflamatorii și a dezvoltării produșilor stresului oxidativ, contribuind la apariția bolilor sistemului nervos central [5]. Magen-molho și colegii săi au efectuat un studiu caz-control care a implicat copii născuți între 2007 și 2012 în Israel, care au fost diagnosticați cu tulburări de spectru autist. Rezultatele au evidențiat o asociere pozitivă între aceste tulburări și expunerea gestațională la poluanții din aer. Aceste constatări sugerează că expunerea prenatală la particule fine cât și celor grosiere din aer poate fi asociată cu un risc crescut de apariție a TD [2].

Metalele grele. Este bine cunoscut că expunerea la metale grele în timpul sarcinii poate avea un impact negativ asupra dezvoltării fetale, cu modificări ulterioare în neurodezvoltare și comportament. Metalele toxice, cum ar fi arsenul, cadmiul, plumbul și mercurul, au fost asociate cu debutul tulburării de spectru autist (TSA), din cauza dereglării proceselor de transmisie neuronală și modificărilor în regiunile frontale și subcorticale ale creierului. Expunerea la metale grele în timpul etapelor critice ale dezvoltării fetale, crește nu numai riscul, ci și severitatea TSA. Alumiul este asociat cu severitatea simptomelor comportamentale ale TSA, fiind un agent neurotoxic și neuroinflamator important la copiii. S-a constatat, de asemenea, că nivelurile de zinc în sângele din cordonul ombilical din grupul de control au fost mai mari decât la copiii cu TSA, ceea ce poate sugera că copii cu tulburări de neurodezvoltare sunt expuși la deficite nutriționale în acest element. Nivelurile scăzute de Zn au fost deja asociate cu TSA ca factor de risc [5].

Pesticidele. Pesticidele utilizate în mod obișnuit au fost bine documentate că provoacă daune neurologice prin diferite mecanisme, cum ar fi stresul oxidativ, neuroinflamația, nivelurile crescute de calciu în celule, moartea celulelor neuronale și modificările nivelurilor de neurotransmițători. Expunerea la anumite pesticide în timpul sarcinii ar putea duce la TD la copii, astfel afectând memoria, cogniția și lingvistica și chiar ar putea crește riscul de apariție a TSA. Unele studii au găsit o asociere pozitivă doză-răspuns între alăptare, coeficient de inteligență și performanță școlară. Cu toate acestea, expunerea unui sugar la pesticide lipofile (cum ar fi piretroizii) sau metabolizii acestora prin laptele matern ar putea avea un efect advers. Acest impact s-ar putea datora efectului neurotoxic direct și specific al pesticidelor asupra dezvoltării [2, 5].

Medicamentele. Perturbarea mediului prenatal din cauza expunerii la unele tipuri de medicamente a fost asociată cu apariția TD la copiii, astfel o serie de medicamente utilizate în timpul sarcinii cum ar fi acidul valproic, talidomidă, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) cât și acetaminofenul (paracetamol), au fost demonstrați cu rol negativ, în apariția TD [5].

Glicemie maternă. Indicele glicemic matern ridicat, de asemenea are un impact negativ asupra dezvoltării creierului fetal și este asociat cu apariția unor tulburări de creștere, a motricității fine și grosiere cât și dificultăți de învățare, toți factori prezenți în TSA. Liu și colegii săi, printr-un studiu de caz, au confirmat, de asemenea, această legătură pozitivă între diabetul gestational (DG) și riscul de a dezvolta TSA, subliniind că copiii de sex masculin ai mamelor cu DG au mai multe șanse de a dezvolta TD. La fel, Persson și colegii săi, într-un studiu de cohortă care a implicat 1,4 milioane de copii suedezi, au identificat, de asemenea, că un diagnostic anterior de DG de tip I înainte de sarcină este un factor de risc pentru TSA, crescând șansa de a dezvolta de aproximativ 1,4 ori acest tip de tulburare [5, 25].

Obezitatea maternă. Obezitatea maternă a devenit o problemă din ce în ce mai evidentă la nivel mondial, adesea asociată cu o creștere a mortalității și morbidității materne și neonatale. Având în vedere prevalența ridicată a obezității, este important să înțelegem impactul acesteia în timpul sarcinii, deoarece această afecțiune implică modificări ale metabolismului lipidic și prezența inflamației cronice, situații care pot afecta programarea dezvoltării fetale intrauterine. Tulburările metabolice și inflamatorii materne, asociate tulburărilor de neurodezvoltare la copii, mai includ sindromul ovarului polichistic

și endometrioza. Mai mult, modificări epigenetice au fost constatate la copiii născuți din mame cu un anamnezic prelungit al infertilității, precum și la cei concepuți prin proceduri suplimentare de fertilizare [5, 6, 25].

Microbiota intestinală a mamei. Relația dintre tractul gastrointestinal și sistemul nervos a atras atenția, în mod special, impactul microbiotei intestinale asupra patofiziologiei diferitelor tulburări neurologice și psihiatrice. Când bariera hematoencefalică este intactă, efectul ei principal este protecția în timpul perioadei critice de dezvoltare a creierului fetal. Cu toate acestea, mai mulți metaboliți diferiți sunt capabili să traverseze bariera hematoencefalică, cum ar fi anumiți aminoacizi, carnitina, derivați fenolici și produse ale metabolismului carbohidraților [6, 25].

Hipertensiunea arterială în sarcină. Dintre maladiile gestaționale materne care ar avea un rol în apariția TD fost evidențiate hipertensiunea arterială (HTA) în cadrul preeclampsiei. Datorită defectului de remodelare arterială, are loc o creștere a rezistenței vasculare, care poate duce la ischemie placentară din cauza hipoperfuziei și stresului oxidativ, precum și o reducere a aportului nutrițional la făt. Ischemia și insuficiența placentară sunt legate de diferite modificări fetale, cum ar fi oxigenarea fetală redusă, restricția de creștere intrauterină și neurodezvoltarea anormală, printre alte complicații [5, 25].

Infecțiile virale. Apariția infecțiilor virale în timpul sarcinii poate duce la diverse complicații, cum ar fi avortul spontan, sindroamele virale congenitale și tulburarea neurodezvoltării fetale. Într-un studiu bazat pe populație care a implicat copii danezi, Atladóttir și colegii săi, au identificat o asociere semnificativă între infecțiile virale din primul trimestru de sarcină și un risc crescut de apariție a TSA la copiii lor, sugerând că infecția virală precoce poate fi un factor de risc pentru TSA [3, 5, 10].

Infecțiile bacteriene. În timpul sarcinii, infecțiile bacteriene pot declanșa inflamația placentei și a membranelor fetale, ducând la placentită, deciduită și corioamnionită. Inflamația acestor membrane este în mare măsură asociată cu ascensiunea bacteriilor, prin canalul vaginal spre uter. Microorganismele patologice comune în infecțiile intrauterine sunt următoarele *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhea*, *Mycoplasma hominis*, streptococul de grup B și *Trichomonas vaginalis*. Răspunsul inflamator exacerbat declanșat de infecția bacteriană are potențialul de a provoca leziuni cerebrale la fătul în curs de dezvoltare, ducând la modificări ale funcțiilor cognitive și psihologice la copii, cât și alte tipuri de TND [7].

Vitamina D. Deficiența vitaminei D în timpul sarcinii poate provoca comorbidități precum nașterea prematură, preeclampsia și diabetul gestațional. În plus, studiile au asociat deficitul de vitamina D în timpul sarcinii cu tulburări neurocomportamentale, cum ar fi TSA. Datele epidemiologice sugerează că dezvoltarea TSA este frecventă în zonele în care există o reducere a incidenței luminii UVB, care este responsabilă pentru producerea de vitamina D la nivel cutanat, susținând teoria conform căreia deficitul de vitamina D este asociat cu TSA. Copiii cu TSA au niveluri mai scăzute de vitamina D la nivel tisular și sanguin în comparație cu copiii sănătoși, iar copiii care trăiesc în zone cu doze scăzute de UVB solare prezintă o creștere a prevalenței TSA, comparativ cu a semenilor lor din zonele însorite. În timpul sarcinii, deficitul de vitamina D gestațional este asociat cu un risc crescut de dezvoltare a TSA. În schimb, s-a demonstrat că suplimentarea cu vitamina D maternă, a relatat semnificativ o incidență mai redusă a apariției TSA [5, 7].

Expunerea intrauterină la abuzul de substanțe toxice, fumatul, stresul psihologic matern și/sau tulburările psihiatrice ale părinților în timpul sarcinii, pot avea un impact negativ puternic nu numai în timpul sarcinii, ci și de-a lungul vieții [2].

Cofeina. Consumul prenatal de cofeină a fost un subiect de interes și îngrijorare din ce în ce mai mare, datorită impactului său potențial asupra dezvoltării neurologice. Deși organizații precum Food Standards Agency (FSA) și Colegiul American de Obstetricieni și Ginecologi (ACOG) consideră că un aport zilnic de cofeină de până la 200 mg este sigur pentru femeile însărcinate, lipsește un prag unanim de siguranță pentru consumul matern de cofeină în timpul sarcinii.

Nicotina. Expunerea prenatală la fumul de tutun este un factor de risc bine cunoscut pentru nașterea prematură, greutate mică la naștere și rezultate precare ale dezvoltării neurologice în copilărie. Cu toate acestea, aproximativ 5,5% din nașterile în 2020 au fost femei care au consumat nicotină în timpul sarcinii, cu rate și mai mari la femeile care locuiesc în mediul rural, care au un nivel de educație mai scăzut, care sunt necășătorite și care au un nivel mai ridicat de stres [9, 16].

Alcoolul. Alcoolul consumat de către mame în perioada intrapartum, are un impact semnificativ asupra dezvoltării neurologice a copiilor, a capacității intelectuale și de învățare, perturbând astfel procesul neurodezvoltării copiilor, cu consecințe de durată asupra bunăstării generale a copilului și a familiei. Unele studii, sugerează că mai multe domenii ale funcționării copilului pot fi vulnerabile la impactul

teratogen al alcoolului și că aceste întârzieri sunt evidente în primii ani de viață. Screeningul precoce, monitorizarea continuă și evaluarea cuprinzătoare sunt necesare pentru a facilita identificarea mai devreme și pentru a ghida intervenția clinică [10].

Anestezia generală. Neurotoxicitatea anesteziei generale asupra creierului uman în curs de dezvoltare, rămâne a fi evaluată continuu, astfel s-ar presupune că ar exista o corelație dintre expunerea la anestezia generală înainte de vârsta de 3 ani și apariția tulburărilor de neurodezvoltare, astfel sugerând că expunerea înainte de vârsta de 3 ani, cât și vârsta la prima anestezie efectuată, durata și numărul acestora, sunt toți factori de risc semnificativi pentru apariția TD [5, 14].

Vârsta gestațională. Nașterea prematură este asociată cu întârzieri în dezvoltare. Cu toate acestea, în ultimii ani, un număr tot mai mare de studii, au indicat un risc sporit de complicații perinatale nu numai la sugarii foarte mici pentru vârsta de gestație, dar chiar și la prematuri tardivi (34–36 de săptămâni de gestație). În plus, există tot mai multe dovezi care sugerează că sugarii născuți la vârsta gestațională între 34 și 36 de săptămâni pot prezenta, de asemenea, un risc mai mare de întârziere a dezvoltării, similar sugariilor care au fost născuți prematuri [11, 19].

Depresia maternă. Depresia maternă este o problemă de sănătate globală, iar aproximativ 23,4 milioane de mame se confruntă cu simptome depresive postpartum în fiecare an. Episoadele depresive din perioada postpartum variază de la tristețe, modificări ale somnului și dereglări alimentare, episoade de plâns, anxietate, iritabilitate, sentimente de izolare, răspundere mentală, gânduri de a vă răni pe sine și/sau copilul și chiar gânduri de sinucidere. Depresia maternă persistentă poate afecta procesul alăptării și poate împiedica stimularea sugarului și atașamentul mamă-copil. Un studiu din Statele Unite a raportat că expunerea la depresia maternă a fost asociată cu dificultăți în dezvoltarea competenței sociale și a maturității emoționale a sugarului, astfel copiii expuși la depresie maternă înainte de vârsta de 5 ani au avut un risc mai mare de vulnerabilitate la admiterea în instituțiile școlare decât copiii care nu au fost expuși la depresie maternă înainte de vârsta de 5 ani, într-un alt studiu, efectuat într-o cohortă finlandeză de 270 de perechi mamă-copil a arătat că simptomele depresiei materne, au fost asociate cu competențe sociale scăzute la copii. De asemenea, un studiu din Africa de Sud, a arătat că copiii ale căror mame au avut depresie postpartum au avut mai multe șanse de a avea probleme de sănătate mintală cu consecințe tardive pe parcursul vieții, de asemenea a fost raportat

precum că copiii din grupuri sociale sărace au avut mai multe dificultăți socio-emoționale decât cei din familii sociale cu situații financiare mai favorabile. La fel un studiu din Etiopia, a arătat că sănătatea mintală a îngrijitorilor a avut efecte negative asupra dezvoltării personale-sociale, motoricității fine și grosiere, și nu în ultimul rând a limbajului [8, 20, 25].

Greutatea mică la naștere. Copiii care au avut o greutate mică la naștere, au avut șanse mai mari a avea tulburări de neurodezvoltare, ceea ce s-ar putea datora faptului că greutatea scăzută la naștere are un efect latent asupra abilităților cognitive, motorii și de comunicare [1, 11]. Baschat și colegii săi, au raportat că greutatea mică la naștere este indusă nu numai de nutriția deficitară maternă, ci și de fluxul sanguin placentar, astfel la acești copii s-a stabilit o micșorare a volumului creierului, din contul substanței cenușie a regiunii limbice, însă volumele regionale ale zonelor frontoinsulaire, frontale și temporal-parietale fiind extinse [12].

Microbiota intestinală a copilului. Studii recente, s-au concentrat pe relația bidimensională dintre sistemul nervos central și tractul gastrointestinal (Lu și Claud, 2019). Microbiota intestinală cuprinde o comunitate microbială ecologică dinamică și complexă (O'Hara și Shanahan, 2006), cu conexiuni prin axa microbiotă-intestin-creier (Cryan et. al., 2019). Studii recente au arătat că axa microbiotă intestinală-imunitară-creier poate juca un rol important în leziunile cerebrale la sugarii născuți foarte prematuri (Seki et al., 2021) și este asociată cu procesul neurodezvoltării la vârsta de 2 ani (Roze și colab., 2020). Distrugerea microbiomului intestinal la începutul vieții poate duce la modificări comportamentale și neurologice extinse [13].

Anamneza alergologică pozitivă. Prevalența din ce în ce mai mare a manifestărilor alergice la începutul copilăriei a coincis cu o creștere a TD cu debut în copilărie, iar numeroase studii s-au concentrat pe explorarea conexiunii dintre sistemul imunitar și sistemul nervos, în special în timpul copilăriei timpurii. Procesele prin hipersensibilizare alergică includ inflamație cronică și activarea bazofilelor, mastocitelor și eozinofilelor, elaborând niveluri crescute de mediatori inflamatori, inclusiv citokine, care au potențialul de a perturba homeostazia sistemului nervos central, ducând astfel la tulburări neurologice, cognitive și motorii. În plus, au fost raportate diferite grade de TD cu afectarea funcției cognitive și motorii la copiii cu atopie. În ciuda prevalenței ridicate a bolilor alergice în Japonia, datele despre afecțiunile alergice ale copilăriei timpurii și impactul lor potențial asupra dezvoltării neurologice sunt limitate [3].

Discuții.

Au fost identificați mai mulți factori de risc asociați cu riscul crescut de tulburări de neurodezvoltare, inclusiv malnutriție, condiții precare de viață, infecții cronice, stimulare cognitivă inadecvată, deficit de iod, anemie prin deficit de fier, depresie maternă, cât și expunerea la violență. Dezvoltarea optimă a copilăriei timpurii cuprinde diverse domenii, inclusiv aspectele fizice, social-emoționale și lingvistic-cognitive. Eșecul de a atinge obiectivele de referință adecvate vârstei în oricare dintre aceste domenii, este recunoscut ca întârziere în dezvoltare. Identificarea în timp util a copiilor expuși riscului are o importanță capitală, deoarece trimiterea promptă către intervenții specializate reduce probabilitatea problemelor pe termen lung și îmbunătățește rezultatele la vârsta adultă. Asigurarea accesului timpuriu la intervenții este o prioritate cheie în abordarea întârzierilor de dezvoltare. Estimarea prevalenței și înțelegerea tipurilor specifice de întârzieri sunt pași inițiali esențiali în planificarea intervenției timpurii [5].

Concluzii.

Factorii care influențează dezvoltarea unui copil sunt numeroși și au acțiuni diverse atât în perioada prenatală, cât și postnatală. Aceștia includ o serie de influențe externe, precum mediul înconjurător, alimentația, stilul de viață al mamei și condițiile de sănătate, care pot avea efecte asupra dezvoltării a copilului. Riscurile prenatale, cum ar fi expunerea la agenți teratogeni, infecții sau stresul cronic al mamei, pot perturba dezvoltarea normală a fătului, în timp ce factorii postnatali, precum alimentația, stimularea adecvată a dezvoltării cognitive și accesul la îngrijire medicală, pot influența evoluția ulterioară. Educația parentală reprezintă un moment crucial în prevenirea riscurilor și în promovarea unor practici corecte de îngrijire și nutriție, contribuind astfel la prevenirea potențialelor complicații și consecințelor negative pe termen lung asupra sănătății și dezvoltării copilului.

Bibliografie.

1. Wondmagegn T., Girma B., Habtemariam Y., *Prevalence and determinants of developmental delay among children in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis.*, Front Public Health. 2024 Apr 2;12:1301524.
2. Parrón-Carrillo R., Nievas-Soriano B.J., Parrón-Carreño T., Lozano-Paniagua T., Trigueros R., *Environmental Exposure to Pesticides and the Risk of Child Neurodevelopmental Disorders.* Medicina 2024, 60(3), 475.
3. Nagata A., Onishi K., Masumoto T., Nakagawa T., Ishitsuka K., Kurozawa Y., *Early childhood neurodevelopmental milestones in children with allergic diseases: the Japan Environment and Children's Study*

- (JECS), Scientific Reports volume 14, 2024, Article number: 6460.
4. Hadders-Algra M., *Early Diagnostics and Early Intervention in Neurodevelopmental Disorders-Age-Dependent Challenges and Opportunities*, J Clin Med. 2021 Feb 19;10(4):861.
 5. Botelhor R.M., Silva A., Borbely A., *The Autism Spectrum Disorder and Its Possible Origins in Pregnancy*, Int. J. Environ. Res. Public Health 2024, 21(3), 244.
 6. Velez M., Dayan N., Shellenberger J., Pudwell J., Kapoor D., Vigod S., Joel G Ray, *Infertility and Risk of Autism Spectrum Disorder in Children*, JAMA Netw Open, 2023 Nov 1;6 (11).
 7. De Marzio M., Lasky-Su J., Chu S., Prince N., Litonjua A., Weiss S., Kelly R., Glass K., *The metabolic role of vitamin D in children's neurodevelopment: a network study*, Scientific Reports volume 14, 2024, 16929.
 8. Ashish KC, Chandna J., Acharya A., Gurung K., Andrew C., Skalkidou A., *AA longitudinal multi-centric cohort study assessing infant neurodevelopment delay among women with persistent postpartum depression in Nepal*, BMC Medicine volume 22, 2024, 284.
 9. Mahabee-Gittens M., Harun N., Glover M., Folger A., Parikh N., *Prenatal tobacco smoke exposure and risk for cognitive delays in infants born very premature*, Scientific Reports volume 14, 2024, Article number: 1397.
 10. Pruner M., Jirikowic T., Baylor C., Hemingway S., *Developmental, sensory and behavioral outcomes among infants and toddlers with prenatal alcohol exposure.*, Research in Developmental Disabilities, Volume 146, March 2024, 104671.
 11. Haneda K., Hosoya M., Fujimori K., *Gestational Age and Neurodevelopmental Delay in Term Births at 6 and 12 Months: The Japan Environment and Children's Study (JECS)*, Volume 28, 2024, pages 1031–1041.
 12. Doi M., Usui N., Shimada S., *Prenatal Environment and Neurodevelopmental Disorders*, Front Endocrinol (Lausanne). 2022, Mar 15;13:860110.
 13. Kong L., Nivins S., Chen X., *Association of preterm birth and birth size status with neurodevelopmental and psychiatric disorders in spontaneous births*, European Child & Adolescent Psychiatry, 12 June 2024.
 14. Sun M., Chen W., Wu S., *Early Childhood General Anesthesia and Intellectual Disability: A Pediatric Cohort Study*, 20.02.2024, <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3960557/v1>.
 15. Sánchez R., Losada J., Martínez J., *The research landscape concerning environmental factors in neurodevelopmental disorders: Endocrine disruptors and pesticides—A review*, Frontiers in Neuroendocrinology, Volume 73, April 2024, 101132.
 16. Santana A., Spelta L., Martinez-Sobalvarro J., Garcia R., *Prenatal caffeine consumption and neurobehavioral disorders - A systematic review*, Reproductive Toxicology, Volume 125, April 2024, 108563.
 17. Ougrin D., Woodhouse E., Tucker G., *The Prevalence of Behavioural Symptoms and Psychiatric Disorders in Hadza Children*, Sci Rep. 2023, Dec 12;13:22061.
 18. Kumar G., Chaudhary P., Walker C., *Pediatric Mental Disorders and Related Screening Practices: Qualitative Insights from Early Childhood Educators*, Global Pediatrics Volume 6, December 2023.
 19. Kong, L., Nivins, S., Chen, X. et al. *Association of preterm birth and birth size status with neurodevelopmental and psychiatric disorders in spontaneous births*, Eur Child Adolesc Psychiatry (2024).
 20. Chandna K., Acharya A., Gurung R., *AA longitudinal multi-centric cohort study assessing infant neurodevelopment delay among women with persistent postpartum depression in Nepal*, BMC Medicine volume 22, 2024, 284.
 21. Marzola P., Melzer T., Pavesi E., *Exploring the Role of Neuroplasticity in Development, Aging, and Neurodegeneration*, Brain Sci. 2023, Nov 21;13(12):1610.
 22. Segre G., Cargnelutti C., Bersani C., Njogu W., *Early detection of neurodevelopmental disorders in African children living in informal settlements in Nairobi*, BMJ Paediatrics Open 2023, 7:e002117.
 23. Omar H. Abushaikha A., *Prevalence and risk factors of developmental disabilities among preschool children in the Arab world: a narrative literature review*, Child Health Nurs Res., 2023 Apr; 29(2): 101–110.
 24. Wang L., Wang B., Wu C., Wang J., *Autism Spectrum Disorder: Neurodevelopmental Risk Factors, Biological Mechanism, and Precision Therapy*, Int. J. Mol. Sci. 2023, 24(3), 1819.
 25. Marret S., Chadie A., Muller J., Chollat C., *Le neurodéveloppement et la neuroprotection du jeune enfant Neurodéveloppement and neuroprotection in young children*, Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie, Volume 52, Issues 7–8, July–August, 2024, pages 481–489.