Особенности гормонального статуса поздних недоношенных детей в раннем неонатальном периоде

Кубышкина А.В.^{1, 2},
Логвинова И.И.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 394036, г. Воронеж, Российская Федерация

² Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 10», 394033, г. Воронеж, Российская Федерация

Оценка гормонального статуса в ранний неонатальный период представляет сложную задачу, так как уровень гормонов подвержен значительным колебаниям в зависимости от гестационного и постнатального возраста новорожденного, способа родоразрешения и анестезиологического пособия у матери, массы тела при рождении и многих других факторов. На сегодня данные о ранней гормональной реакции у недоношенных новорожденных немногочисленны и зачастую противоречивы. Отсутствие однозначных данных о ранней гормональной реакции у поздних недоношенных, с одной стороны, и стремительный рост этой группы детей, с другой, диктует необходимость проведения дальнейших исследований по изучению гормонального ответа на родовой стресс у поздних недоношенных.

Цель исследования – определить особенности гормональной реакции в раннем неонатальном периоде у новорожденных со сроком гестации 34–36 нед.

Материал и методы. В проспективное когортное исследование включили новорожденных со сроком гестации 34–36 нед, рожденных в родильном доме БУЗ ВО ВГКБ СМП № 10 с июня 2020 г. по январь 2021 г. Проведена комплексная оценка течения раннего периода адаптации, определяли гормональный статус новорожденных. Исследовали уровни тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (T_3), тироксина (T_4) и кортизола. Забор крови для исследования проводили сразу после рождения из вены пуповины и на 4-е сутки жизни из подкожных вен головы в утренние часы перед кормлением.

Результаты. При анализе ранней гормональной реакции не удалось выявить влияние пола и гестационного срока на уровни изучаемых гормонов. При проведении корреляционного анализа взаимосвязи гормональной адаптации и антропометрических показателей была выявлена статистически значимая связь ($r_{xy} = -0,293$) T_3 пуповинной крови и массы тела при рождении, связь остальных показателей физического развития и гормональной адаптации не достигла уровней статистической значимости. В группе детей, рожденных путем кесарева сечения, уровень T_4 пуповинной крови был выше по сравнению с детьми, рожденными через естественные родовые пути. В группе детей, где показания для родоразрешения были со стороны плода, отмечался более низкий уровень кортизола в 1-е сутки и T_3 на 4-е сутки жизни. Не удалось выявить статистически значимого влияния на гормональную реакцию патологии беременности, а также проводимой терапии беременным, включая антенатальную профилактику стероидами. Определена связь гормональной адаптации поздних недоношенных и объема интенсивной терапии.

Заключение. На раннюю гормональную реакцию поздних недоношенных существенное влияние оказывают состояние системы «мать–плацента–плод» непосредственно перед родами и способ родоразрешения. Отмечены тесные связи между изменением гормонального статуса и объемом проводимой терапии. Открытым остается вопрос, насколько стойкими являются изменения гормонального статуса и как они влияют на последующее развитие поздних недоношенных новорожденных.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Вклад авторов. Сбор информации, разработка статистической модели, обработка данных – Кубышкина А.В.; общее руководство, обработка данных – Логвинова И.И.

Ключевые слова:

поздние недоношенные, ранняя адаптация, гормональный статус, тиреостат, кортизол

Для цитирования: Кубышкина А.В., Логвинова И.И. Особенности гормонального статуса поздних недоношенных детей в раннем неонатальном периоде // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 9, № 2. С. 15–23. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-2-15-23>

Статья поступила в редакцию 30.04.2021. Принята в печать 01.06.2021.

Features of hormonal status in late preterm infants in early neonatal period

Kubyshkina A.V.^{1,2},
Logvinova I.I.¹

¹ Voronezh Burdenko State Medical University, 394036, Voronezh, Russian Federation

² Voronezh State Clinical Hospital of Emergency Care No. 10, 394033, Voronezh, Russian Federation

The assessment of the hormonal status in the early neonatal period is a difficult task, since the level of hormones is subject to significant fluctuations depending on the gestational and postnatal age of the newborn, the type of delivery and anesthesia allowance in the mother, birth weight and many other factors. To date, data on the early hormonal response in premature newborns are few and often contradictory. The lack of unambiguous data on the early hormonal response in late preterm infants, on the one hand, and the rapid growth of this group of children, on the other, dictates the need for further research on the hormonal response to birth stress in late preterm infants.

Aim. To determine the features of the hormonal response in the early neonatal period in newborns with a gestation age of 34–36 weeks.

Material and methods. A prospective cohort study was conducted. The study included newborns with a gestation age of 34–36 weeks, born in the maternity Voronezh City Clinical Emergency Hospital No. 10 in the period from 06.2020 to 01.2021. A comprehensive assessment of the course of the period of early adaptation was carried out, the hormonal status of newborns was determined. The level of the following hormones was studied: TSH, T_3 , T_4 , cortisol. Blood sampling for the study was carried out immediately after birth from the umbilical cord vein and on the 4th day of life from the subcutaneous veins of the head in the morning hours before feeding.

Results. When analyzing the early hormonal response, we were unable to identify the influence of gender and gestational age on the levels of the studied hormones. When conducting a correlation analysis of the relationship between hormonal adaptation and anthropometric indicators, a statistically significant relationship ($r_{xy} = -0.293$) between umbilical cord blood T_3 and birth weight was revealed, while the relationship between other indicators of physical development and hormonal adaptation did not reach the levels of statistical significance. In the group of children born by caesarean section, the level of T_4 of umbilical cord blood was higher compared to children born through the natural birth canal. In the group of children where the indications for delivery were from the fetus, there was a lower level of cortisol on the first day and T_3 on the fourth day of life. We were not able to identify a statistically significant effect on the hormonal response in late preterm infants of pregnancy pathology, as well as the therapy carried out in pregnant women, including antenatal prevention with steroids. The relationship between the hormonal adaptation of late preterm infants and the volume of necessary intensive care was determined. Conclusion: The early hormonal response in late preterm infants is significantly influenced by the state of the mother-placenta-fetus system immediately before delivery, the type of delivery. There are close links between changes in the hormonal status and the volume of therapy. The question remains open as to how long the changes in hormonal status are lasting and how they affect the subsequent development of late prematurity.

Funding. The study had no financial support.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Contribution. Collection of information, development of a statistical model, data processing – Kubyshkina A.V.; general management, data processing – Logvinova I.I.

For citation: Kubyshkina A.V., Logvinova I.I. Features of hormonal status in late preterm infants in early neonatal period. Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2021; 9 (2): 15–23. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-2-15-23> (in Russian)

Received 30.04.2021. Accepted 01.06.2021.

Keywords:

late prematurity, early adaptation, hormonal status, thyrostat, cortisol

Оценка гормонального статуса в ранний неонатальный период представляет сложную задачу, так как уровень гормонов подвержен значительным колебаниям в зависимости от гестационного и постнатального возраста новорожденного, способа родоразрешения и анестезиологиче-

ского пособия у матери, массы тела при рождении и многих других факторов [1–3].

Созревание основных гормональных осей продолжается вплоть до срока доношенной беременности [4, 5]. Известно, что на 34-й неделе гестации кора надпочечников у плода на

Таблица 1. Общая характеристика материнских факторов, количественные переменные

Показатель	$M \pm SD / Me$	95% ДИ/ $Q_1 - Q_3$	n	min	max
Возраст матери, годы, $M \pm SD$	30 ± 5	28–31	54	19	42
Гестационный возраст, нед, Me	35	35–36	54	34	36
Безводный промежуток, ч, Me	3	0–8,75	54	0	44

Здесь и в табл. 3, 5 и 6: ДИ – доверительный интервал.

80% представлена фетальной зоной, а скорость продукции кортизола в 2–4 раза ниже, чем на 38–40-й неделе гестации [4, 6]. Уровень кортизола зависит от способа родоразрешения и в целом отражает адаптационные резервы плода и новорожденного [1, 7]. У доношенных новорожденных, рожденных через естественные родовые пути, отмечается повышение уровня кортизола с его последующим снижением к 3-м суткам, что соответствует периоду максимальной утраты массы тела [7].

У доношенных новорожденных в ответ на «холодовой» и родовой стресс в первые 30 мин жизни отмечается пик концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) с последующим быстрым снижением в течение первых суток жизни [2]. Возросший уровень ТТГ у доношенных новорожденных вызывает повышение трийодтиронина (T_3) в первые 24 ч жизни с последующим снижением концентрации T_3 к 3-м суткам жизни [3]. Концентрация тироксина (T_4) менее значимо повышается в 1-е сутки и далее в течение раннего неонатального периода постепенно снижется [2, 3, 7].

На сегодня данные о ранней гормональной реакции у недоношенных новорожденных немногочисленны и зачастую противоречивы. Известно, что становление отрицательных обратных связей у недоношенных новорожденных продолжается в течение первых 4–6 нед постанатальной жизни [4, 6, 8]. В недавнем исследовании было показано, что уровень T_4 возрастает с увеличением гестационного возраста при неизменном уровне ТТГ [2]. Herbstman и соавт. сообщают о положительной корреляционной связи гестационного возраста и уровня T_4 [3]. Тем не менее данные о динамике ТТГ разнонаправлены: Herbstman и соавт. и Korevaar и соавт. сообщают о снижении уровня ТТГ при увеличении гестационного срока, что не было показано в исследовании O.N. Aktas и соавт. [3].

В последние годы отмечается резкий рост числа поздних преждевременных родов, а поздние недоношенные дети, по данным различных исследований, составляют 75–80% всех недоношенных новорожденных [9, 10]. Они создают значительное бремя для системы здравоохранения, так как являются группой повышенного риска на протяжении всего периода раннего детства [11, 12]. Определение особенностей гормонального обеспечения раннего адаптационного периода поможет лучше понять патофизиологию состояний, осложняющих неонатальный период у поздних недоношенных новорожденных.

Цель исследования – определить особенности гормональной реакции в раннем неонатальном периоде у новорожденных со сроком гестации 34–36 нед.

Материал и методы

Исследование проведено на базе кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бур-

денко Минздрава России. В исследование включены новорожденные со сроком гестации 34–36 нед, рожденные в родильном доме БУЗ ВО ВГКБСМП № 10 с июня 2020 г. по январь 2021 г. Была проведена комплексная оценка течения раннего периода адаптации, а также определен гормональный статус новорожденных. Исследовали уровни гормонов: ТТГ, T_3 , T_4 , кортизол. Кровь для исследования брали сразу после рождения из вены пуповины и на 4-е сутки жизни из подкожных вен головы в утренние часы перед кормлением. Уровень гормонов в сыворотке крови определялся иммуноферментным методом с помощью стандартных наборов производства ООО «Компания Алкор Био» в лаборатории БУЗ ВО ВГКБСМП № 10.

Дизайн исследования: проспективное когортное (сплошное) исследование.

Критерии включения:

- новорожденные со сроком гестации 34–36 нед;
- наличие в истории развития новорожденного подписанного законными представителями пациента информированного добровольного согласия на обработку данных и их использование в научных целях.

Критерии не включения: наличие «больших» врожденных пороков развития (ВПР) и хромосомной патологии у новорожденного.

Таблица 2. Общая характеристика материнских факторов, категориальные переменные

Категория	Абс.	%
Родоразрешение по показаниям со стороны плода	13	24,1
Родоразрешение по показаниям со стороны матери	17	31,5
Спонтанно начавшаяся родовая деятельность	24	44,4
Роды	28	51,9
Кесарево сечение	26	48,1
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	5	9,3
Преэклампсия	10	18,5
Артериальная гипертензия	19	35,1
Гестационный сахарный диабет	16	29,6
Дородовое излитие околоплодных вод	24	44,4
Инфекция уrogenитального тракта	21	38,9
Хронический пиелонефрит	13	24,1
Маловодие	5	9,3
Многоводие	4	7,4
Профилактика респираторного дистресс-синдрома новорожденных	15	27,8

Участники исследования

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (протокол № 5 от 31.10.2019).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 1.2.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q_1 – Q_3]. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при неравных дисперсиях выполняли с помощью t -критерия Уэлча. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью U -критерия Манна–Уитни. Сравнение трех групп и более по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводили с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий). Направление и тесноту корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей), коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Прогностическую

модель, характеризующую зависимость количественной переменной от факторов, представленных количественными показателями, разрабатывали с помощью метода парной или множественной линейной регрессии.

Результаты

Участники исследования

С июня 2020 г. по январь 2021 г. в родильном доме БУЗ ВО ВГКСМП № 10 родились 62 ребенка со сроком гестации 34–36 нед. Из исследования были исключены 1 ребенок с хромосомной аномалией, 1 ребенок с «большим» ВПР, 2 ребенка, у которых законные представители отказались от участия в исследовании, 4 новорожденных, у которых не были взяты образцы крови на 4–5-е сутки в связи с переводом в другие стационары. Итоговая выборка исследования включала 54 новорожденных (см. схему).

Основные результаты исследования

Многие авторы отмечают, что основные факторы риска осложненного течения беременности и, как следствие, развития патологии у плода и новорожденного связаны с возрастом женщины на момент родов, наличием хронической соматической патологии, инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта [10–12]. В табл. 1 и 2 представлена сводная информация о материнских факторах.

Характеристика антропометрических показателей и состояния после рождения приведены в табл. 3 и на рис. 1, 2.

Выполнен корреляционный анализ связи гормональной адаптации и антропометрических показателей, состояния после рождения, результаты представлены в табл. 4.

Анализ гормональной адаптации в зависимости от антропометрических показателей представлен в табл. 5. Новорожденные были разделены на 2 группы: 1-я – дети, имеющее физическое развитие, соответствующее гестационному возрасту, 2-я – дети, малые для гестационного

Таблица 3. Зависимость антропометрических показателей от гестационного возраста

Показатель	Гестационный возраст			p
	34 нед	35 нед	36 нед	
Масса тела, г, $M \pm SD$ (95% ДИ)	2218,46 $\pm$ 325,5 (2013,73–2423,19)	2223,89 $\pm$ 610,13 (1911,68–2536,1)	2502,17 $\pm$ 397,46 (2326,44–2677,91)	0,061
Длина тела, см, $M \pm SD$ (95% ДИ)	46,62 $\pm$ 1,89 (45,42–47,81)	45,72 $\pm$ 3,63 (43,87–47,58)	47,87 $\pm$ 2,38 (46,82–48,92)	0,054
Окружность головы, см, Me [Q_1 – Q_3]	32 [31, 32]	32 [30–33]	33 [32–34]	0,129

Рис. 1. Зависимость физического развития от гестационного возраста

Рис. 2. Зависимость необходимости проведения первичной стабилизации новорожденного в родильном зале от гестационного возраста

срока. Физическое развитие оценивали с помощью антропометрических кривых роста INERGROWTH-21, в группу детей, маловесных для гестационного возраста, вошли дети, оценка показателей физического развития которых была ниже 10-го центиля.

Проанализирована связь гормональной реакции у поздних недоношенных и факторов перинатального периода, результаты приведены в табл. 6.

Обсуждение

При анализе ранней гормональной реакции не удалось выявить влияние пола и гестационного возраста на уровни изучаемых гормонов. При проведении корреляционного анализа взаимосвязи гормональной адаптации и антропометрических показателей была выявлена статистически значимая связь ($r_{xy} = -0,293$) T_3 пуповинной крови и массы тела

Таблица 4. Зависимость гормональной адаптации от антропометрических показателей

r_{xy}/p	ТТГ пуп., мМЕ/л	T_3 пуп., нмоль/л	T_4 пуп., нмоль/л	Кортизол пуп., нмоль/л	ТТГ на 4-е сутки, мМЕ/л	T_3 на 4-е сутки, нмоль/л	T_4 на 4-е сутки, нмоль/л	Кортизол на 4-е сутки, нмоль/л
Масса тела, г	0,014	-0,293* p 0,032*	-0,038	0,079	0,028	-0,079	-0,037	0,175
Длина тела, см	-0,018	-0,154	-0,173	0,023	-0,006	-0,054	-0,07	0,162
Окружность головы, см	-0,236	0,012	-0,013	0,065	-0,029	-0,132	0,006	0,058

* – связь показателей статистически значима ($p < 0,05$).

Таблица 5. Анализ гормональной адаптации в зависимости от антропометрических показателей

Показатель	ТТГ пуп., мМЕ/л, $M \pm SD$ (95% ДИ)	T_3 пуп., нмоль/л, $M \pm SD$ (95% ДИ)	T_4 пуп., нмоль/л, $Me [Q_1-Q_3]$	Кортизол пуп., нмоль/л, $Me [Q_1-Q_3]$	ТТГ на 4-е сутки, мМЕ/л, $Me [Q_1-Q_3]$	T_3 на 4-е сутки, нмоль/л, $M \pm SD$ (95% ДИ)	T_4 на 4-е сутки, нмоль/л, $Me [Q_1-Q_3]$	Кортизол на 4-е сутки, нмоль/л, $Me [Q_1-Q_3]$
СГВ	7,27 $\pm$ 0,84 (6,97–7,57)	0,47 $\pm$ 0,05 (0,45–0,48)*	134 [126,75–144]	300,5 [266–351,75]	4,06 [3,56–4,7]	2,03 $\pm$ 0,36 (1,9–2,16)	175,5 [139,75–209]	184,05 [149,75–227,25]
МГВ	7,35 $\pm$ 1,25 (6,78–7,91)	0,5 $\pm$ 0,05 (0,48–0,52)*	139,5 [133,5–144,75]	298,8 [205,25–328,5]	4,36 [3,54–4,94]	1,97 $\pm$ 0,35 (1,81–2,13)	155,5 [145–196]	203,5 [147,5–227,6]
p	0,795	0,018*	0,328	0,454	0,765	0,568	0,731	0,93

* – связь показателей статистически значима ($p < 0,05$).

Таблица 6. Анализ гормональной адаптации в зависимости от факторов перинатального периода

Показатель	Роды	Кесаре- во сече- ние	Спонтанно начавшаяся родовая де- ятельность	Показа- ния со стороны плода	Показа- ния со стороны матери	Респира- торная терапия	Антибактери- альная тера- пия	Кардиотони- ческая под- держка
T ₃ пуп., нмоль/л M±SD (95% ДИ)						0,46±0,05 (0,43–0,48) p=0,044*		
T ₄ пуп., нмоль/л, Me [Q ₁ –Q ₃]	133,5 [125,5– 142,25]	140,5 [132,5– 147]						124 [118,5–129] p=0,016*
	p=0,029*							
Кортизол пуп., нмоль/л, Me [Q ₁ –Q ₃]			306 [274,5– 349,5]	204 [197– 299,6]	330 [288,1– 365]			
			p=0,008*					
			p _{Показания со стороны матери – Показания со стороны плода} = 0,008*					
			p _{Спонтанная родовая деятельность – Показания со стороны плода} = 0,037*					
T ₃ на 4-е сутки, нмоль/л, M±SD (95% ДИ)			2,1±0,36 (1,94– 2,25)	1,71±0,25 (1,55– 1,87)	2,11±0,3 (1,95– 2,26)			
			p=0,002*					
			p _{Показания со стороны плода – Показания со стороны матери} = 0,004*					
			p _{Показания со стороны плода – Спонтанная родовая деятельность} = 0,003*					
T ₄ на 4-е сутки, нмоль/л, Me [Q ₁ –Q ₃]							195,5 [149,2–208,5] p=0,004*	
Кортизол на 4-е сутки, нмоль/л, Me [Q ₁ –Q ₃]							156 [145,2–205,6] p=0,008*	

* – связь показателей статистически значима ($p < 0,05$). **Рис. 3.** График регрессионной функции, характеризующий зависимость T_3 пуповинной крови от массы тела при рождении

при рождении; связь остальных показателей физического развития и гормональной адаптации не достигла уровней статистической значимости. В группе детей с массой тела, малой для гестационного срока, уровень T_3 пуповинной крови был выше по сравнению с детьми с массой тела, соот-

ветствующей гестационному сроку ($p=0,032$), что может свидетельствовать о максимальном напряжении адаптационных систем плода (рис. 3). Выявленная нами закономерность в группе недоношенных с массой тела, малой для гестационного возраста, отличается от гормональной реакции доношенных младенцев с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР). По данным Д.В. Илатовской, у детей со ЗВУР отмечается повышение ТТГ и T_4 пуповинной крови [13].

При анализе влияния факторов перинатального периода на гормональный статус поздних недоношенных выявлено влияние способа родоразрешения на уровень T_4 пуповинной крови. В группе детей, рожденных путем кесарева сечения, уровень T_4 пуповинной крови, был выше по сравнению с детьми, рожденными через естественные родовые пути ($p=0,029$). После разделения новорожденных на группы в соответствии с показаниями для родоразрешения на 34–36-й неделе беременности выявлены следующие закономерности: в группе детей, где показания для родоразрешения были со стороны плода, отмечался более низкий уровень кортизола в 1-е сутки и T_3 на 4-е сутки жизни, что может свидетельствовать об истощении адаптационного резерва новорожденных и развитие синдрома «низкого T_3 », но связь

между уровнями изучаемых гормонов и оценкой по шкале Апгар отсутствовала. Стоит отметить, что нам не удалось выявить статистически значимого влияния на гормональную реакцию поздних недоношенных патологии беременности, а также проводимой терапии беременным, включая антенатальную профилактику стероидами.

Был проведен анализ связи методов интенсивной терапии и гормонального статуса поздних недоношенных. В группе детей, получающих респираторную терапию (без учета вида проводимой терапии), отмечается снижение уровня T_3 пуповинной крови [$0,46 \pm 0,05$; 95% ДИ ($0,43-0,48$)] против $0,49 \pm 0,05$; 95% ДИ ($0,47-0,51$), $p=0,044$. Выявить связь тяжести течения респираторного дистресс-синдрома и гормональной реакции не удалось; при сравнении гормонального статуса детей, получающих заместительную терапию сурфактантом, и группы детей, не требующих введения сурфактанта, достоверность различий не достигла уровня статистической значимости (рис. 4).

В группе детей, получавших антибактериальную терапию, отмечалось повышение уровня T_4 и снижение уровня кортизола на 4-е сутки (рис. 5, 6). Изменения гормонального статуса при сепсисе подробно описаны у взрослых пациентов, состояние тиреоидного статуса у них имеет прогностическое значение, снижение продукции тиреоидных гормонов ассоциировано с высокой летальностью [14]. Остается неизвестным, справедливы ли эти закономерности для новорожденных и поздних недоношенных в частности. Снижение концентрации кортизола в группе поздних недоношенных, нуждающихся в проведении антибактериальной терапии, возможно, говорит об ограниченной способности лимитировать генерализацию септического процесса.

Исходя из данных, полученных нами при анализе зависимости гормональной реакции и кардиотонической терапии, было выявлено статистически значимое снижение уровня T_4 пуповинной крови ($p=0,016$) в группе детей, нуждающихся в кардиотонической поддержке (рис. 7). Применение вазоактивных и инотропных препаратов приводит к снижению уровня тиреоидных гормонов [14, 15], но низкий уровень T_4

Рис. 4. Уровень T_3 пуповинной крови в зависимости от необходимости проведения респираторной терапии

пуповинной крови может свидетельствовать об изначально низком адаптационном резерве кардиоваскулярной системы у поздних недоношенных.

Ограничения исследования связаны с малым размером выборки.

Заключение

На раннюю гормональную реакцию у поздних недоношенных существенное влияние оказывает состояние системы «мать–плацента–плод» непосредственно перед родами, а также способ родоразрешения. Отмечены тесные связи между изменением гормонального статуса и объемом проводимой терапии. Гормоны тиреоидной оси и оси «гипоталамус–гипофиз–надпочечники» играют решающую роль в ранней кардиореспираторной адаптации. Полученные нами результаты подтверждают это; дети, нуждающиеся в респираторной и кардиотонической терапии, имели более низкие

Рис. 5. Уровень T_4 на 4-е сутки в зависимости от необходимости проведения антибактериальной терапии

Рис. 6. Уровень кортизола на 4-е сутки в зависимости от необходимости проведения антибактериальной терапии

Рис. 7. Уровень T_4 пуповинной крови в зависимости от необходимости проведения кардиотонической терапии

показатели T_3 и T_4 пуповинной крови. Отличие изменений в гормональном статусе у поздних недоношенных с малой массой тела для гестационного возраста по сравнению с доношенными детьми со ЗВУР еще раз подтверждает уникальность этой группы новорожденных. Требуется дальнейшего изучения гормональный ответ поздних недоношенных с инфекционной патологией; нами не отмечено развитие синдрома «низкого T_3 », который описывается у новорожденных с сепсисом [16]. Важно отметить отсутствие влияния на гормональный статус антенатальных стероидов; отсутствие влияния патологии беременности на гормональную реакцию, вероятно, связано с малым размером выборки и требует дальнейшего изучения. Также остаются открытыми вопросы, насколько стойки изменения гормонального статуса и как они влияют на последующее развитие поздних недоношенных.

Благодарность. Авторы выражают благодарность коллективу отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных и клинико-диагностической лаборатории БУЗ ВО ВГКБСПМ № 10.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кубышкина Анастасия Васильевна (Anastasiya V. Kubyshkina)* – аспирант кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Российская Федерация

E-mail: piv-pav21@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6251-2579>

Логвинова Ия Ивановна (Iya I. Logvinova) – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация

E-mail: Iya.logvinova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5515-7772>

ЛИТЕРАТУРА

1. Колесникова Л.И., Попова А.С., Синицкий А.И., Козочкин Д.А., Горностаева А.Б. Содержание кортизола в пуповинной крови при различных нарушениях адаптации новорожденных // Вестник РАМН. 2013. № 12. С. 41–43.
2. Aktas O.N., Gursoy T., Soysal E., Esencan E., Ercin S. Thyroid hormone levels in late preterm, early term and term infants: a study with healthy neonates revealing reference values and factors affecting thyroid hormones // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2017. Vol. 30, N 11. P. 1191–1196. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0215>
3. Herbstman J., Apelberg B.J., Witter F.R., Panny S., Goldman L.R. Maternal, infant, and delivery factors associated with neonatal thyroid hormone status // Thyroid. 2008. Vol. 18. P. 67–76.
4. Дедов И.И., Петеркова В.А., Малиевский О.А., Ширяева Т.Ю. Детская эндокринология. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. 256 с.
5. Van Wassenaeer A.G., Kok J.H. Hypothyroxinaemia and thyroid function after preterm birth // Semin. Neonatol. 2004. Vol. 9. P. 3–11.
6. Greaves R.F., Pitkin J., Ho C.S. et al. Hormone modeling in preterm neonates: establishment of pituitary and steroid hormone reference intervals // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015. Vol. 100, N 3. P. 1097–1103.
7. Ипполитова Л.И. Особенности гормональной адаптации новорожденных, извлеченных путем операции кесарева сечения // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2010. № 1. С. 31–36.
8. Fisher D.A. Congenital Hypothyroidism // Thyroid International. 3-2002 (пер. Фадеева В.В.). URL: http://www.thyronet.ru/spetsialistam/jzhurnal/archiv/2002g/4/Vrojdennyi_gipotireoz.html
9. Тимофеева Л.А., Рюмина И.И., Ионов О.В. и др. Особенности неонатальной адаптации и постнатального развития детей, родившихся на сроке гестации 34 (0/7)–36 (6/7) недель // Акушерство и гинекология. 2017. № 1. С. 72–76.
10. Тимофеева Л.А., Киртбая А.Р., Дегтярев Д.Н. и др. Поздние недоношенные дети: насколько они нуждаются в специализированной медицинской помощи? // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2016. № 4. С. 94–101.
11. Софронова Л.Н., Федорова Л.А., Кянксеп А.Н. и др. Поздние недоношенные – группа высокого риска ранних и отдаленных осложнений? // Педиатрия. 2018. № 97 (1). С. 131–140.
12. Любшиц А. Поздний недоношенный: проблемы и вызовы // StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак. 2017. № 1 (36). С. 27–32.
13. Илатовская Д.В. Опыт прогнозирования гормональной адаптации у детей с задержкой внутриутробного развития // Вестник новых медицинских технологий. 2010. № 3. С. 20–22.
14. Golombok S.G. Nothyroidal illness syndrome and euthyroid sick syndrome in intensive care patients // Semin. Perinatol. 2008. Vol. 32. P. 413–418.
15. Ottaway C.A., Fong I.W., da Silva B., Singer W., Karras L. Integrative aspects of a human model of endotoxemia // Can. J. Physiol. Pharmacol. 1998. Vol. 76, N 5. P. 473–478.
16. Williams F. L., Ogston S. A., van Toor H. et al. Serum thyroid hormones in preterm infants: associations with postnatal illnesses and drug usage // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. P. 5954–5963.

* Автор для корреспонденции.

REFERENCES

1. Kolesnikova N.I., Popova A.S., Sinitskii A.I., Kozochkin D.A., Gornostaeva A.B. Cortisol levels in cord blood with various violations of neonatal adaptation. *Vestnik RAMN* [Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences]. 2013; (12): 41–3. (in Russian)
2. Aktas O.N., Gursoy T., Soysal E., Esencan E., Ercin S. Thyroid hormone levels in late preterm, early term and term infants: a study with healthy neonates revealing reference values and factors affecting thyroid hormones. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017; 30 (11): 1191–6. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0215>
3. Herbstman J., Apelberg B.J., Witter F.R., Panny S., Goldman L.R. Maternal, infant, and delivery factors associated with neonatal thyroid hormone status. *Thyroid.* 2008; 18: 67–76.
4. Dedov I.I., Peterkova V.A., Malievskiy O.A., Shiryayeva T.Yu. *Pediatric endocrinology.* Moscow: GEOTAR-Media, 2016: 256 p. (in Russian)
5. Van Wassenae A.G., Kok J.H. Hypothyroxinaemia and thyroid function after preterm birth. *Semin Neonatol.* 2004; 9: 3–11.
6. Greaves R.F., Pitkin J., Ho C.S., et al. Hormone modeling in preterm neonates: establishment of pituitary and steroid hormone reference intervals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100 (3): 1097–103.
7. Ippolitova L.I. Features of hormonal adaptation of newborns extracted by caesarean section. *Pediatrics Journal named after G.N. Speranskogo* [Pediatrics Journal named after G.N. Speransky]. 2010; (1): 31–6. (in Russian)
8. Fisher D.A. Congenital Hypothyroidism. *Thyroid International.* 3-2002 (transl. Fadeev V.V.). URL: http://www.thyronet.ru/spetsialistam/zhurnal/archiv/2002g/4/Vrojdennyi_gipotireoz.html (in Russian)
9. Timofeeva L.A., Ryumina I.I., Ionov O.V., Degtyareva A.V., et al. Specific features of neonatal adaptation and postnatal development of infant born at 34⁰/7–36⁶/7 weeks' gestation. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology]. 2017; (1): 72–6. (in Russian)
10. Timofeeva L.A., Kirtbaya A.R., Degtyarev D.N., et al. Late preterm infants: do they require neonatal intensive care or not? *Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2016; (4): 94–101. (in Russian)
11. Sofronova L.N., Fedorova L.A., Kyanksep A.N., Shevareva E.A., Yalfimova E.A. Late preterm – a group of high risk of early and distant complications. *Pediatrics* [Pediatrics]. 2018; 97 (1): 131–40. (in Russian)
12. Lyubshis A. Late preterm: problems and challenges. *StatusPraesens. Ginekologiya. Akusherstvo. Besplodnyy brak* [StatusPraesens. Gynecology. Obstetrics. Barren Marriage]. 2017; (1): 27–32. (in Russian)
13. Ilatovskaya D.V. The experience of prognosing hormonal adaptation in children with intrauterine development delay. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* [Bulletin of New Medical Technologies]. 2010; (3): 20–2. (in Russian)
14. Golombek S.G. Nothyroidal illness syndrome and euthyroid sick syndrome in intensive care patients. *Semin Perinatol.* 2008; 32: 413–8.
15. Ottaway C.A., Fong I.W., da Silva B., Singer W., Karrass L. Integrative aspects of a human model of endotoxemia. *Can J Physiol Pharmacol.* 1998; 76 (5): 473–8.
16. Williams F. L., Ogston S. A., van Toor H. et al. Serum thyroid hormones in preterm infants: associations with postnatal illnesses and drug usage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 5954–63.