

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Кубышкина Анастасия Васильевна

**РАННЯЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ АДАПТАЦИЯ ПОЗДНИХ НЕДОНОШЕННЫХ
НОВОРОЖДЕННЫХ**

3.1.21. Педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель: доктор медицинских наук,
профессор Ия Ивановна Логвинова

Воронеж – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ	
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Поздняя недоношенность — современный взгляд на проблему.....	14
1.2. Особенности постнатальной адаптации и последующего развития детей, рожденных на 34-36 неделе гестации.....	16
1.2.1. Респираторная адаптация.....	16
1.2.2. Метаболическая и гормональная адаптация.....	18
1.2.3. Становление энтерального вскармливания у поздних недоношенных новорожденных.....	25
1.3. Особенности последующего развития поздних недоношенных новорожденных.....	26
1.4. Нейрокогнитивное развитие поздних недоношенных новорожденных.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1. Дизайн исследования.....	32
2.2. Характеристика групп исследования.....	34
2.3. Методы исследования.....	36
2.3.1. Оценка физического развития.....	36
2.3.2. Катамнестическое наблюдение.....	36
2.3.3. Оценка гормонального статуса в ранний неонатальный период.....	37
2.3.4. Оценка основных лабораторных показателей, характеризующих течение раннего неонатального периода.....	37
2.4. Методы статистического анализа.....	38
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ.....	40
3.1. Поздняя недоношенность – состояние проблемы в Воронежской области...40	40
3.2. Характеристика основной группы исследования: материнский анамнез, состояние здоровья поздних недоношенных в ранний неонатальный период.....47	47
3.3. Характеристика группы сравнения.....	56
3.4. Лабораторные показатели у новорожденных основной группы исследования в ранний неонатальный период.....	56
3.5. Сравнительная характеристика ранней гормональной адаптации в группах исследования.....	58
3.6. Связь показателей ранней гормональной адаптации у поздних недоношенных новорожденных и факторов риска перинатального периода.....	66

3.7. Связь показателей ранней гормональной адаптации и потребности поздних недоношенных в методах интенсивной терапии.....	73
3.8. Последующее развитие поздних недоношенных новорожденных.....	81
ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	90
ВЫВОДЫ.....	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	104
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	106
ПРИЛОЖЕНИЕ 1.....	124
ПРИЛОЖЕНИЕ 2.....	125

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Последние десятилетия стали «прорывными» для перинатальной медицины: изменения в акушерской тактике и использование современных технологий выхаживания новорожденных привели к значительному снижению младенческой смертности, повышению качества оказания помощи детям с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) [6,57,85]. В течение этого времени внимание медицинского сообщества было приковано к наиболее уязвимой группе новорожденных – детям с экстремальной недоношенностью, между тем в тени оставалась самая многочисленная группа преждевременно рожденных детей – поздние недоношенные. По оценкам различных авторов поздние недоношенные составляют от 65% до 75% в структуре недоношенных младенцев, и их число постоянно растет [33,85,120,150]. Считается, что значительный вклад в рост поздних преждевременных родов вносят роды по медицинским показаниям, тем не менее, влияние факторов риска самопроизвольных преждевременных родов, таких как многоплодие, ожирение, диабет у матери также увеличивается [12,94,106,150]. Долгое время существовало ошибочное мнение, что поздние недоношенные новорожденные не нуждаются в специализированной помощи и им нужен лишь уход и наблюдение, не более чем доношенным новорожденным [57,106,150]. До недавнего времени детей, рожденных на 34-36 неделе гестации, называли «почти доношенные» или «чуть-чуть недоношенные», но потеря последних 6 недель гестации существенно сказывается на их физиологической и метаболической зрелости, что объясняет высокую по сравнению с доношенными новорожденными заболеваемость как в раннем неонатальном периоде, так и в течение первого года жизни [10,61,150]. Наиболее распространены в ранний неонатальный период у поздних недоношенных такие патологические состояния как, респираторные нарушения, гипогликемия, гипербилирубинемия, нестабильная терморегуляция, трудности в становлении энтерального кормления [106,147,150]. Более трети поздних

недоношенных, поступивших в отделения реанимации и интенсивной терапии, госпитализированы с респираторным дистрессом, а распространенность легочной гипертензии среди поздних недоношенных новорожденных в разы превышает этот показатель у доношенных новорожденных [15,50,54]. Важным аргументом, подтверждающим влияние именно степени гестационной зрелости – а не как считалось ранее массы тела – на состояние кардиореспираторной системы поздних недоношенных, являются результаты исследования, в котором не было обнаружено различий в респираторной заболеваемости у поздних недоношенных с массой малой для срока гестации и соответствующей сроку [105].

Даже находясь в удовлетворительном состоянии на совместном пребывании с матерью, поздние недоношенные имеют большую длительность пребывания в родовспомогательных учреждениях, а также чаще нуждаются в переводе в отделения второго этапа выхаживания и имеют больше повторных госпитализаций в течение первого года жизни [15,18,22,102,104].

Большинство исследований по изучению влияния недоношенности на развитие ребенка и предрасположенность хроническим заболеваниям во взрослом возрасте также были сосредоточены на детях, рожденных до 34 недели гестации. Действительно, у глубоко недоношенных младенцев высокий уровень заболеваемости и смертности на первом году жизни, а также они имеют предрасположенность к развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы в дальнейшей жизни [38,51,82,88,118]. Но каковы отдаленные последствия потери последних «золотых» недель гестации? Данные о влиянии поздней недоношенности на последующее развитие человека на сегодняшний день не многочисленны и противоречивы.

Большинство исследований демонстрирует связь поздней недоношенности и нарушений нейроразвития, таких как задержка речевого и моторного развития, худшая школьная успеваемость, наличие коммуникативных проблем и синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [39,53,74,109,134]. Некоторые исследователи сообщают о связи поздней недоношенности и метаболического синдрома, ожирения, гипертонии и диабета 2 типа у взрослых [36], другие о

повышенном риске ХБП в молодом возрасте у людей, рожденных на 34-36 неделе гестации [16,126].

На сегодняшний день нет сомнений в мультисистемном и долгосрочном влиянии укорочения срока гестации на организм ребенка, но имеющиеся научные данные не дают исчерпывающих ответов о краткосрочных и долгосрочных последствиях поздней недоношенности, являются недостаточными для обоснования создания специальных программ наблюдения и абилитации поздних недоношенных новорожденных.

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день сведения о функциональном состоянии гормональных осей гипоталамус-гипофиз-надпочечники и гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа у поздних недоношенных новорожденных в ранний неонатальный период, а также влиянии гормонального статуса поздних недоношенных на течение раннего адаптационного периода скудны и противоречивы.

Недостаточность научных данных об особенностях гормонального статуса поздних недоношенных новорожденных и их адаптационных резервах и возможностях в ранний неонатальный период, отсутствие подходов к прогнозированию формирования патологических состояний определили актуальность, цель и задачи данной научной работы.

Цель исследования

Определить особенности гормонального статуса и его влияние на постнатальную адаптацию и последующее развитие поздних недоношенных новорожденных; разработать рекомендации по диагностике нарушений гормонального статуса в ранний неонатальный период и катamnестическому наблюдению детей с нарушенной ранней гормональной адаптацией.

Задачи

1. Уточнить характеристики раннего неонатального периода и потребность в медицинской помощи поздних недоношенных новорожденных, рожденных в Воронежской области с 01.2019 по 12.2021 гг.;

2. Определить влияние перинатальных факторов риска на функциональную активность тиреоидной оси и оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники у поздних недоношенных новорожденных;

3. Определить взаимосвязь гестационного возраста и уровня тиреоидных гормонов и кортизола в сыворотке крови;

4. Изучить влияние гормонального статуса на потребность поздних недоношенных новорожденных в методах интенсивной терапии в ранний неонатальный период;

5. Изучить состояние здоровья и особенности развития на первом году жизни детей, рожденных на 34-36 неделе гестации, и определить влияние гормонального статуса в ранний неонатальный период на последующее развитие поздних недоношенных;

6. Разработать рекомендации по выявлению нарушений ранней гормональной адаптации и катamnестическому наблюдению поздних недоношенных новорожденных.

Научная новизна исследования

Впервые проблема «поздней недоношенности» охарактеризована на региональном уровне – две трети недоношенных детей в Воронежской области рождены на 34-36 неделе гестации. Ранний адаптационный период поздних недоношенных характеризуется высокой частотой нарушений, требующих оказания интенсивной терапии и последующего перевода в отделения второго этапа выхаживания.

Установлены особенности гормонального статуса поздних недоношенных новорожденных в ранний неонатальный период: сниженный уровень ТЗ ($p < 0,001$), повышенный уровень ТТГ ($p < 0,001$), Т4 общего пуповинной крови ($p < 0,001$) и пониженная концентрация гормонов щитовидной железы на 4 сутки жизни по сравнению с детьми, рожденными в срок.

Определены факторы, наиболее значимо влияющие на уровень гормонов тиреоидной оси и кортизола в ранний неонатальный период.

Доказана связь гормонального статуса с кардиореспираторной адаптацией: дети, нуждающиеся в респираторной и кардиотонической терапии, имели сниженный уровень гормонов тиреоидной оси и кортизола пуповинной крови.

Установлена связь между гипофункцией щитовидной железы в ранний неонатальный период и низким темпом физического развития на первом году жизни.

Теоретическая и практическая значимость

Изучение раннего неонатального периода новорожденных с гестационным возрастом 34-36 недель позволило определить объем оказываемой интенсивной терапии и длительность пребывания поздних недоношенных новорожденных в отделениях второго этапа выхаживания, также уточнить факторы риска, повышающие вероятность поздних преждевременных родов.

Установленные особенности гормонального статуса поздних недоношенных расширили знания о роли последних 6 недель гестации в становлении эндокринной системы новорожденного, и влиянии перинатальных факторов риска на функциональную активность гормональных осей. Изучение связи гормонального статуса и кардиореспираторной адаптации дополнили представления о патогенезе дыхательных нарушений у недоношенных, рожденных на поздних сроках гестации. Определены пороговые концентрации гормонов пуповинной крови ниже, которых прогнозировалась потребность поздних недоношенных в респираторной и кардиотонической терапии. Долгосрочное влияние гормональных нарушений, выжалось в связи

гипофункции щитовидной железы на 4 сутки жизни с низкими показателями физического развития на первом году жизни.

На основании результатов исследования разработаны рекомендации для специалистов, оказывающих помощь новорождённым, включившие перечень факторов риска гормональной дезадаптации у поздних недоношенных новорожденных в ранний неонатальный период, и компьютерная программа «Калькулятор расчёта риска развития нарушений гормонального статуса у поздних недоношенных новорожденных» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021680988 от 16.12.2021).

Методология и методы исследования

При выполнении исследования выполнен анализ современных источников литературы, освещающих различные аспекты эпидемиологии поздних преждевременных родов, особенностей раннего адаптационного периода и последующего развития детей, рожденных на 34-36 неделе гестации. Используются общенаучные методы: эксперимент, метод сравнения, проспективное наблюдение 105 поздних недоношенных новорожденных. Данные обработаны статистическими методами с использованием программы StatTech v. 2.6.5. Все стадии исследования одобрены этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 5 от 31.10.2019 г.). Родители пациентов давали информированное согласие на участие ребёнка в исследовании.

Основные положения, выносимые на защиту

В Воронежской области две трети недоношенных младенцев – поздние недоношенные, из них до 2% детей рождены в тяжелой асфиксии, в респираторной терапии нуждался каждый десятый ребенок, заместительная

терапия сурфактантом необходима 0,9%-1,5% детей, перевод на второй этап выхаживания необходим 3/4 поздних недоношенных новорожденных;

Установлена связь перенесенной асфиксии при рождении и тиреостата у поздних недоношенных в ранний неонатальный период, выражающаяся в снижении уровня Т3, Т4 свободного пуповинной крови и Т4 свободного на 4 сутки жизни у новорожденных, нуждающихся в первичной реанимационной помощи в родильном зале, а также прямыми связями между оценкой по Апгар и уровнем Т3, Т4 свободного пуповинной крови, ТТГ и Т4 свободного на 4 сутки. Менее значимо влияние асфиксии на концентрацию кортизола;

Тиреостат поздних недоношенных в ранний неонатальный период характеризуется сниженной концентрацией Т3 и более высоким уровнем ТТГ, Т4 общего пуповинной крови по сравнению с доношенными новорожденными с последующим истощением тиреоидной оси на 4 сутки жизни;

При снижении гормонов щитовидной железы и кортизола в пуповинной крови возрастает потребность поздних недоношенных новорожденных в интенсивной терапии в ранний неонатальный период. Гипофункция щитовидной железы на 4 сутки жизни связана с низким темпом физического развития на первом году жизни у детей, рожденных на 34-36 неделе гестации.

Личный вклад автора

Участие автора в получении результатов диссертационного исследования, осуществлялось на каждом этапе. Автором был выполнен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по рассматриваемой проблеме, составлены дизайн и программа исследования, проведен сбор и анализ анамнестических, клинических, лабораторно-инструментальных данных, данных регистра кабинета катамнеза детей, родившихся недоношенными, выполнено 100% диссертационного исследования на преаналитическом этапе, интерпретация и изложение полученных данных, статистический анализ данных, публикация результатов исследования, в том числе, в соавторстве с научным руководителем, написание текста диссертации. Все дети, включенные в исследование, осмотрены

автором, им проведена оценка физического и нервно-психического развития. Лабораторные исследования были проведены сертифицированными специалистами с включенным участием автора.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.21. Педиатрия. Результаты работы соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 1,7 паспорта научной специальности Педиатрия (медицинские науки).

Внедрение результатов в практическую деятельность

Результаты работы используются в практической деятельности лечебных учреждений и внедрены в клиническую практику БУЗ ВО ВГКБСМП №10, родильный дом; БУЗ ВО ВОДКБ №1; БУЗ ВО ВРД №2. В работе лечебных учреждений используется «Калькулятор расчёта риска развития нарушений гормонального статуса у поздних недоношенных новорожденных» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ RU №2021680988 от 16.12.2021). На основании результатов исследования создана база данных «Параметры ранней адаптации поздних недоношенных новорожденных» (свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021620555 от 24.03.2021).

Результаты исследования вошли в учебную программу и используются в учебном процессе кафедры госпитальной педиатрии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко.

Степень достоверности результатов

Теория исследования базируется на анализе данных о влиянии недоношенности на организм новорожденного ребенка, в том числе на регуляторные системы – нервную и эндокринную. Практическое состояние проблемы направлено на уточнение данных о гормональном статусе поздних недоношенных в ранний неонатальный период и его влиянии на постнатальную адаптацию и последующее развитие.

Основные результаты работы обеспечены обширностью выборки и первичного материала, тщательностью его количественного и качественного анализа, системностью исследовательских процедур и согласованностью разработанного дизайна поставленной цели и задачам исследования, использованием известных в клинической практике и новых современных высокочувствительных лабораторных методов, применением современных методов статистической обработки данных.

Апробация результатов

Апробация результатов состоялась на межкафедральном заседании кафедр госпитальной педиатрии, неонатологии и педиатрии, пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии, факультетской и паллиативной педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Результаты исследования были представлены на научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Студеникинские чтения-2019» (Москва, 2019) доклад был отмечен дипломом I степени; XVII Региональной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Инновационные технологии диагностики и профилактики заболеваний, стандарты лечения, медицинское оборудование и материалы на службе здоровья нации» (направление «Медицина и технологии здоровьесбережения», Воронеж 2019); научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Студеникинские чтения-2020» (Москва, 2020); международной дистанционной конференции «Иностранные языки в здравоохранении: современные тенденции и перспективы» (Воронеж, 2020); научно-практической конференции «Современные медицинские исследования на языке мировой науки» (Воронеж, 2021); I Всероссийский форум с международным участием «Современные аспекты педиатрии» в рамках XVIII международной Бурденковской конференции (Воронеж, 2022); I межвузовская конференция «Охрана репродуктивного здоровья детей и подростков» с международным участием (Воронеж, 2022); гибридная конференция «International Conference on Midwifery and Neonatal Care» (Париж, 2022); конкурс «Педиатрия и неонатология XXI века: взгляд молодых – 2022» в рамках X Общероссийской

конференции «Flores vitae. Поликлиническая педиатрия (Москва, 2022), доклад занял III место.

Публикация результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 11 работ, в том числе 3 статьи в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 1 из которых входит в международную базу цитирования данных SCOPUS. Получен сертификат о государственной регистрации базы данных «Параметры ранней адаптации поздних недоношенных новорожденных» (свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021620555 от 24.03.2021), свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Калькулятор расчёта риска развития нарушений гормонального статуса у поздних недоношенных новорожденных» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ RU №2021680988 от 16.12.2021).

Структура и объем диссертации

Работа состоит из введения, глав «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты собственных наблюдений», заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений. Диссертация изложена на 125 листах компьютерного текста, иллюстрирована 31 таблицей и 25 рисунками. Библиографический указатель включает 151 источник, из которых 32 отечественных и 119 иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Поздняя недоношенность — современный взгляд на проблему

Преждевременные роды – всемирная эпидемия с глобальной заболеваемостью 15 миллионов человек в год [33,37,115]. Преждевременными называются роды, произошедшие до 37 законченных недель гестации, и не зависимо от веса при рождении и морфологических признаков ребенок считается недоношенным. Недоношенные младенцы подвержены большому числу рисков неонатальных осложнений, а успех выхаживания напрямую зависит от гестационного возраста и веса при рождении [6,33,37,120].

В докладе «Рожденные слишком рано – доклад о глобальных действиях в отношении преждевременных родов» Всемирная Организация Здравоохранения сообщает, что ежегодно каждая десятая беременность заканчивается раньше срока, и недоношенность является основной причиной смерти у детей в раннем неонатальном периоде и второй после пневмонии у детей до пяти лет [37]. Согласно классификации, предложенной Национальным институтом детского здоровья и развития человека (National institute of child health and human development) и ВОЗ («Preterm birth», World Health Organization), преждевременные роды ранжируются следующим образом: 22-27 недель – крайне преждевременные, 28-31 недель – очень преждевременные, 32-34 недели – умеренно преждевременные, 34-36 недель – поздние преждевременные [55]. Среди одноплодных беременностей, закончившихся рождением живого новорожденного, частота поздних преждевременных родов колеблется от 3,0% до 6,0% и составляет от 65% до 75% в структуре преждевременных родов [33,85,120,150]. Наиболее часто преждевременные роды встречаются в странах юго-восточной Африки, а самый низкий показатель зарегистрирован в Беларуси. В Российской Федерации доля недоношенных среди живорожденных младенцев составляет 4%-6%, и этот показатель не меняется на протяжении последних нескольких лет.

В ходе выполнения работы был проведен анализ данных регистра кабинета катамнеза детей, родившихся недоношенными, консультативно-диагностического центра Воронежской областной детской клинической больницы №1. В Воронежской области за последние три года отмечается тенденция к увеличению беременностей, закончившихся на 34-36 недели гестации: доля поздних недоношенных новорожденных колебалась от 69,8% в 2019 году до 71,3% в 2021 году в структуре детей, рожденных преждевременно.

Несмотря на значимые успехи в области охраны материнства и детства, каждый год наблюдается неуклонный рост преждевременных родов, что связано с рядом причин, главные из которых – увеличение доли гериатрических беременностей, рост соматической патологии среди фертильных женщин, использование высокотехнологичных репродуктивных технологий [33,37,94,119,137]. Изменения акушерской тактики позволили пролонгировать часть беременностей до срока, когда минимизированы риски для новорожденного, связанные с недоношенностью (34 недели гестации и более), что привело к увеличению в популяции преждевременных родов при снижении числа антенатально погибших плодов, а также изменили структуру преждевременных родов: возросла доля детей, рожденных на 34-36 неделе гестации – поздних недоношенных [18,22,55,135]. Также известно, что одноплодные беременности, наступившие в результате использования высокотехнологичных репродуктивных технологий, имеют повышенный риск завершиться преждевременно (ОР 2,13; 95% ДИ:1,26-3,61) [30,61].

Среди соматической патологии наибольший вклад в увеличении частоты беременностей, закончившихся раньше срока, вносит ожирение и чем выше ИМТ женщины, тем выше риск преждевременных родов, особенно экстремально преждевременных (ИМТ 30-35: ОР 1,58 95% ДИ:1,39-1,79; ИМТ 35-40: ОР 2,01; 95% ДИ: 1,66-2,45; ИМТ > 40 ОР 2,99 95% ДИ:2,28 – 3,92) [94,128]. Около четверти родов на 34-36 неделе гестации – роды по медицинским показаниям, основные из них – преэклампсия, преждевременная отслойка плаценты, задержка внутриутробного развития плода. Считается, что только 10% родов в данном

сроке могут быть предотвращены и беременность возможно пролонгировать до доношенного срока, остальные являются «неизбежными» [1,85,91,119,130]. В отчете, опубликованном Martin J.A. et al в 2021 году, сообщается об увеличении частоты преждевременных родов в США с 2015 по 2019 года с 9,63% до 10,23%, происходящем в основном за счет поздних преждевременных родов, при относительно стабильной частоте рождения детей с гестационным возрастом менее 34 недель [44].

Поздние недоношенные дети создают значительное бремя для системы здравоохранения из-за повышенного риска заболеваемости и смертности в сравнении с детьми, рожденными в срок, который сохраняется и после периода новорожденности, что приводит к необходимости постоянного мониторинга состояния здоровья и развития детей, рожденных на 34-36 неделе гестации на протяжении всего детства [33,50,100,102].

1.2. Особенности постнатальной адаптации и последующего развития детей, рожденных на 34-36 неделе гестации

Поздние недоношенные младенцы, родившись на 6 недель раньше срока, пропускают критический период развития специфичный для третьего триместра. Потеря этого периода для поздних недоношенных становится морфологической основой и предрасполагающим фактором развития ряда патологических процессов [85,150].

1.2.1. Респираторная адаптация

На сегодняшний день накоплен достаточно большой объем публикаций, сообщающих о повышенной респираторной заболеваемости в группе поздних недоношенных новорожденных [18,85,90,107,150]. Патофизиологическая основа данного явления – незавершенность морфогенеза легочной ткани [66,123,141]. Легкие на данном сроке гестации находятся в саккулярной фазе развития. Они уже имеют все структурные элементы необходимые для газообмена, но окончательная дифференцировка клеток в эпителии воздухоподводящих и респираторных путей, а также в проксимальной и дистальной мезенхиме не закончена, идет активное

образование эластических волокон – каркаса легких, а в легочной сосудистой сети только начинает формироваться мышечная стенка [66,102,107].

Легкие поздних недоношенных новорожденных имеют меньшую площадь поверхности газообмена, а также сниженную способность к выработке сурфактанта и поглощению легочной жидкости после рождения [114,83,122,129]. В исследованиях последних лет установлено, что антенатальная профилактика стероидами приводит к снижению респираторной заболеваемости в группе поздних недоношенных новорожденных, что послужило основанием рекомендовать однократный курс профилактики стероидами у женщин с риском поздних преждевременных родов, однако профилактика РДСН у женщин с начавшейся родовой деятельностью неэффективна и связана с повышением риска развития гипогликемии у новорождённого [81].

С уменьшением гестационного возраста увеличивается частота развития симптомов респираторного дистресса, транзиторного тахипноэ новорожденного, пневмонии, апноэ и пневмоторакса, что приводит к увеличению необходимости в респираторной поддержке, включая оксигенотерапию, неинвазивную и инвазивную вентиляцию легких, а также заместительную терапию сурфактантом [33,52,54,81,127,136]. Большинство экспертов отмечает, что начальная клиническая картина респираторного дистресса у поздних недоношенных может быть легкой, но при этом иметь непредсказуемое течение [24,75,104].

Hibbard J.U. et al. сообщили о результатах исследования, включившего 19 клиник США — общая респираторная заболеваемость в группе поздних недоношенных составила 9%, в частности распространённость легочной гипертензии у недоношенных с гестационным возрастом 34-36 недель составила 0,38% против 0,08% у доношенных младенцев [127].

Поздние недоношенные новорожденные в 2-2,5 раза чаще, по сравнению с доношенными младенцами, имеют эпизоды апноэ [80,89]. Частота апноэ в группе поздних недоношенных составляет от 4-7% против 1-2% в группе доношенных младенцев [15,21,54,80,127]. Основой нарушения ритма дыхания, включая тахипноэ, является с одной стороны, незрелость респираторной системы, а с другой

– центральной нервной системы, у поздних недоношенных новорожденных прерывается фаза внутриутробной кардиореспираторной синхронизации [15,21,80,89].

1.2.2. Метаболическая и гормональная адаптация

В целом, для всех новорожденных в первые часы жизни характерны нарушения терморегуляции: около 10% поздних недоношенных имеют нестабильность температуры тела, сохраняющуюся в течение первых суток жизни [33,53,149]. Поздние недоношенные, по сравнению с доношенными новорожденными, имеют меньшее количество бурой жировой ткани, а также более низкий уровень регуляторных гормонов, что объясняет их ограниченную способность к выработке тепла, а меньшее содержание белой жировой ткани и более высокое отношение площади поверхности тела к массе приводят к повышенным потерям тепла [61,145,131]. Гипотермия – один из факторов, способствующих развитию гипогликемии, наиболее тяжелым осложнением которой являются внутрижелудочковые кровоизлияния [20,131].

Поздние недоношенные, по сравнению с доношенными новорожденными, имеют меньшие запасы гликогена в печени и сниженную ферментативную активность гепатоцитов [85,124]. Дизрегуляция эндокринной системы, недостаточный глюконеогенез и кетогенез в печени, с одной стороны, и ограниченные резервы печеночного липолиза жировой ткани, гликогенолиза – с другой, объясняют высокую частоту гипогликемии у данной группы детей [42,100,150]. Незрелость ферментативного аппарата печени, прежде всего, сниженная концентрация уридиндифосфат-глюкорозилтрансферазы обуславливает более длительную и клинически значимую гипербилирубинемия у поздних недоношенных новорожденных [40,78,146].

Центральную роль в ранней гормональной адаптации новорожденных занимают гипотомало-тиреоидная и гипоталамо-надпочечниковые оси, являясь одним из основных регулирующих звеньев синтеза сурфактанта и кардиореспираторной адаптации новорожденного, а также активации систем терморегуляции в ответ на «холодовой стресс» [64,114,132]. Влияя на темп

утилизации кислорода, глюкозы и активность окислительных процессов в тканях, гормоны щитовидной железы определяют скорость обменных процессов; индуцируя экспрессию генов и образование РНК, в том числе соматотропного гормона, регулируют процессы роста, также трийодтиронин ограничивает клеточный рост, являясь блокатором роста эмбриональных кардиомицитов [14,103]. Гормоны щитовидной железы необходимы для развития плода, в частности, эмбрионального нейрогенеза. Достаточный уровень гормонов щитовидной железы способствует пролиферации и миграции нейробластов, формированию аксонов и дендритов нейрона, тем самым обеспечивает синаптогенез [43,113].

Выработка гормонов щитовидной железой плода остается низкой в начале гестации и повышается до значительного уровня во втором триместре. Эта задержка в секреции тиреоидных гормонов плодом связана со временем необходимым для внутриутробного созревания щитовидной железы и гипоталамо-тиреоидной оси в целом. Примерно на восьмой неделе беременности гипоталамус плода начинает выделять тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ), который стимулирует гипофиз плода секретировать тиреотропный гормон (ТТГ), [5,14,108]. Несмотря на высокую концентрацию ТРГ, концентрация ТТГ плода остается низкой до 18-20 недель беременности, после чего постепенно увеличивается до пика 6-8 мЕ/мл к сроку доношенной беременности [76]. В ответ на повышение концентрации ТТГ возрастает концентрация тироксина (Т4). Уровень циркулирующего трийодтиронина (Т3), активного гормона щитовидной железы, получаемого в результате дейодирования Т4 в тканях-мишенях, остается низким до 30-й недели беременности [108]. Возросший уровень тироксина оказывает минимальное ингибирование секреции ТТГ внутриутробно из-за незрелости реакции отрицательной обратной связи в гипофизе плода. Фактически, ось гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа становится полностью функциональной примерно через 1-2 месяца после рождения [84].

Гормоны щитовидной железы тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3) важны для роста и развития плода, однако фетальная щитовидная железа не

вырабатывает достаточного количества тиреоидных гормонов до второго триместра. Уровень тироксина (Т4) плода в течение первого триместра отражает уровень материнских гормонов. Эта зависимость уменьшается по мере увеличения выработки гормонов фетальной щитовидной железой и созревания оси гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа у плода. Эутиреоидное состояние беременной женщины важно не только для внутриутробной жизни плода, но и для постнатального развития ребенка. Многие исследования показали, что сниженный уровень тироксина (Т4) у беременной связан более низким уровнем IQ и задержкой экспрессивной речи у ребенка, по сравнению с детьми, рожденными от матерей с нормальной концентрацией тироксина (Т4). Таким образом, плод на ранних сроках гестации зависит от материнского тиреостата, как основного источника гормонов щитовидной железы. [93,95,143,148].

В ответ на зависимость плода от гормонов щитовидной железы матери во время беременности концентрация тироксина (Т4) у женщин увеличивается на 20-50% и сопровождается увеличением доступности тироксин-связывающего глобулина (ТБГ), требуя адекватного потребления йода беременной женщиной. Так как первостепенное значение для роста щитовидной железы плода имеет нормальный запас йода в организме женщины – плод полностью зависит от матери в качестве источника йода, необходимого для синтеза гормонов щитовидной железы [76,143]. Дефицит йода во время беременности может привести к тяжелому гипотиреозу и кретинизму [5,95].

Недоношенность связана с целым рядом осложнений, таких как респираторный дистресс-синдром и некротизирующий энтероколит, которые обусловлены структурной и функциональной незрелостью тканей недоношенного младенца. При нормальной беременности предродовое увеличение циркулирующих глюкокортикоидов и тиреоидных гормонов потенцирует созревание фетальных тканей и подготовку к внеутробной жизни. Начиная со второй половины беременности, гормоны щитовидной железы плода человека характеризуются высокими циркулирующими уровнями Т4 и рТ3 (реверсивный трийодтиронин) и низкой концентрацией Т3 по сравнению со значениями в

раннем послеродовом периоде [60]. Непосредственно перед родами у доношенного плода происходят изменения в метаболизме тиреоидных гормонов, способствующие повышению выработки и снижению клиренса трийодтиронина, наблюдается предродовой всплеск Т3 [59,60]. В экспериментальных исследованиях получены аналогичные профили концентрации циркулирующих гормонов щитовидной железы у плодов других видов млекопитающих и у эмбриона цыпленка [56,59,137].

У новорожденных уровень тиреоидных гормонов в первые сутки жизни подвержен изменениям, пик концентрации ТТГ отмечается в первые 30 минут после рождения с последующим быстрым снижением в течение суток [5,111]. Изменения концентрации ТТГ объяснимы действием на организм новорожденного родового и «холодового» стресса [64,133]. Переход из внутриутробной во внеутробную среду активирует гипоталамус новорожденного секретировать тиреотропин-рилизинг-гормон, стимулирующий гипофиз выделять тиреотропный гормон, что приводит к послеродовому всплеску ТТГ. Концентрация ТТГ у доношенных новорожденных повышается до пика 60-80 мЕ/мл через 30 минут после рождения, а затем снижается до нормального уровня в течение 3-5 суток [64,111]. Всплеск ТТГ стимулирует щитовидную железу новорожденного к выработке тироксина (Т4), концентрация которого достигает максимума через 48 часов после рождения с максимальным уровнем Т4 общего до 209 нмоль/л (16 мг/дл) и Т4 свободного до 90 пмоль/л (7 нг/дл). [64]. В отличие от уровня ТТГ, который нормализуется в течение нескольких дней, нормализация уровня тироксина может потребовать нескольких недель [64]. Также у новорожденного возрастает выработка трийодтиронина, уровень которого увеличивается в четыре раза в течение первых нескольких часов после рождения.

Вышеописанные изменения концентрации гормонов характерны для доношенных младенцев, но насколько они справедливы для поздних недоношенных новорожденных? На сегодняшний день литературные источники не содержат однозначных данных о динамике концентрации тиреоидных гормонов у новорожденных с гестационным возрастом 34-36 недель в ранний неонатальный

период. Известно, что гипоталамо-тиреоидная ось продолжает формироваться вплоть до срока доношенной беременности, и потеря поздними недоношенными новорожденными последних недель гестации может сказаться на функциональной активности всех гормональных осей.

В 2017 году Aktas O.N. et al. опубликовали данные исследования, включившего 7616 здоровых новорожденных со сроком гестации 34-42 недели. Авторы отмечают связь уровня тироксина и гестационного возраста (Т4 возрастает с увеличением гестационного возраста, связь концентрации ТТГ и гестационного возраста не была обнаружена) [142]. Авторы других исследований также сообщают о положительной корреляционной связи гестационного возраста и уровня тироксина, но в отличие от результатов, полученных в исследовании Aktas O.N. описывают отрицательную корреляционную связь ТТГ и гестационного возраста [92,96]. Неоднозначность результатов можно объяснить различным объемом выборок ($n = 298$ в работе Herbstman et al., 2008 год [96], $n = 3339$ в исследовании Korevaar et al., 2016 год [92], $n = 7616$ в работе Aktas O.N. et al. [142]).

Низкий уровень тироксина и трийодтиронина в сыворотке недоношенных детей отчасти может быть объяснен незрелостью их тканей, и как следствие, сниженной ферментативной активностью дейодиназ D1 и D2, участвующих в превращении тироксина в трийодтиронин. Другой причиной низкой концентрации гормонов щитовидной железы у младенцев, рожденных преждевременно, может быть отсутствие адекватных обратных связей между звеньями оси гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа, что приводит к ослабленному (или отсутствующему) увеличению тироксина в ответ на возросший уровень ТТГ после рождения [5,14,137]. Известно, что формирование отрицательных связей в тиреоидной оси происходит в течение 4-6 недель после рождения [5,69,73]

У поздних недоношенных новорожденных к моменту родов не завершено становление оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники. Надпочечники развиваются примерно на 6-8 неделе беременности и имеют двойное эмбриологическое происхождение, кора возникает из целомической мезодермы уrogenитального

гребня, а мозговое вещество – из ткани нервного гребня соседнего симпатического ганглия на уровне чревного сплетения. Кортикотрофы гипофиза проявляются и начинают функционировать еще в первом триместре [2,5,7,29]. В течение 5-й недели внутриутробного развития мезотелиальные клетки размножаются и образуют эмбриональную или примитивную кору надпочечников, на 6-й неделе вторая волна мезотелиальных клеток окружает примитивное корковое вещество надпочечников и позже образует взрослую или дефинитивную кору [29]. На 8 неделе гестации кортикальная масса отделяется от остальной мезотелиальной ткани и окружается соединительной тканью. Хромаффиновые клетки нервного гребня мигрируют в кору надпочечников на 7 неделе внутриутробного развития, постепенно проникая в медиальную часть кортикальной ткани, и занимают центральное положение. Полная инкапсуляция мозгового вещества не происходит до поздних сроков гестации. Клубочковая и фасцикулярная зона сформированы к моменту родов, но сетчатая зона окончательно формируется постнатально, дифференцировка коры надпочечников на три зоны завершается к трехлетнему возрасту [4]. В середине беременности размеры надпочечников плода непропорционально велики и превышают размер почек, на 34 неделе гестации надпочечники на 80% представлены фетальной зоной, которая подвергается инволюции и уменьшается в 10-25 раз к сроку доношенной беременности [5,125]. В недавнем исследовании установлено, что увеличение общего объема надпочечников, определяемого с помощью УЗИ плода, и отношения фетальной зоны коры надпочечников к общему объему железы характерно для плодов малых для гестационного возраста и может рассматриваться как независимый предиктор неблагоприятного течения внутриутробного периода, а также связано с повышенным риском преждевременных родов [68].

Рост надпочечников и выработка кортизола обеспечиваются адренокортикотропным гормоном, который секретируют кортикотрофы гипофиза в ответ на гипоталамический кортикотропин-рилизинг гормон (КРГ). Фетальный АКТГ определяется уже на 9-й неделе внутриутробного развития, его уровень

растает до 20-й недели и значительно не меняется до 34-й недели, далее снижается к моменту родов [110,132]. Для оси гипоталамус-гипофиз надпочечники плода характерно существование отрицательных обратных связей: кортизол регулирует собственную секрецию путем подавления синтеза рилизинг-гормонов в гипоталамусе и тропных гормонов в гипофизе [2,4]. Поскольку АКТГ необходим для роста надпочечников, постоянно низкие уровни АКТГ могут привести к атрофии надпочечников и вторичной надпочечниковой недостаточности, которая у новорожденных чаще всего возникает в результате пренатального или послеродового лечения глюкокортикоидами, но также может развиваться в условиях врожденного гипопитуитаризма.

Скорость продукции кортизола у поздних недоношенных новорожденных в 2-4 раза ниже по сравнению с доношенными детьми [5,14,73,144]. В крови недоношенных детей отмечается повышенное содержание предшественников кортизола, что подтверждает восприимчивость надпочечников преждевременно рожденных младенцев на стимуляцию АКТГ и другими факторами, но их ферментная система еще не готова обеспечить полный цикл синтеза кортизола в необходимом объеме. На доношенных сроках гестации плод секретирует около 200 мг в сутки стероидных гормонов, что приблизительно в 5 раз выше, чем скорость стероидогенеза у взрослого в состоянии покоя [31,41]. Секреция кортизола у доношенного плода подчинена циркадным ритмам, которые контролируются фетальными пейсмейкерами.

В исследовании, проведенном на плодах млекопитающих, продемонстрировано влияние кортизола на функциональную активность тиреоидной оси. Кортизол, являясь важным физиологическим активатором синтеза йодтирониновых дейодиназ тканей плода и плаценты на поздних сроках гестации, значительно увеличивает концентрацию циркулирующего трийодтиронина перед родами [59].

1.2.3. Становление энтерального вскармливания у поздних недоношенных новорожденных

Проблемы с вскармливанием увеличиваются с уменьшением гестационного возраста, 32% поздних недоношенных против 7% доношенных новорожденных имеют трудности с энтеральным кормлением во время пребывания в родильном доме [52,112]. Нарушение энтерального кормления является наиболее распространённой причиной задержки выписки из родильного дома поздних недоношенных новорожденных. Трудности со вскармливанием у поздних недоношенных возникают в связи с физиологической незрелостью — сниженной эффективностью сосания, нарушенными циклами сна и бодрствования, а также координации дыхания и глотания [52,99,116]. Все это приводит к необходимости использования дополнительных способов нутритивной поддержки и увеличению времени до становления полного энтерального кормления (медиана времени до полного энтерального кормления составляет 12 дней на 34 неделе гестации, 3 дня в 35 недель и 2 дня в 36 недель) [58,99,116]. Более высокая частота раздельного пребывания поздних недоношенных и их матерей, связанная, с одной стороны, с необходимостью динамического наблюдения и оказания помощи младенцам, а с другой — более высокой частотой сочетанной патологии у преждевременно родивших женщин, приводит к трудностям в становлении лактации [79,99,139]. Гипогалактия и, как следствие, недостаточное количество питательного субстрата, получаемого поздним недоношенным находящимся на исключительно грудном вскармливании, является основной причиной повторных госпитализации в первые 7-10 дней после выписки из родовспомогательных учреждений [46,65,85]. Проблемы со вскармливанием, в свою очередь, увеличивают риск перехода ряда транзиторных состояний новорождённого в патологические (убыль массы тела, гипербилирубинемия и т.д.) [49,101,121,139]. Длительное грудное вскармливание является важнейшим звеном в профилактике неинфекционных заболеваний [3,8,63]. По данным коллектива авторов Е.А. Приходько, И.А. Беляевой, А.Ю. Круглякова, опубликованным в 2022 году, только 40,6% поздних недоношенных

новорожденных при выписке из стационара получают исключительно грудное вскармливание [28].

1.3. Особенности последующего развития поздних недоношенных новорожденных

Растущее в последние годы число недоношенных детей, рожденных на 34-36 неделе гестации, диктует необходимость комплексной оценки состояния их здоровья на различных этапах развития. Осложненное течение постнатальной адаптации определяет особенности течения раннего детства у поздних недоношенных новорожденных.

Нормальное физическое развитие ребенка является фундаментом для формирования устойчивого состояния здоровья на протяжении всей жизни. На сегодняшний день является аксиомой утверждение, что скорость постнатального роста в раннем неонатальном периоде определяет состояние здоровья недоношенного ребенка в последующие этапы жизни [70]. Недостаточный темп роста в раннем постнатальном периоде у недоношенных новорожденных ассоциирован с повышенным риском неблагоприятных неврологических исходов [70]. Один из механизмов, позволяющий снизить риск развития отдаленных неврологических нарушений – «агрессивная» нутритивная поддержка, которая дает возможность обеспечить недоношенному ребенку догоняющий рост («catch-up growth»), темп роста сопоставимый с внутриутробным ростом плода [62,151]. Обратной стороной быстрого увеличения массы тела в младенчестве является повышенный риск развития метаболического синдрома, ожирения, сахарного диабета в зрелом возрасте [62,88,115].

В 2014 году Олхэгер с коллегами исследовал композиционный состав тела поздних недоношенных новорожденных на 4 сутки жизни и по достижении постконцептуального возраста (ПКВ) доношенной беременности. Суммарное количество жировой ткани у поздних недоношенных по достижении ПКВ доношенной беременности было значимо выше, чем в группе доношенных младенцев [17]. Также у недоношенных детей зарегистрировано снижение темпа

роста с момента рождения и по достижении ПКВ доношенной беременности [17]. По данным Олхэгер, для поздних недоношенных новорожденных по сравнению с детьми, рожденными в срок, в постконцептуальном характерны более низкие значения индекса безжировой массы тела и высокие индекса жировой массы. Индекс безжировой массы тела – частное от деления абсолютного значения безжировой массы тела на возведенную в квадрат длину тела [17]. Еще в 2004 году Bigaard J. установил, что снижение индекса безжировой ткани является независимым предиктором повышенного риска смерти в молодом возрасте [45].

Результаты исследования, опубликованные в 2015 году Sipola-Leppänen M. et al., демонстрируют, что молодые взрослые с поздней недоношенностью в анамнезе имеют в 2,5 раза более высокий риск развития метаболического синдрома, ожирения, артериальной гипертензии и нарушений липидного обмена [38,51]. Напротив, при анализе Хельсинской когорты, включившей 20345 человека, рожденных в период с 1924 по 1944 год, не было выявлено связи поздней недоношенности и повышенного риска развития ишемической болезни сердца, но в подгруппе людей, рожденных в период 1934 по 1944 год, определялась связь гестационного возраста менее 35 недель и повышенного риска сахарного диабета 2 типа [36,51,82].

По нашим данным, недоношенные дети, рожденные на поздних сроках гестации, в трехлетнем возрасте имеют дисгармоничное физическое развитие, у них отмечается тенденция к снижению длины тела и увеличению массы тела, а интегральный показатель физического развития — ИМТ отклоняется в сторону избыточной массы тела [19,27]. Напротив, по данным Д.А. Яхиева-Онихимовская, опубликованным в 2017 году, поздние недоношенные дети в 4-7 летнем возрасте имеют диспропорциональное физическое развитие с нормальной длиной и сниженной массой тела [26,32]. Наличие таких противоречивых данных, с одной стороны может быть объяснено возрастом, в котором проводилось обследование детей и размерами выборок, а с другой стороны указывает на недостаточную разработанность проблемы.

В исследовании, проведенном нами ранее, показано, что более трети детей, рожденных на 34-36 недели гестации, имели 2 и более эпизода респираторных инфекций на первом году жизни, а пятая часть из них получила 2 антибактериальных препарата по поводу осложненного течения респираторных инфекций [19,27].

По сравнению с детьми, рожденными в срок, у поздних недоношенных в 2,8 раза чаще встречается гипермобильность крупных суставов (коленных, локтевых), а начало самостоятельной ходьбы отсрочено [72].

Заслуживает внимания и становление почечной функции у поздних недоношенных новорожденных. Третий триместр является критическим периодом для нефрогенеза. Известно, что дети, рожденные раньше срока, имеют сниженное количество нефронов, по сравнению с доношенным младенцами, а образующиеся в течение первых 40 дней постнатальной жизни нефроны, структурно и функционально несовершенны относительно нефронов, сформированных внутриутробно [126,130]. В результате крупного эпидемиологического исследования, проведенного в Швеции и включившего более 4 миллионов человек с недоношенностью в анамнезе, установлено, что рождение на 34-36 неделе гестации, по сравнению с родами в срок, повышает риск развития хронической болезни почек от рождения до среднего возраста в 2 раза (ОР 1,84; $p > 0,001$) [117].

На сегодняшний день нет сомнений в мультисистемном и долгосрочном влиянии укорочения срока беременности на организм ребенка, но имеющиеся научные данные являются недостаточными для обоснования создания специальных программ наблюдения и абилитации поздних недоношенных новорожденных.

1.4. Нейрокогнитивное развитие поздних недоношенных новорожденных

Последние 6 недель внутриутробного развития современные исследователи называют «золотыми» [12]. На сегодняшний день нет сомнений в том, что третий триместр беременности не просто период роста и увеличения веса плода, а подготовка всех функциональных систем к успешной внеутробной жизни [13,20].

Особенно активно идет нейрогенез – происходит становление цитоархитектонических полей и подполей коры головного мозга, синаптогенез, миелинизация белого вещества и гиризация коры головного мозга [67,138]. В течение третьего триместра происходит утраивание массы головного мозга, а площадь поверхности мозжечка возрастает в 30 раз [67]. На 34 неделе беременности головной мозг весит только 65% от веса на 40 неделе беременности [48,67]. События нейрогенеза, происходящие во время последних 6 недель гестации, включают формирование извилин и борозд, увеличение синаптической плотности, дендритное ветвление, разрастание аксонов, пролиферацию глиальных клеток и создание нейронных сетей [98,138]. В этот период созревают антиоксидантные системы, защищающие головной мозг от перекисного окисления, происходит совершенствование гематоэнцефалического барьера [39]. Активные преобразования идут не только в веществе головного мозга, изменяется строение стенки сосудов головного мозга [40,62]. Сосуды головного мозга поздних недоношенных новорожденных не содержат коллаген, а также лишены мышечной стенки [40,48]. Эти гистологические особенности объясняют более высокую распространённость внутрижелудочковых кровоизлияний у поздних недоношенных новорожденных. По данным ряда авторов ВЖК 1-2 степени в пять раз более распространены в группе детей, рожденных на 34-36 недели гестации, по сравнению с доношенными младенцами [18,22,23].

В 2018 году опубликованы результаты проспективного когортного исследования Arvo Ylppö Longitudinal Study, включившего 1535 младенцев, рожденных в период с 15 марта 1985 по 14 марта 1986 года. Установлено, что поздняя недоношенность в анамнезе не увеличивает риск неблагоприятных нейркогнетивных исходов во взрослом возрасте, но в сочетании с задержкой внутриутробного развития (масса при рождении $-2SD$) ассоциирована с более низким IQ в молодом возрасте, по сравнению с группой поздних недоношенных с физическим развитием, соответствующим гестационному сроку, и детьми, рожденными в срок [109].

Напротив, в исследовании, проведенном в 2014 году группой ученых под руководством К. Stene-Larsen, была показана связь поздней недоношенности и задержки речевого развития в 18 и 36 месяцев постнатального возраста [53]. Дети, рождённые на 34-36 недели гестации, имели более высокий риск развития коммуникативных нарушений по сравнению с доношенными детьми (18 месяцев ОШ 1,74, 95% ДИ:1,41–2,14; 36 месяцев ОШ 1,37, 95% ДИ:1,09–1,73) [53]. Стоит отметить, что ранние доношенные новорожденные (37-38 недель гестации), по сравнению с группой полностью доношенных детей (гестационный возраст 39–40 недель), также имели повышенный риск нарушений речевого развития (18 месяцев ОШ 1,27, 95% ДИ:1,12–1,44; 36 месяцев ОШ 1,22, 95% ДИ:1,07–1,39) [53]. Схожие выводы получены в результате проспективного исследования, включившего 198 умеренно и поздних недоношенных новорожденных и 183 доношенных ребенка контрольной группы. Наблюдение за детьми длилось в течение двух лет. Умеренно и поздние недоношенные дети, по сравнению с контрольной, группой имели повышенную вероятность задержки когнитивного (ОШ 1,8, 95% ДИ: 1,1-3,0), речевого (ОШ 3,1, 95% ДИ:1,8-5,2) и моторного развития (ОШ 2,4, 95% ДИ: 1,3–4,5), а также более низкие результаты тестов при оценке навыков в социально-эмоциональной сфере [39]. Вероятно, эти отклонения в нейроразвитии являются ранними признаками поведенческих и академических проблем, описанных у детей, рожденных на 34-36 неделе гестации, в более ранних исследованиях [74,134]. По данным, опубликованным Д.А. Яхиева-Онихимовской в 2017 году, дети с поздней недоношенностью в анамнезе формируют «фенотип позднего недоношенного», отличающийся пограничным НПР, сниженным эмоциональным статусом, нарушением мелкой моторики и наличием тиков [26,32].

Другое проспективное когортное исследование, включившее 1288 новорожденных со сроком гестации 34-41 неделя (53 ребенка со сроком гестации 34-36 недель) показало отсутствие значимой разницы между когнитивными способностями и социальными навыками у поздних недоношенных и детей от срочных родов [71]. В ряде исследований изучалась связь синдрома дефицита

внимания с гиперактивностью и поздней недоношенностью [34,35,86,87]. Авторы не наблюдали увеличения риска развития симптомов СДВГ у поздних недоношенных. После поправки на паритет, социально-демографические характеристики, возраст и симптомы депрессии у матери, серьезные психические заболевания во время беременности, поздние преждевременные роды по медицинским показаниям были связаны с гиперактивностью у ребенка (ОШ 3,8, 95% ДИ: 0,5,-7,0) [34,35,86,87].

Разнонаправленные результаты исследований демонстрируют «черные дыры» в понимании постнатального нейроразвития недоношенных детей. Сложность в изучении нейроонтогенеза связана с большим количеством факторов, влияющих на становление функций нервной системы (биологические, социально-демографические и пр.), но очевидна важность последних недель гестации для гармоничного нейроразвития ребенка.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Настоящее исследование выполнено на базе кафедры госпитальной педиатрии (зав. кафедрой — д.м.н., проф. Т.Л. Настаушева) «Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко» (ректор — д.м.н., проф. И.Э. Есауленко), родильного дома БУЗ ВО «Воронежская городская больница скорой медицинской помощи №10» (главный врач больницы — д.м.н., М.В. Иванов, заместитель главного врача по родовспоможению — И.В. Гришкин) и кабинета катамнеза детей, родившихся недоношенными, консультативно-диагностического центра Воронежской областной детской клинической больницы №1 (главный врач — М.Л. Жидков, заместитель главного врача по поликлинической работе — Е.А. Белова).

Все стадии исследования одобрены локальным этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 5 от 31.10.2019 г.). Родители пациентов давали информированное согласие на участие ребёнка в исследовании.

Проведено ретроспективное и проспективное исследование, включившее 2194 ребенка в возрасте от рождения до 1 года. Среди исследуемых у 2174 детей, рожденных на 34-36 неделе, по данным регистра кабинета катамнеза детей, родившихся недоношенными, изучен материнский анамнез, физическое развитие при рождении, оценка по шкале Апгар, потребность в интенсивной терапии и переводах на второй этап стационарного лечения, результаты первого этапа аудиологического скрининга; 125 детей наблюдались проспективно и разделены на 2 группы:

- основная группа исследования: 105 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 34-36 недель;

- группа сравнения, включившая 20 доношенных новорожденных с неосложненным течением раннего неонатального периода;

На первом этапе исследования проведен анализ рождаемости и частоты преждевременных родов в Воронежской области в 2019-2021 гг. по данным, полученным из формы №32 (приказ Росстата об утверждении формы от 31.12.2020 № 876), приложения №1 к приказу департамента здравоохранения Воронежской области №666. Проведен анализ регистра кабинета катamnеза детей, родившихся недоношенными, консультативно-диагностического центра Воронежской областной детской клинической больницы №1 за 2019-2021 гг., изучен акушерско-гинекологический анамнез женщин, родивших на 34-36 неделе гестации, и характеристики раннего неонатального периода 2174 поздних недоношенных новорожденных.

На втором этапе исследования проведено клинико-лабораторное обследование новорожденных основной группы исследования (n=105) и группы сравнения (n=20). У новорожденных основной группы подробно изучены анамнестические данные (материнский анамнез — течение беременности, исходы предыдущих беременностей, акушерско-гинекологический и соматический анамнез), физическое развитие на момент рождения, оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте, потребность в первичной реанимационной помощи, течение раннего неонатального периода, вид вскармливания, потребность в методах интенсивной терапии, биохимические показатели крови в ранний неонатальный период, необходимость в переводе на второй этап выхаживания, диагноз при выписке, уточненный по МКБ-10. Гормональный статус исследован в двух группах сравнения.

Третий этап исследования посвящен катamnестическому наблюдению поздних недоношенных новорожденных основной группы (n=105) в течение первого года жизни. Проведена ежемесячная оценка физического, психического развития, а также изучена заболеваемость поздних недоношенных на первом году

жизни по данным медицинской документации (карт амбулаторного больного ф025/у-04, дистанционных карт наблюдения).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Время проведения исследования: 2019-2022 год.

2.2. Характеристика групп исследования

Таблица 1 – Новорожденные двух групп исследования (половой состав)

	Девочки, абс. (%)	Мальчики, абс. (%)
Основная группа	47 (45%)	58 (55%)
Группа сравнения	9 (45%)	11 (55%)

Таблица 2 – Антропометрические характеристики и распределение по гестационному возрасту новорожденных основной группы исследования

	Срок гестации	M ± SD / Me	95% ДИ / [Q ₁ ;Q ₃]	n
Масса тела (г)	34 недели	2282,17 ± 310,28	2148,00 – 2416,35	23
	35 недель	2420,00 ± 493,20	2264,33 – 2575,67	41
	36 недель	2630,73 ± 399,13	2504,75 – 2756,71	41
Длина тела (см)	34 недели	47,00	[45,0;48,0]	23
	35 недель	48,00	[47,0;49,0]	41
	36 недель	49,00	[47,0;50,0]	41
Окр. головы (см)	34 недели	32,00	[31,0;33,0]	23
	35 недель	33,00	[32,0;34,0]	41
	36 недель	33,00	[32,0;34,0]	41

Таблица 3 – Антропометрические характеристики и распределение по гестационному возрасту новорожденных группы сравнения

	Срок гестации	Me	[Q ₁ ;Q ₃]	n
Масса тела (г)	37 недель	3150	[3150,0;3150,0]	1
	38 недель	3150	[3130,0;3620,0]	5
	39 недель	3545	[3310,0;3625,0]	8
	40 недель	3430	[3250,0;3470,0]	5
	41 неделя	3830	[3830,0;3830,0]	1
Длина тела (см)	37 недель	50,0	[50,0;50,0]	1
	38 недель	53,0	[53,0;53,0]	5
	39 недель	52,0	[51,0;53,0]	8
	40 недель	53,0	[52,0;53,0]	5
	41 неделя	53,0	[53,0;53,0]	1
Окр. головы (см)	37 недель	34,0	[34,0;34,0]	1
	38 недель	35,0	[35,0;36,0]	5
	39 недель	35,5	[35,0;36,0]	8
	40 недель	36,0	[35,0;36,0]	5
	41 неделя	36,0	[36,0;36,0]	1

Критерии включения в 1 группу исследования:

- новорожденные дети со сроком гестации 34-36 недель последовательно рождённые в БУЗ ВО ВБСМП №10 в 2020-2021 гг.;
- наличие в истории развития новорожденного подписанного законными представителями пациента информированного добровольного согласия на обработку данных и их использования в научных целях;

– наличие подписанного законными представителями новорожденного информированного добровольного согласия на участие ребенка в исследовании;

Критерии включения во 2 группу исследования:

– новорожденные дети со сроком гестации 37- 41 неделя, рождённые в БУЗ ВО ВБСМП №10 в 2020-2021 гг.;

– неосложненное течение раннего неонатального периода;

– наличие в истории развития новорожденного подписанного законными представителями пациента информированного добровольного согласия на обработку данных и их использования в научных целях;

– наличие подписанного законными представителями новорожденного информированного добровольного согласия на участие ребенка в исследовании;

Критерии невключения: наличие «больших» ВПР и хромосомной патологии у новорождённого, заболевания щитовидной железы и надпочечников у матери.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Оценка физического развития

Антропометрические измерения проводились по стандартным методикам при рождении, в день выписки из родильного дома и далее на первом году жизни – ежемесячно. Измерялась масса, длина тела, окружности головы, начиная с 6 месяцев, рассчитывался ИМТ. Полученные результаты сопоставлялись с должностными возрасту ребенка. Оценка физического развития после рождения и в первом полугодии жизни проводилась по международным нормам роста INTERGROWHT-21, далее использовались стандарты роста детей грудного и раннего возраста, разработанные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [25].

2.3.2. Катамнестическое наблюдение

Оценка нервно-психического развития на первом году жизни детей с поздней недоношенностью в анамнезе проводилась с учетом скорректированного возраста ребенка по ведущим линиям развития (по методике Э. Л. Фрухт, Н. М. Шелованова, М. О. Кистяковской, С. М. Кривиной).

Анализировалась заболеваемость на первом году жизни по обращаемости, рассчитывался индекс резистентности (ИР) – отношение количества ОРИ к числу месяцев наблюдения [9-11].

2.3.3. Оценка гормонального статуса в ранний неонатальный период

Для оценки ранней гормональной адаптации исследован уровень следующих гормонов в сыворотке крови: ТТГ, Т3, Т4 общий, Т4 свободный, кортизол. Исследования проведены в клинко-диагностической лаборатории БУЗ ВО ВГКБСМП №10 (зав. лабораторией Е.В. Кривошеева).

Забор крови осуществлялся сразу после рождения из вены пуповины и на 4 сутки жизни из подкожных вен в утренние часы перед кормлением ребенка. Забор крови совмещался с плановыми лабораторными исследованиями. Образец крови центрифугировался, полученная сыворотка замораживалась при $t = -20^{\circ}\text{C}$.

Уровень гормонов в сыворотке определялся методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов: ТироидИФА-ТТГ, ТироидИФА-трийодтиронин, ТироидИФА-тироксин, ТироидИФА-свободныйТ4, СтероидИФА-кортизол компании Алкор Био (Россия). Вариант конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа лежит в основе определения концентрации Т4 свободного, Т4 общего, Т3, «сэндвич»-вариант твердофазного иммуноферментного анализа использован для определения уровня ТТГ.

2.3.4. Оценка основных лабораторных показателей, характеризующих течение раннего неонатального периода

Исследование уровня глюкозы проводилось глюкозооксидазным методом на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Clima MC-15 (RAL, Испания) реактивами фирмы «HUMAN» (Германия).

Определение уровня белка проводилось биуретовым методом на биохимическом фотометрическом анализаторе АБхФК-02-«НПП-ТМ» (ЗАО НПП «Техномедика», Россия) реактивами производства НПФ «Абрис+» (Россия).

Концентрация лактата в сыворотке определялась энзиматическим колориметрическим методом на биохимическом фотометрическом анализаторе АБхФК-02-«НПП-ТМ» (ЗАО НПП «Техномедика», Россия) реактивами производства АО «Витал Девелопмент Корпорэйшн» (Россия).

Определение уровня мочевины и креатинина проводилось кинетическим методом на биохимическом фотометрическом анализаторе АБхФК-02-«НПП-ТМ» (ЗАО НПП «Техномедика», Россия) реактивами производства АО «Диакон-ДС» (Россия).

2.4. Методы статистического анализа

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.6.5 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) нижнего и верхнего квартилей [Q₁;Q₃].

Категориальные данные описаны с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча. Сравнение двух групп по количественному

показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий), критерия Геймса-Хауэлла (при неравных дисперсиях). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Различия считали достоверными при уровне $p < 0,005$.

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального), корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей).

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке отсечения определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

3.1. Поздняя недоношенность – состояние проблемы в Воронежской области

Несмотря на снижение рождаемости в 2019-2021 г в г. Воронеже и Воронежской области, доля недоношенных младенцев оставалась постоянной и составила в 2019 году 5,56% (n=1101) от числа живорожденных, в 2020 году – 5,54% (n=1071) и в 2021 году – 5,39% (n=1013) (табл. 4). Приложение №1 к приказу департамента здравоохранения Воронежской области №666 содержит данные об общем числе преждевременных родов в регионе, в том числе, родах, произошедших на 35-36 неделе гестации. Сопоставив число недоношенных с гестационным возрастом 35-36 недель, поступивших для наблюдения в кабинет катамнеза, детей родившихся недоношенными, ВОДКБ№1 в 2019-2021 гг. и число родов, произошедших на данном сроке, указанное в приложении 1, установили, что разница колебалась от 0,5% до 2,8% наблюдений в каждом из анализируемых годов. Это позволило сделать вывод о полноте данных регистра.

Таблица 4 – Сравнение данных, полученных из приложения №1 к приказу департамента здравоохранения Воронежской области №666, и регистра кабинета катамнеза, детей родившихся недоношенными БУЗ ВО ВОДКБ№1

Источник	Показатель	2019 год	2020 год	2021 год
Приложение №1 к приказу департамента здравоохранения Воронежской области №666	Всего живорожденных, абс.	19786	19329	18764
	из них недоношенных, абс, (%)	1101(5,56)	1071(5,54)	1013(5,39)
	из недоношенных умерло в течение 0-6 дней, абс.	19	19	20
	всего родов на 35-36 нед. гестации, абс.	585	546	538
Регистр кабинета катамнеза, детей родившихся недоношенными БУЗ ВО ВОДКБ№1	Поступило для наблюдения в кабинет катамнеза ВОДКБ№1, абс.	1089	1026	984
	Из них поздних недоношенных новорожденных абс, (%)	760 (69,8)	721 (70,3%)	693 (70,4)
	Новорожденных с гестационным возрастом 35-36 недель, абс, (%)	581 (76,5)	542 (75,2)	523 (75,5)

В 2019 году для наблюдения в кабинет катамнеза поступило 760 поздних недоношенных новорожденных (69,8%), в 2020 году – 721 (70,3%), в 2021 году – 693 (70,4%), отмечено увеличение доли поздних недоношенных в структуре преждевременно рожденных детей (табл.4). Распределение по гестационному возрасту в группе поздних недоношенных новорождённых не менялось в течение трех лет и представлено на рисунке 2. Четверть детей рождена на 34 неделе гестации (23,5%-24,8%), треть (32,0%-33,5%) – на 35 неделе, доля детей, рожденных на 36 неделе беременности, колебалась от 42% до 43,6%.

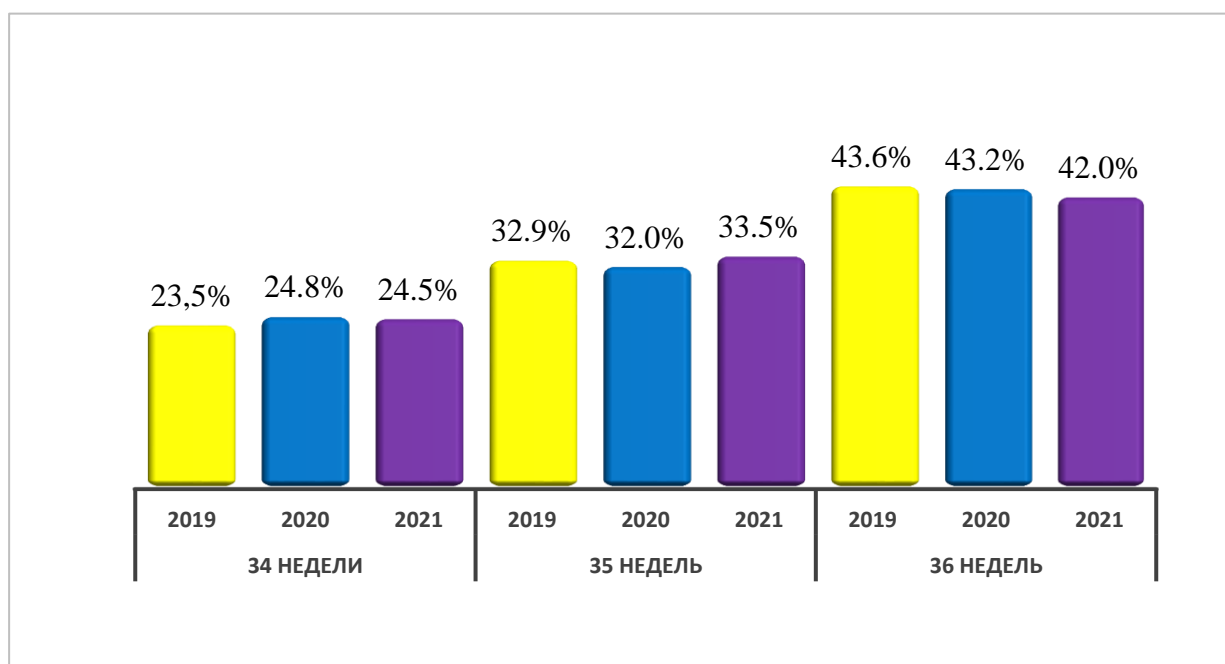


Рисунок 2 – Распределение по гестационному возрасту в группе поздних недоношенных новорожденных

Результаты анализа течения беременности у преждевременно родивших женщин представлены в таблице 5.

Изучение материнского анамнеза детей, рожденных на 34-36 неделе гестации, показало, что большинство поздних преждевременных родов начинались спонтанно (74,3-75,1%), в остальных случаях досрочное родоразрешение необходимо по медицинским показаниям. У каждой третьей женщины беременность протекала на фоне преэклампсии (2019 году – 27,1%, 2020 год – 36,0%, 2021 год – 34,6%). Отмечено снижение доли беременностей,

осложнённых тяжелой преэклампсией, с 8,3% в 2019 году до 2,5% в 2020 году, что, вероятно, связано с изменениями в акушерской тактике. Преждевременная отслойка плаценты стала причиной досрочного родоразрешения у 5,4% женщин в 2019 году, у 4,1% в 2020 году и у 4,7% в 2021 году. В 2021 году отмечается двукратный рост беременностей, протекающих с внутриутробным страданием плода: 12,6% в 2020 году, 27,8% в 2021 году, также отмечено увеличение доли беременностей, осложненных плацентарными нарушениями с 27,2% в 2019 году до 32,3% в 2021 году, по нашему мнению, это явление связано с «разгаром» пандемии НКВИ. Свой вклад в неспособность доносить беременность вносила соматическая патология: заметным становится увеличение распространенности сахарного диабета у беременных женщин с 8,8% в 2019 году до 17,9% в 2021 году, также отмечается рост числа женщин страдающих анемией – в 2019 году каждая пятая беременная (20,4%) страдала анемией, в 2021 году – каждая третья (31,2%). Беременность на фоне избыточного веса протекала у 13,3% женщин в 2019 году, 14,8% в 2020 году и 15,0% в 2021 году. Артериальная гипертензия осложнила каждую десятую беременность (2019 год – 11,8%; 2020 год – 9,8%), в 2021 году отмечается увеличение случаев артериальной гипертензии во время беременности в 1,5 раза (18,3%). Хронические инфекционно-воспалительные заболевания урогенитального тракта сопровождали от 14,9% до 16,8% беременностей. Анализ акушерско-гинекологического анамнеза показал, что каждая третья из женщин, родивших на 34-36 неделе гестации, имела в анамнезе перинатальные потери (выкидыши, мертворождения и прерывания беременности), высокий паритет родов имели от 16,8% до 17,6% женщин. Для наступления беременности от 4,0% до 5,7% женщин нуждались в использовании вспомогательных репродуктивных технологий. Более половины женщин были родоразрешены путем операции кесарева сечения (56,9%-59,9%), отмечается увеличение доли женщин, родивших самостоятельно: в 2019 году – 40,1%, в 2020 году – 41,3%, в 2021 году – 43,1%.

Таблица 5 – Течение беременности у женщин, родивших на 34-36 неделе гестации, проживающих в Воронежской области в 2019-2021 гг. по данным регистра кабинета катамнеза, детей родившихся недоношенными БУЗ ВО ВОДКБ№1

Показатель	2019 год асб., (%)	2020 год асб., (%)	2021 год асб., (%)
Самостоятельно начавшаяся РД	565 (74,3)	542 (75,1)	518 (74,7)
Родоразрешение по медицинским показаниям	195 (25,7)	179 (24,8)	175 (25,3)
Роды через естественные родовые пути	305 (40,1)	298 (41,3)	299 (43,1)
Кесарево сечение	455 (59,9)	423 (58,7)	394 (56,9)
Преэклампсия	206 (27,1)	260 (36,0)	240 (34,6)
Тяжелая преэклампсия	63 (8,3)	18 (2,5)	24 (3,4)
Преждевременная отслойка плаценты	41 (5,4)	30 (4,1)	33 (4,7)
Внутриутробное страдание плода	134 (17,6)	91 (12,6)	193 (27,8)
Сахарный диабет	67 (8,8)	66 (9,1)	124 (17,9)
Ожирение	101 (13,3)	107 (14,8)	104 (15,0)
Анемия	155 (20,4)	178 (24,6)	216 (31,2)
Плацентарные нарушения	207 (27,2)	215 (29,8)	224 (32,3)
Артериальная гипертензия	90 (11,8)	71 (9,8)	127 (18,3)
Инфекция урогенитального тракта	113 (14,9)	121 (16,8)	116 (16,7)
ВРТ	31 (4,0)	41 (5,7)	37 (5,3)
Выкидыши, мертворождения, прерывание беременности в анамнезе	241 (31,7)	247 (34,3)	225 (32,5)
Высокий паритет родов (4 роды и выше)	131 (17,2)	121 (16,8)	122 (17,6)

Далее изучено течение раннего неонатального периода у поздних недоношенных новорожденных Воронежской области. На 34-36 неделе гестации с одинаковой частотой рождались как девочки (47,8%), так и мальчики (52,2%). Антропометрические показатели новорожденных представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Антропометрические показатели при рождении поздних недоношенных, состоящих на учете в кабинете катамнеза детей, родившихся недоношенными в 2019-2021гг.

Показатели	Гестационный возраст	M ± SD	95% ДИ
Масса тела	34 недели	2232,70 ± 395,42	2171,54–2293,86
	35 недель	2450,52 ± 430,51	2394,22–2506,83
	36 недель	2564,37 ± 423,10	2516,37–2612,36
Длина тела	34 недели	46,66 ± 3,07	46,19 – 47,14
	35 недель	47,80 ± 2,84	47,43 – 48,17
	36 недель	48,40 ± 2,85	48,07 – 48,72
Окружность головы	34 недели	31,54 ± 1,58	31,30 – 31,78
	35 недель	32,27 ± 1,96	32,02 – 32,53
	36 недель	32,47 ± 1,56	32,29 – 32,65

Проведена оценка соответствия антропометрических показателей при рождении гестационному возрасту с использованием международных норм роста INTERGROWTH-21, результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Оценка физического развития при рождении поздних недоношенных новорожденных, состоящих на учете в кабинете катамнеза детей, родившихся недоношенными БУЗ ВО ВОКБ№1 в 2019-2021гг.

Оценка физического развития	2019 год	2020 год	2021 год
Соответствует гестационному возрасту	550 (72,3)	525 (72,8)	458 (66,1)
Малый для гестационного возраста	163 (21,5)	134 (18,6)	171 (24,7)
Большой для гестационного возраста	47 (6,2)	62 (8,6)	64 (9,2)

Большинство детей, рожденных на 34-36 неделе гестации, имеют физическое развитие соответствующее гестационному сроку (66,1%-72,3%), отмечается линейный рост числа новорожденных больших для гестационного срока, что может быть связано с увеличением распространенности сахарного диабета и ожирения среди беременных женщин. Значительным также является увеличение в 2021 году доли детей малых для гестационного срока, что, по нашему мнению, может быть связано с возросшим числом в 2021 году беременностей, осложненных плацентарными нарушениями, анемией, артериальной гипертензией.

Состояние после рождения большинства поздних недоношенных удовлетворительное, медиана оценки по шкале Апгар на 1 минуте составила 7 [6;7] баллов, на 5 минуте 8 [7;8] баллов, в состоянии тяжелой асфиксии (оценка по шкале Апгар 3 и менее балла на 1 минуте) в 2019 году родился 1,7% (n=13) поздних недоношенных, 2020 году – 1,66 % (n=12), 2021 году – 1,6% (n=11).

Проведен анализ потребности поздних недоношенных новорожденных в интенсивной терапии в ранний неонатальный период (табл. 8).

Таблица 8 – Потребность в интенсивной терапии поздних недоношенных, рожденных в Воронежской области в 2019-2021гг. (по данным регистра)

Показатель	2019 год асб., (%)	2020 год асб., (%)	2021 год асб., (%)
Заместительная терапия сурфактантом	7 (0,9)	7 (0,97)	11 (1,5)
Респираторная терапия	88 (11,6)	94 (13,0)	87 (12,6)
ИВЛ (инвазивная)	43 (5,7)	40 (5,5)	31 (4,5)

Потребность поздних недоношенных в респираторной и заместительной сурфактантной терапии обратно пропорциональна гестационному сроку (рис. 3): 44,9% (n=121) детей, нуждающихся в респираторной терапии рождены на 34 неделе гестации, 32% (n=86) – на 35 неделе, 23,1% (n=62) – на 36 неделе. Экзогенный сурфактант использован более чем в половине случаев (60%, n=15) у детей, рожденных на 34 неделе гестации, 24% (n=6) детей, рожденных на 35 неделе беременности, 16,0% (n=4) – на 36 неделе гестации.

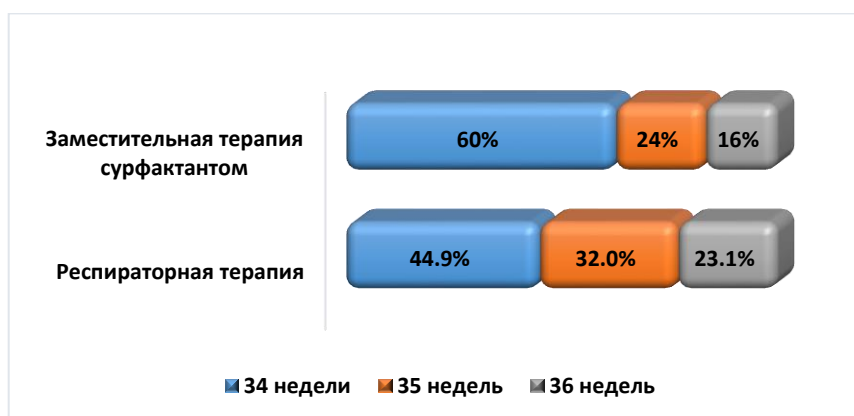
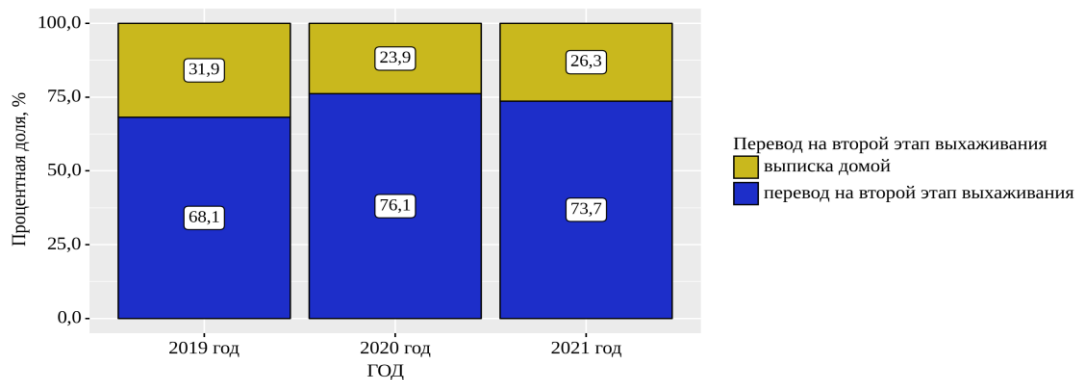
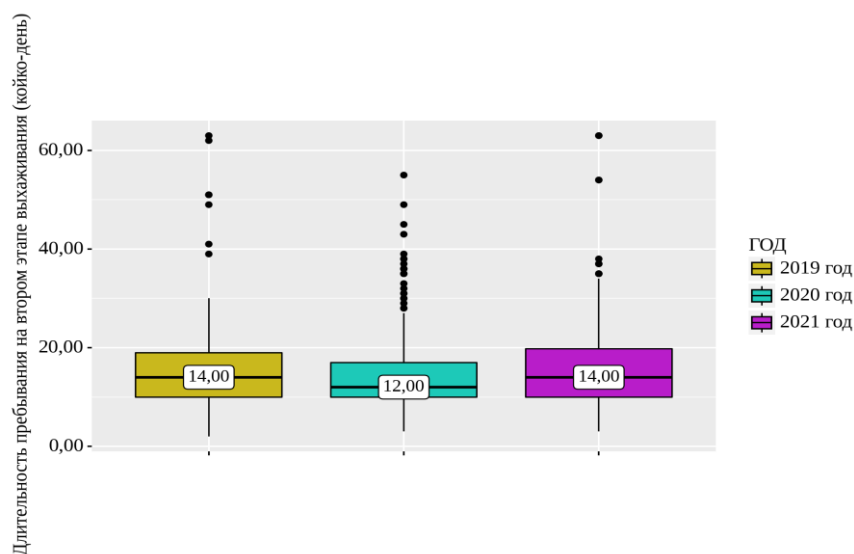


Рисунок 3 – Распределение по гестационному возрасту поздних недоношенных новорожденных, нуждающихся в интенсивной терапии в ранний неонатальный период (по данным регистра)

Для дальнейшего обследования и лечения на второй этап выхаживания было переведено 2/3 поздних недоношенных новорожденных (рис.4): 68,1% (n=518) в 2019 году, 76,1% (n=549) в 2020 году, 73,7% (n=511). Медиана длительности пребывания поздних недоношенных на втором этапе выхаживания в 2019 году составила 14 [10;19] койко-дней, в 2020 году – 12 [10;17] койко-дней, в 2021 году – 14 [10;19,75] койко-дней (рис.5). В отдельных случаях длительность выхаживания превышала 30 койко-дней, доля детей, нуждающихся в длительном пребывании в отделениях выхаживания, в 2019 году составила 2% (n=15), 2020 году – 2,3% (n=17), 2021 году – 2,45% (n=17). С уменьшением гестационного возраста росла длительность выхаживания (рис. 6).



Рисунк 4 – Доля поздних недоношенных новорожденных, переведенных на второй этап выхаживания, в Воронежской области за 2019-2021гг.



Рисунк 5 – Длительность пребывания поздних недоношенных новорожденных Воронежской области на втором этапе выхаживания в 2019-2021 гг.

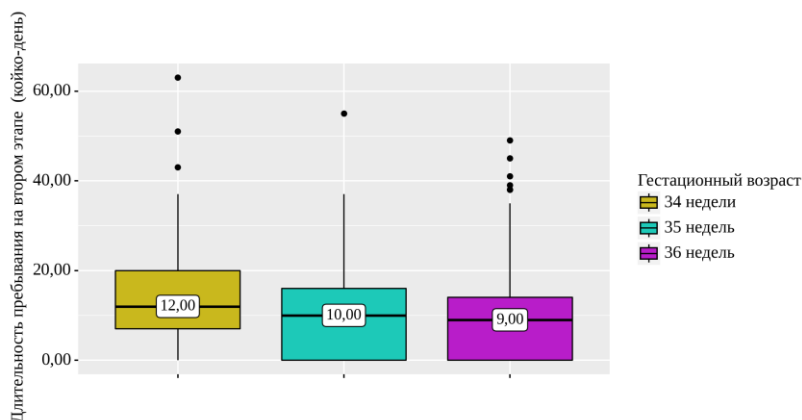


Рисунок 6 – Длительность пребывания поздних недоношенных новорожденных на втором этапе выхаживания в зависимости от гестационного возраста

Отсутствие отоакустической эмиссии по результатам первого этапа аудиологического скрининга зарегистрировано у трети поздних недоношенных новорожденных Воронежской области: 2019 год – 28,3% (n=215), 2020 год – 27,9% (n=201), 2021 год – 29,0% (n=201), что является отражением незавершенности нейрогенеза проводящего пути слухового анализатора.

3.2. Характеристика основной группы исследования: материнский анамнез, состояние здоровья поздних недоношенных в ранний неонатальный период

Проведен подробный анализ анамнестических данных детей, рожденных на 34-36 неделе гестации, включенных в основную группу исследования, результаты представлены в таблицах 9 и 10. Средний возраст женщин, родивших на 34 неделе, составил $29,35 \pm 6,58$ лет, на 35 неделе — $29,76 \pm 5,84$ лет, на 36 неделе — $30,59 \pm 5,51$ лет, что является несколько большим, чем возраст оптимальный для разрешения фертильной функции.

Таблица 9 – Характеристика типа родоразрешения у матерей новорожденных основной группы исследования

Показатели	Абс.	%
Родоразрешение по медицинским показаниям	45	42,9
Самостоятельно начавшаяся РД	60	57,1
Вагинальные роды	55	52,4
Кесарево сечение	50	47,6

Таблица 10 – Характеристика течения беременности у матерей новорожденных основной группы исследования

Показатели	Абс.	%
Одноплодная	93	88,6
Многоплодная	6	5,7
Внутриутробное страдание плода	23	21,9
ПОНРП	4	3,8
Артериальная гипертензия	24	22,9
ГСД	24	22,9
Преэклампсия	25	23,8
Дородовое излитие ОПВ	47	44,8
Инфекция урогенитального тракта	47	44,8
Плацентарные нарушения	76	72,4
Отеки, вызванные беременностью	71	67,6
Маловодие/ангидрамнион	7	6,7
Многоводие	12	11,4
Угроза прерывания	55	52,4
Анемия	55	52,4
Наращение титра анти-резусных АТ	4	3,8
Поражение печени при беременности	3	2,9
Ожирение	12	11,4

Анализ акушерского анамнеза женщин, родивших на 34-36 неделе гестации, показал, что высокий паритет родов (3 роды и более) имели 14,3% женщин (n=15), при этом 18,1% (n=19) женщин имели в анамнезе 4 и более беременности, 40% (n=42) – выкидыши на ранних сроках, медицинские аборт и мертворождения в анамнезе. Установлено, что более половины беременностей протекали неблагоприятно: у 55 (52,4%) женщин беременность в первой половине осложнилась угрозой выкидыша, 22,9% (n=24) беременностей протекали на фоне артериальной гипертензии, половина беременностей протекала на фоне среднетяжелой и тяжелой анемии (n=55, 52,4%), у каждой пятой беременной – на фоне гестационного сахарного диабета (n=24, 22,9%), у 11,4% (n=12) – ожирения. Значимо чаще ожирение распространено среди женщин, родоразрешенных на 34 неделе беременности (34 недель – 30,4% (n=7), 35 недель – 4,9% (n=2), 36 недель – 7,3% (n=3), $p = 0,005$). В 44,8% (n=47) случаев беременность протекала на фоне хронического инфекционно-воспалительного процесса урогенитального тракта. В

3/4 беременностей (n=76, 72,4%) осложнились плацентарными нарушениями, а каждая пятая — протекала с признаками внутриутробного страдания плода (n=23, 21,9%), маловодие и ангидрамнион диагностированы у 6,7% (n=7), многоводие у 11,4% (n=12). Каждая пятая женщина преждевременно родоразрешена по поводу преэклампсии (n=25, 23,8%), 3,8% (n=4) женщин в связи с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (ПОНРП), 3 (2,9%) женщины преждевременно родоразрешены в связи развитием гепатоза беременных, 3,8 % (n=4) в связи с нарастанием титра антирезусных-антител. Более половины поздних недоношенных рождены путем операции кесарева сечения (n=55, 52,4%), в 42,9% (n=45) случаев преждевременное родоразрешение проведено по медицинским показаниям, у 60 (57,1%) женщин родовая деятельность началась самостоятельно, у 47 (44,8%) женщин роды осложнились дородовым излитием околоплодных вод.

Проведен подробный анализ раннего неонатального периода у 105 поздних недоношенных новорожденных основной группы исследования. Антропометрические характеристики и распределение по гестационному возрасту приведены в табл. 2 (Глава 2. Материалы и методы исследования 2.2. Характеристика групп исследования), результаты оценки физического развития новорожденных представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Характеристика физического развития новорожденных основной группы исследования

Физическое развитие	Гестационный возраст		
	34 недели	35 недель	36 недель
Соответствует гестационному возрасту (СГВ)	18 (78,3)	29 (70,7)	30 (73,2)
Малый для гестационного возраста (МГВ)	2 (8,7)	9 (22,0)	7 (17,0)
Большой для гестационного возраста (БГВ)	3 (13,0)	3 (7,3)	4 (9,8)

Оценка физического развития новорожденных проводилась по международным нормам роста INTERGROWHT-21. Физическое развитие, соответствующее сроку гестации имели 77 (73,3%) поздних недоношенных новорожденных. В группу «малых для срока гестации» (показатели физического

развития ниже 10 перцентиля) вошел 17,1% (n=18) поздних недоношенных новорожденных, из них 11 детей имели только массу малую для срока гестации, а остальные 7 имели малую для срока гестации массу и длину тела. Значительное несоответствие физического развития гестационному возрасту отмечено у 3 (2,8%) детей, их масса и длина тела были ниже 3 перцентиля (1 ребенок из дискордантной двойни, 2 детей от матерей с тяжелой преэклампсией). В группу «больших для срока гестации» (показатели физического развития выше 90 перцентиля) вошли 10 (9,5%) поздних недоношенных новорожденных, все дети рождены от матерей, страдающих сахарным диабетом, и имели как массу, так и длину тела «большую для срока гестации». В клиническом статусе детей, вошедших в группу «больших для срока гестации» отмечались признаки диабетической фетопатии. Таким образом, четверть поздних недоношенных новорожденных имела показатели физического развития, не соответствующие сроку гестации. Результаты оценки физического развития в зависимости от гестационного срока представлены на рисунке 7.

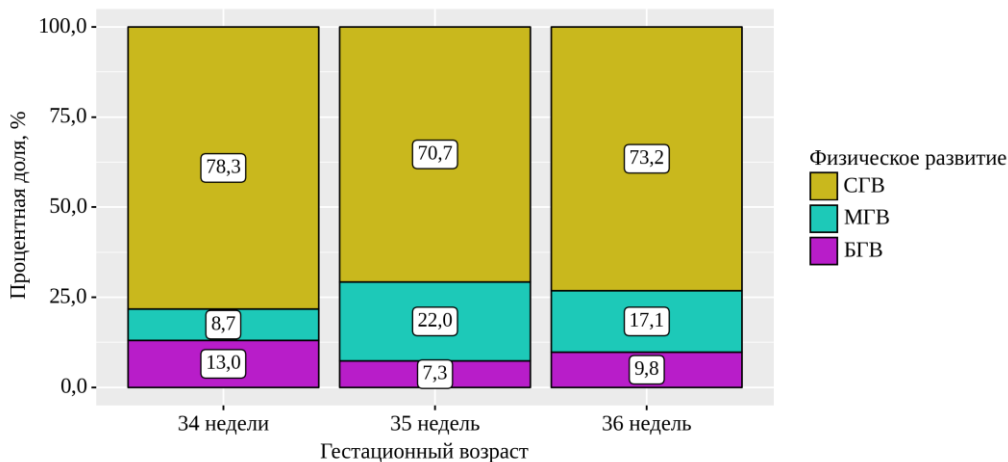


Рисунок 7 – Характеристика физического развития новорожденных основной группы исследования в зависимости от срока гестации

Состояние после рождения большинства поздних недоношенных новорожденных расценено как среднетяжелое, медианы оценок по шкале Апгар в зависимости от гестационного срока представлены в таблице 12. В состоянии тяжелой асфиксии (оценка по шкале Апгар 3 балла и менее) родилось 2 ребенка

(1,9%), с оценкой 4 балла родилось 3 ребенка (2,9%), 5 баллов — 13 (12,3%) детей, 6 баллов — 59 детей (56,2%) и только четверть новорожденных (n=28, 26,7%) в конце 1 минуты жизни имела оценку по шкале Апгар 7 баллов.

У большинства детей отмечалась стабилизация состояния к концу 5 минуты жизни. Медианы оценки по шкале Апгар в конце 5 минуты жизни представлены в таблице 10. Оценку 7-8 баллов по Апгар на 5 минуте получили 90,5% (n=95) поздних недоношенных, 8,6% (n=9) детей – 6 баллов, 1 ребенок (0,9%) имел оценку 5 баллов.

Таблица 12 – Оценка по шкале Апгар в зависимости от гестационного возраста

Показатели	Категории	Гестационный возраст		
		Me	[Q ₁ ;Q ₃]	n
1 минута (балл)	34 недели	6,0	[5,5; 6,0]	23
	35 недель	6,0	[6,0; 7,0]	41
	36 недель	6,0	[6,0; 7,0]	41
5 минута (балл)	34 недели	7,00	[7,0; 8,0]	23
	35 недель	8,00	[7,0; 8,0]	41
	36 недель	8,00	[7,0; 8,0]	41

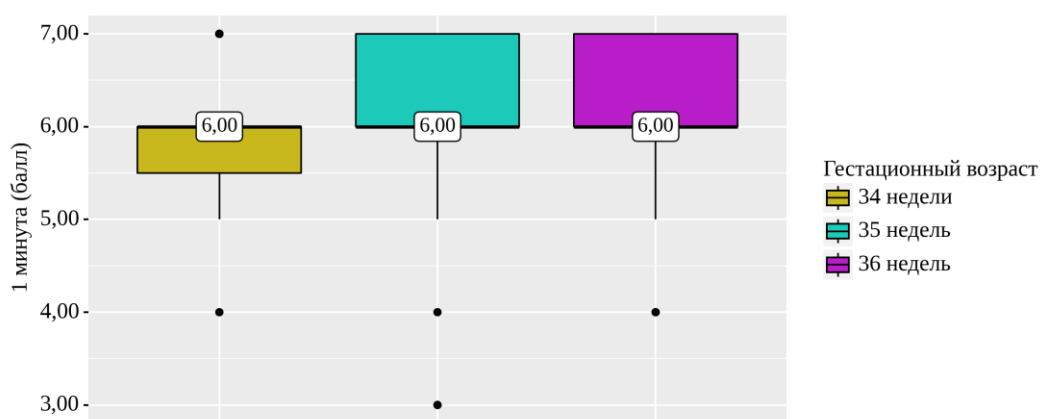


Рисунок 8 – Оценка по шкале Апгар на 1 минуте в зависимости от гестационного возраста у новорожденных основной группы исследования

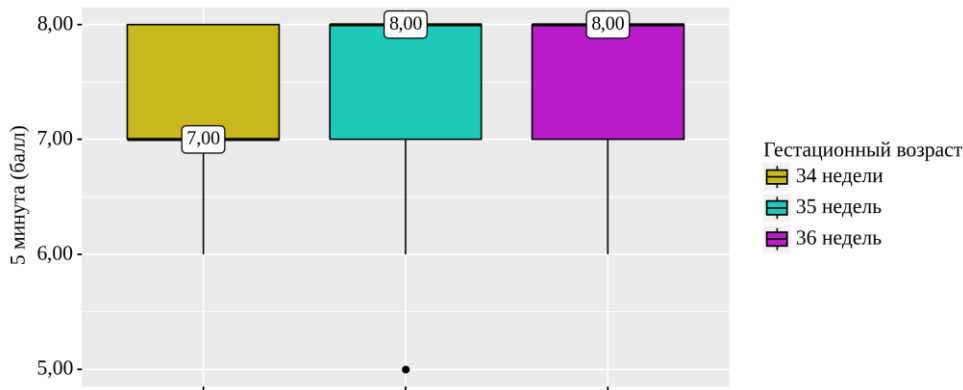


Рисунок 9 – Оценка по шкале Апгар на 5 минуте в зависимости от гестационного возраста у новорожденных основной группы исследования

Первичная стабилизация дыхания потребовалось четверти поздних недоношенных новорожденных ($n=28$, 26,6%), большинству детей было достаточным использование минимальной респираторной поддержки: 9 новорожденным (8,5%) потребовалась лишь инсуффляция увлажненного кислорода, у 17 (16,2%) детей стабилизация дыхания произошла при использовании СРАР через лицевую маску, и только 2 (1,9%) детям была необходима интубация трахеи и ИВЛ в родильном зале. Закономерна тенденция по увеличению доли детей, нуждающихся в первичной стабилизации дыхания, с уменьшением гестационного возраста (рис. 10): на 34 неделе гестации в респираторной поддержке в родильном зале нуждалось 8 детей (34,8%), на 35% — 12 детей (29,3%), на 36 неделе — 8 детей (19,5%).

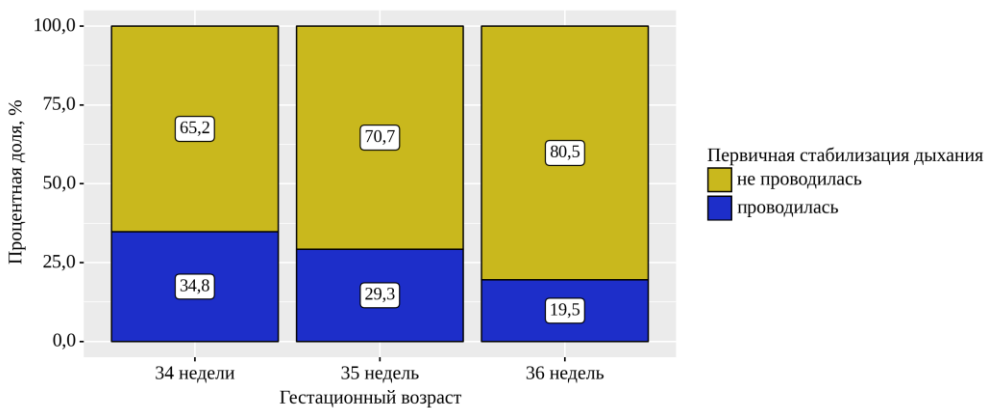


Рисунок 10 – Потребность новорожденных основной группы исследования в первичной стабилизации дыхания в зависимости от гестационного возраста

При дальнейшем анализе раннего неонатального периода у поздних недоношенных отмечалось нарушение адаптационных процессов, характеризующихся нестабильной терморегуляцией (снижение температуры тела в первые сутки зарегистрировано у 27,6% (n=29) детей), функциональными нарушениями питания, гипогликемией. Патологическая гипербилирубинемия, связанная с незрелостью систем конъюгации и элиминации билирубина регистрировалась у 42 (40%) детей.

Треть поздних недоношенных (33 ребенка, 31,4%) в качестве энтерального субстрата получали грудное молоко с рождения, адаптированную молочную смесь для недоношенных — 25 (23,8%) детей, смешанное вскармливание получали 47 (44,8%) новорожденных. Последующий анализ энтерального вскармливания показал, что клинически значимые срыгивания встречались у 37 (35,2%) новорожденных, медиана становления полного энтерального кормления у поздних недоношенных составила 2 [2;4] дня, а использование парентерального питания было необходимо 2/3 поздних недоношенных новорожденных (n=69, 65,7%).

Незрелость вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у поздних недоношенных новорожденных проявлялась мраморностью кожного покрова, отмеченной у каждого третьего ребенка (n=37, 35,2%). Нарушения ритма сердца диагностированы у 8 (7,6%) детей и проявлялись в большинстве случаев наджелудочковыми экстрасистолами, у 1 ребенка диагностирована пароксизмальная тахикардия, купированная внутривенной инфузией кордарона. Перенесенная гипоксия в сочетании с общей незрелостью сосудов объясняет высокую частоту внутричерепных нетравматических кровоизлияний у поздних недоношенных новорожденных, зарегистрированных у 11 (10,47%) детей. Стоит отметить, что ВЖК III степени не было диагностировано ни у одного ребенка. Отсутствие регистрации отоакустической эмиссии, как проявление незавершенности нейрогенеза проводящего пути слухового анализатора, отмечено у 46 (43,8%) новорожденных основной группы, с уменьшением гестационного возраста увеличивалась доля детей с незарегистрированной ОАЭ на первом этапе аудиологического скрининга (рис. 11).

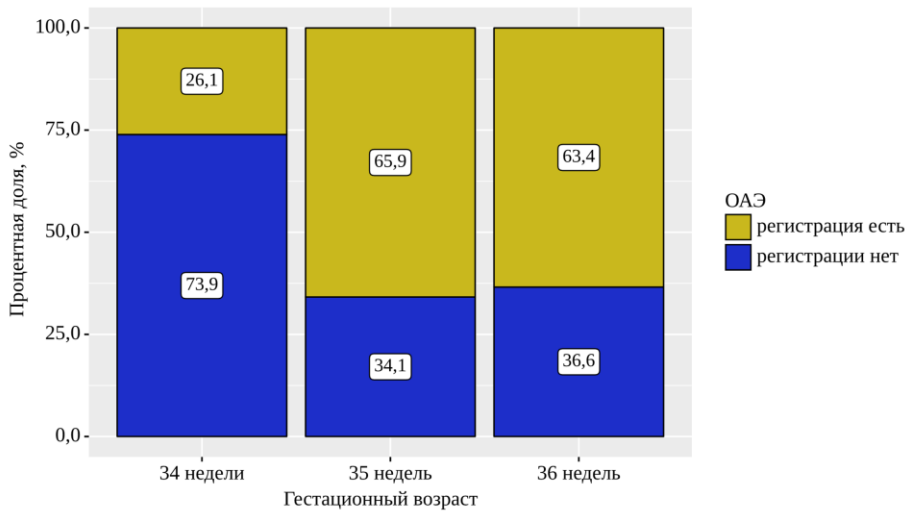


Рисунок 11 – Результаты первого этапа аудиологического скрининга в зависимости от гестационного возраста у новорожденных основной группы исследования

Нарушения кардиореспираторной адаптации проявлялись высокой частотой дыхательных нарушений, отмеченных у 39,0% (n=41) новорожденных и включивших респираторный дистресс синдром новорожденных (P22), зарегистрированный у 18 (17,1%) новорожденных, транзисторное тахипноэ (P22.1) — в 16,2% (n=17) случаев, апноэ новорожденных (P28.3) — у 3 (2,9%) новорожденных, врожденную пневмонию (P23) — у 3 (2,9%) новорожденных. В респираторной терапии нуждалась треть новорожденных (n=33, 31,4%): 4,8% (n=5) детей достаточной была инсуффляции увлажненного кислорода, у 11,4% (n=12) новорожденных стабилизация внешнего дыхания достигнута с помощью СРАР, инвазивная ИВЛ была необходима 15,2% (n=16) поздних недоношенных. Тяжелый респираторный дистресс-синдром, требующий заместительной терапии сурфактантом, развился у 4,8% (n=5) поздних недоношенных новорожденных. Во всех случаях тяжелого респираторного дистресс-синдрома новорожденных (РДСН) не был проведен курс антенатальной профилактики.

Внутриутробная инфекция реализовалась у 6,6% (n=7) поздних недоношенных: 3 (2,9%) новорожденных имели клиническую картину врожденной пневмонии (P23), у 2 (1,9%) новорожденных имела место инфекция специфичная для перинатального периода (P39) без явного очага, в двух случаях (1,9%) отмечалась клиническая картина НЭКИА-Б.

В связи с нарушениями ранней постнатальной адаптации более 2/3 поздних недоношенных новорожденных (n=75, 71,4%) потребовали перевода на второй этап выхаживания. Структура заболеваемости поздних недоношенных новорожденных при выписке из родильного дома представлена в таблице 13.

Таблица 13 — Заболеваемость поздних недоношенных новорожденных при выписке из родильного дома (по МКБ-10, абс.число, %)

Уточненный диагноз по МКБ-10	абс.число, (%)
Внутриутробная гипоксия (P20)	90 (85,7)
Асфиксия (P21)	39 (37,1)
РДСН (P22)	18 (17,1)
Апноэ (P28.3)	3 (2,9)
Транзиторное тахипноэ (P22.1)	17 (16,2)
Инфекция специфичная для перинатального периода (P39)	2 (1,9)
НЭК (77)	2 (1,9)
Врожденная пневмония (P23)	3 (2,9)
Неонатальная гипогликемия (P70.4)	24 (22,9)
Неонатальная желтуха (P59)	42 (40)
ВЖК 1-2 ст. (P52.0;P52.1)	11 (10,47)
Синдром ребенка от матери, страдающей сахарным диабетом (P70.1)	6 (5,7)
Кефалогематома (P12.0)	2 (1,9)
Церебральная возбудимость у новорожденного (P91.3)	10 (9,5)
Церебральная депрессия у новорожденного (P91.4)	9 (8,6)
Нарушение ритма сердца у новорожденного(P29.1)	8 (7,6)
Анемия (P02)	3 (2,9)
Полицитемия новорожденного (P61.1)	2 (1,9)
ГБН (P55)	1 (1,0)
ДМЖП	2 (1,9)
Стойкое фетальное кровообращение у новорожденного (P29.3)	1 (1,0)
ГрБН (P53)	1 (1,0)
Срыгивания и руминация новорожденного (P92.1)	37 (35,2)

Наиболее частым диагнозом при переводе на последующий этап стационарного лечения была внутриутробная гипоксия, зарегистрированная в 85,7% случаев (n=90), а в 37,1% (n=39) она перешла в асфиксию при рождении. Исходом перенесенной внутриутробной гипоксии и асфиксии у части поздних недоношенных стало гипоксически-ишемическое поражение ЦНС проявившееся

в 9,5% (n=10) случаев синдромом возбуждения, а у 8,6% (n=9) новорожденных – церебральной депрессией.

3.3. Характеристика группы сравнения

В группу сравнения вошли 20 доношенных новорожденных, от здоровых женщин, жительниц города Воронеж и Воронежской области. Данная беременность характеризовалась отсутствием обострений хронических заболеваний и осложнений беременности. Все дети рождены через естественные родовые пути. Течение раннего неонатального периода характеризовалось отсутствием осложнений и заболеваний, специфичных для перинатального периода. Антропометрические характеристики приведены в табл. 3 (Глава 2. Материалы и методы исследования, 2.2. Характеристика групп исследования).

3.4. Лабораторные показатели у новорожденных основной группы исследования в ранний неонатальный период

Для оценки неблагоприятного действия факторов риска перинатального периода, действующих на организм поздних недоношенных, проведен анализ основных лабораторных показателей, характеризующих течение ранней постнатальной адаптации новорожденных. Оценивался уровень глюкозы капиллярной крови через 2 и 4 часа после рождения, уровень лактата пуповинной крови, уровень общего белка, креатинина, мочевины на 3 сутки после рождения. Результаты представлены в таблице 14.

Таблица 14 — Характеристика лабораторных показателей у поздних недоношенных новорожденных (основная группа)

Показатели	M ± SD /Me	95% ДИ/ [Q ₁ ;Q ₃]	min	max
Лактат пуп., Me (ммоль/л)	4,60	[3,20;6,00]	1,5	16,1
Глюкоза 2 ч, M±SD (ммоль/л)	2,68 ± 0,49	2,59 – 2,78	1,3	4,8
Глюкоза 4 ч, Me (ммоль/л)	3,50	[3,10;4,10]	2,0	7,3
Общий белок 3 сут., Me (г/л)	49	[45;51]	35	60
Мочевина 3 сут., Me (ммоль/л)	3,70	[2,80;5,00]	1,93	10,4
Креатинин 3сут.,M±SD (мкмоль/л)	62,66± 15,16	59,72 – 65,59	8,1	98,0

Через 2 часа после рождения уровень глюкозы менее 2,6 ммоль/л зарегистрирован у 35,2% (n=37) новорожденных, через 4 часа после рождения – у 3 детей. Значительное снижение распространенности гипогликемии через 4 часа после рождения связано с соблюдением клинических рекомендаций по диагностике и коррекции гипогликемии у новорожденных, и широким использованием у данной группы новорожденных парентерального питания. Несмотря на своевременную коррекцию гипогликемии у 11,4% (n=12) детей в первые 48 часов жизни отмечены повторные эпизоды гипогликемии. Нестабильность гликемии в ранний неонатальный период у поздних недоношенных еще раз подтверждает незрелость и несовершенство ферментативных систем комплексного гормонального ответа, регулирующих процессы гликогенолиза и глюконеогенеза у этой группы детей [124].

Лактат – универсальный маркер гипоперфузии тканей и активации анаэробного метаболизма. Учитывая, что молочная кислота ограничено проникает через плаценту и имеет практически полностью плодное происхождение, уровень лактата пуповинной крови является надежным биохимическим маркером, характеризующим состояние ребенка перед и сразу после рождения [145]. При биохимическом исследовании образцов пуповинной крови выявлено повышение концентрации лактата пуповинной крови у поздних недоношенных новорожденных, что является доказательством реализации неблагоприятного действия на организм ребенка пренатальных и интранатальных факторов риска. У пяти поздних недоношенных зарегистрирован уровень лактата пуповинной крови выше 10 ммоль/л, все новорожденные рождены путем экстренного кесарева сечения, проведенного в двух случаях по поводу ПОНРП, выраженного страдания плода (отрицательная динамика по данным КТГ), тяжелой преэклампсии. Средние значения биохимических показателей на 3 сутки жизни у поздних недоношенных типичны для преждевременно рожденных детей, и не выходят за пределы референтных интервалов для данного гестационного возраста. Значительные отклонения зарегистрированы не более чем у 9% детей: выраженная гипопроотеинемия (общий белок менее 40 г/л) отмечена у 8,5% (n=9)

детей, 7 (6,6%) детей имели уровень мочевины выше 8,0 ммоль/л, что, вероятно, является проявлением катаболической направленности метаболизма, концентрация креатинина на 3 сутки выше 90 мкмоль/л отмечена у 4 (3,8%) новорожденных.

3.5. Сравнительная характеристика ранней гормональной адаптации в группах исследования

Для оценки влияния поздней недоношенности на гормональный статус новорожденных на данном этапе исследования сформирована группа сравнения, включившая 20 доношенных новорожденных. Показатели состояния гормональных осей у поздних недоношенных основной группы и доношенных новорожденных группы сравнения сразу после рождения представлены в таблице 15.

Таблица 15 — Уровень гормонов тиреоидной оси и оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники у новорожденных двух групп сравнения (пуповинная кровь)

	ТТГ (мкМЕ/л)		Т3 (нмоль/л)		Т4 св. (пмоль/л)		Т4 общ. (нмоль/л)		Кортизол (нмоль/л)	
	37-41	34-36	37-41	34-36	37-41	34-36	37-41	34-36	37-41	34-36
ГВ, нед.										
Me	6,33	7,30	0,71	0,49	13,0	13,5	125,5	140,0	315,65	275,3
[Q ₁ ; Q ₃]	[5,17; 6,76]	[6,8; 7,81]	[0,67; 0,81]	[0,47; 0,51]	[12,55; 13,65]	[11,7; 15,1]	[117,5; 129,25]	[132,0; 146,0]	[217,2; 368,14]	[207,6; 303,7]
p	< 0,001*		< 0,001*		0,583		< 0,001*		0,079	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Показатели гормональной адаптации у поздних недоношенных новорожденных существенно отличаются от таковых у детей, рожденных в срок. Новорожденные со сроком гестации 34-36 недель имели сниженную концентрацию трийодтиронина ($p < 0,001$), более высокую концентрацию ТТГ ($p < 0,001$) и тироксина общего пуповинной крови ($p < 0,001$) по сравнению с детьми, рожденными в срок. Определенные нами особенности гормонального статуса поздних недоношенных сразу после рождения являются закономерным отражением с одной стороны незрелости отрицательных обратных связей,

регулирующих синтез гормонов щитовидной железой (повышение тироксина и сохраняющаяся повышенная концентрация ТТГ), с другой незрелости систем дейодирования и образования активного гормона щитовидной железы — трийодтиронина. При дальнейшем анализе гормонального статуса зарегистрирована более низкая концентрация всех гормонов тиреоидной оси на 4 сутки жизни у поздних недоношенных, по сравнению с доношенными новорожденными (табл. 16).

Таблица 16 — Уровень гормонов тиреоидной оси и оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники у новорожденных двух групп сравнения (4 сутки жизни)

	ТТГ (мМЕ/л)		Т3 (нмоль/л)		Т4 св. (пмоль/л)		Т4 общ. (нмоль/л)		Кортизол (нмоль/л)	
	37-41 нед.	34-36	37-41	34-36	37-41	34-36	37-41	34-36	37-41	34-36
Ме	5,36	4,05	2,27	1,9	29,40	21,3	193,00	157,0	186,15	206,50
[Q1; Q3]	[4,98; 5,75]	[3,6; 4,5]	[2,12; 2,82]	[1,74; 2,09]	[27,38; 30,95]	[19,1; 26,1]	[181,5; 204,0]	[141,0; 186,0]	[172,19; 238,50]	[167,9; 251,6]
p	< 0,001*		< 0,001*		< 0,001*		< 0,001*		0,455	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Динамика тиреостата у поздних недоношенных повторяет динамику доношенных новорожденных, но пик концентрации тиреоидных гормонов в раннем неонатальном периоде у преждевременно рожденных детей сглажен. Более выраженное повышение концентрации ТТГ и Т4 общего пуповинной крови и относительно более низкие концентрации всех тиреоидных гормонов на 4 сутки жизни у новорожденных с гестационным возрастом 34-36 недель могут свидетельствовать о максимальном напряжении регуляторных систем непосредственно после рождения с последующим их истощением к 4 суткам жизни.

Анализ концентрации кортизола в ранний неонатальный период не показал статистических различий между группами сравнения (кортизол пуповинной крови $p=0,079$, кортизол 4 сутки $p=0,455$), но обращает внимание менее выраженное снижение концентрации кортизола на 4 сутки жизни у поздних недоношенных новорожденных.

Для оценки связи гестационного возраста и показателей гормональной адаптации был выполнен корреляционный анализ. Результаты представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи гестационного возраста и показателей гормональной адаптации

Показатели	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Гестационный возраст. – ТТГ пуп.	-0,225	Слабая	0,012*
Гестационный возраст. – Т3 пуп.	0,370	Умеренная	<0,001*
Гестационный возраст. – Т4 св. пуп.	-0,122	Слабая	0,176
Гестационный возраст. – Т4 общ. пуп.	-0,297	Слабая	<0,001*
Гестационный возраст. – Кортизол пуп.	0,112	Слабая	0,212
Гестационный возраст. – ТТГ 4 сут.	0,296	Слабая	<0,001*
Гестационный возраст. – Т3 4сут.	0,296	Слабая	<0,001*
Гестационный возраст. – Т4 св. 4 сут.	0,265	Слабая	0,003*
Гестационный возраст. – Т4 общ. 4 сут.	0,307	Умеренная	<0,001*
Гестационный возраст. – Кортизол 4 сут.	0,008	Нет связи	0,927

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При выполнении корреляционного анализа установлены слабые отрицательные связи гестационного возраста и уровня ТТГ (-0,225, $p=0,012$) и тироксина общего пуповинной крови (-0,297, $p<0,001$), связь гестационного возраста и концентрации тироксина свободного, кортизола пуповинной крови не была статистически значимой, трийодтиронин пуповинной крови находится в прямой зависимости от срока гестации (0,370, $p<0,001$). Показатели тиреостата на 4 сутки жизни характеризовались прямыми корреляционными связями с гестационным сроком, связь уровня кортизола и гестационного возраста не была установлена. Закономерным является совпадение направления корреляционных связей между показателями гормональной адаптации и антропометрическими характеристиками новорожденных. Установлены отрицательные корреляционные связи ТТГ, тироксина свободного, тироксина общего и положительная связь трийодтиронина пуповинной крови с массой и длиной тела при рождении. Результаты представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи антропометрических показателей с уровнем гормонов в пуповинной крови

Показатели	Масса тела		Длина тела		Окружность головы	
	ρ	p	ρ	p	ρ	p
ТТГ	-0,215	0,016*	-0,118	0,191	-0,277	0,002*
Т3	0,203	0,023*	0,287	0,001*	0,164	0,068
Т4 св.	-0,283	0,001*	-0,213	0,017*	-0,285	0,001*
Т4 общ.	-0,356	< 0,001*	-0,374	< 0,001*	-0,252	0,005*
Кортизол	-0,025	0,786	-0,012	0,896	-0,069	0,441

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Исходя из данных, полученных нами, чем больше у новорожденного гестационный срок, масса и длина тела тем ниже будет уровень ТТГ, Т4 свободного, Т4 общего пуповинной крови и тем выше будет концентрация Т3 пуповинной крови. Уровень гормонов на 4 сутки жизни прямо связан с антропометрическими характеристиками при рождении. Результаты представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи антропометрических показателей с уровнем гормонов на 4 сутки

Показатели	Масса тела		Длина тела		Окружность головы	
	ρ	p	ρ	p	ρ	p
ТТГ	0,249	0,005*	0,314	< 0,001*	0,154	0,086
Т3	0,158	0,078	0,188	0,036*	0,174	0,053
Т4 св.	0,182	0,042*	0,228	0,010*	0,107	0,237
Т4 общ.	0,089	0,324	0,123	0,170	0,091	0,311
Кортизол	0,198	0,027*	0,086	0,341	0,294	< 0,001*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В ходе выполнения исследования изучалось взаимное влияние тиреоидных гормонов и кортизола в ранний неонатальный период, определяемых у новорожденных в двух группах исследования. Для решения поставленной задачи выполнен корреляционный анализ в группах сравнения, при выявлении статистически значимой связи между изучаемыми гормонами разрабатывалась прогностическая модель с помощью метода линейной регрессии.

Установлено отсутствие корреляционных связей между концентрацией ТТГ и гормонами щитовидной железы, определяемыми у поздних недоношенных

новорожденных в пуповинной крови, что может быть связано с незрелостью регулирующих прямых и обратных связей в тиреоидной оси (табл.20).

Таблица 20 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи между гормонами тиреоидной оси и кортизолом (основная группа исследования)

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Т3 пуп. – Т4 св. пуп.	0,543	Заметная	< 0,001
Кортизол пуп. – Т3 пуп.	0,339	Умеренная	< 0,001
Т4 общ. 4 сут. – ТТГ 4 сут.	-0,483	Умеренная	< 0,001
Т4 общ. 4 сут. – Кортизол 4 сут.	-0,501	Заметная	< 0,001

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Установлена прямая умеренная по силе связь между уровнем кортизола и Т3 пуповинной крови (табл. 20), что, вероятно, связано с активирующим действием кортизола на ферменты системы дейодирования. Этот феномен был экспериментально подтверждён на животных: кортизол активирует синтез йодтирониновых дейодиназ тканей плода и плаценты на поздних сроках беременности, приводя к значительному увеличению концентрации циркулирующего трийодтиронина перед родами [119,129]. Также обнаружена заметная прямая связь трийодтиронина и тироксина свободного пуповинной крови (табл. 20). На 4 сутки жизни гормональный статус детей со сроком гестации 34-36 недель характеризовался наличием отрицательной корреляционной связи между тироксином общим и ТТГ, что, вероятно, свидетельствует о формировании регуляторных взаимоотношений в тиреоидной оси, связь ТТГ и концентрации трийодтиронина, тироксина свободного не достигла уровня статистической значимости. Интересна и другая закономерность, отмеченная у поздних недоношенных новорожденных: на 4 сутки жизни связь кортизола и тиреоидных гормонов меняет направление – отмечается отрицательная корреляционная связь между уровнем кортизола и тироксином общим. Вероятно, после родов регулирующие взаимодействия между тиреоидными гормонами и кортизолом меняют свое направление, приближаясь к таковым у доношенных младенцев.

Ниже приводим модели, разработанные с помощью метода линейной регрессии, описывающие зависимость между уровнями гормонов со значимой корреляционной связью.

Зависимость уровня трийодтиронина пуповинной крови (нмоль/л) от концентрации кортизола и тироксина свободного пуповинной крови описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{T3 пуп. (нмоль/л)}} = 379,306 + 0,173X_{\text{Кортизол пуп.}} + 4,514X_{\text{T4 св. пуп.}}, \quad (1)$$

где Y – уровень Т3 пуповинной крови (нмоль/л);

$X_{\text{Кортизол пуп.}}$ – кортизол пуповинной крови (нмоль/л);

$X_{\text{T4 св. пуп.}}$ – Т4 свободный пуповинной крови (пмоль/л)

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,552$ ($p < 0,001$), что соответствует заметной тесноте связи по шкале Чеддока. Полученная модель объясняет 30,5% наблюдаемой дисперсии трийодтиронина, определяемого в пуповинной крови.

Наблюдаемая связь уровня тироксина общего (нмоль/л), ТТГ и кортизола, определяемых на 4 сутки описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{T4 общ. 4 сут.}} = 280,421 - 0,256X_{\text{Кортизол 4 сут.}} - 15,849X_{\text{ТТГ 4 сут.}} \quad (2)$$

где Y – уровень Т4 общего на 4 сутки (нмоль/л);

$X_{\text{Кортизол 4 сут.}}$ – кортизол 4 сутки (нмоль/л);

$X_{\text{ТТГ 4 сут.}}$ – ТТГ 4 сутки (мкМЕ/мл)

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,652$ ($p < 0,001$), что соответствует заметной тесноте связи по шкале Чеддока. Полученная модель объясняет 42,5% наблюдаемой дисперсии концентрации тироксина общего на 4 сутки жизни.

В группе сравнения, включившей 20 доношенных новорожденных с нормальным течением раннего адаптационного периода, также изучено взаимное влияние концентрации гормонов тиреоидной оси и кортизола, определяемых в ранний неонатальный период. Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи между гормонами тиреоидной оси и кортизолом (группа сравнения)

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	р
ТТГ пуп. – Т4 общ. пуп.	0,453	Умеренная	0,045*
Т4 св. пуп. – Т4 общ. пуп.	0,708	Высокая	<0,001*
ТТГ пуп. – Кортизол пуп.	-0,770	Высокая	<0,001*
Т3 пуп. – Кортизол пуп.	-0,488	Умеренная	0,029*
Т4 общ. пуп. – Кортизол пуп.	-0,691	Заметная	<0,001*
Т4 св. пуп. – Кортизол пуп.	-0,484	Умеренная	0,031*
Т3 4сут. – Т4 св. 4 сут.	-0,523	Заметная	0,018*
Т3 4сут. – Т4 общ. 4 сут.	-0,503	Заметная	0,024*
Т4 св. 4 сут. – Т4 общ. 4 сут.	0,437	Умеренная	0,05*

* – различия показателей статистически значимы (р < 0,05)

Гормональный статус доношенных новорожденных в ранний неонатальный период характеризовался наличием связей, не отмеченных у поздних недоношенных: прямые связи тиреотропного гормона и тироксина общего пуповинной крови, а также тироксина свободного и тироксина общего пуповинной крови. Интересна и другая особенность – связь кортизола пуповинной крови у доношенных новорожденных была обратной со всеми тиреоидными гормонами. На 4 сутки жизни установлены отрицательные связи трийодтиронина и тироксина свободного, тироксина общего, прямая связь тироксина свободного и тироксина общего.

Ниже приводим модели, разработанные помощью метода линейной регрессии, описывающие зависимость между уровнями гормонов со значимой корреляционной связью.

Наблюдаемая зависимость уровня Т4 общего пуповинной крови (нмоль/л) от концентрации ТТГ и тироксина (Т4) свободного в пуповинной крови описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{Т4 общ. пуп.}} = 42,512 + 1,796X_{\text{ТТГ пуп.}} + 5,305X_{\text{Т4 св. пуп.}} \quad (3)$$

где Y – уровень Т4 общего пуповинной крови (нмоль/л);

$X_{\text{ТТГ пуп.}}$ – ТТГ пуповинной крови (мкМЕ/мл);

$X_{\text{Т4 св. пуп.}}$ – Т4 свободный пуповинной крови (пмоль/л).

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,768$ ($p < 0,001$), что соответствует высокой тесноте связи по шкале Чеддока. Полученная модель объясняет 59,0% наблюдаемой дисперсии концентрации тироксина (Т4) общего пуповинной крови.

Связь уровня кортизола пуповинной крови (нмоль/л) и тиреоидного статуса сразу после рождения описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{Кортизол пуп.}} = 1735,109 - 51,407X_{\text{ТТГ пуп.}} - 5,644X_{\text{Т4 общ. пуп.}} - 1,241X_{\text{Т4 св. пуп.}} - 527,120X_{\text{Т3 пуп.}} \quad (4)$$

где Y – уровень кортизола пуповинной крови (нмоль/л);

$X_{\text{ТТГ пуп.}}$ – ТТГ пуповинной крови (мкМЕ/мл);

$X_{\text{Т4 общ. пуп.}}$ – Т4 общий пуповинной крови (нмоль/л);

$X_{\text{Т4 св. пуп.}}$ – Т4 свободный пуповинной крови (пмоль/л);

$X_{\text{Т3 пуп.}}$ – Т3 пуповинной крови (нмоль/л).

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,941$ ($p < 0,001$), что соответствует весьма высокой тесноте связи по шкале Чеддока. Полученная модель объясняет 88,5% наблюдаемой дисперсии концентрации кортизола пуповинной крови.

Наблюдаемая зависимость уровня трийодтиронина (Т3) на 4 сутки (нмоль/л) от концентрации Т4 свободного и Т4 общего на 4 сутки описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{Т3 4сут.}} = 5,496 - 0,030X_{\text{Т4 св. 4 сут.}} - 0,011X_{\text{Т4 общ. 4 сут.}} \quad (5)$$

где Y – уровень Т3 на 4 сутки (нмоль/л);

$X_{\text{Т4 св. 4 сут.}}$ – Т4 свободный на 4 сутки (пмоль/л);

$X_{\text{Т4 общ. 4 сут.}}$ – Т4 общий на 4 сутки (нмоль/л).

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,573$ ($p = 0,034$), что соответствует заметной тесноте связи по шкале Чеддока. Полученная модель объясняет 32,9% наблюдаемой дисперсии концентрации трийодтиронина (Т3) на 4 сутки.

Наблюдаемая зависимость уровня тироксина (Т4) свободного на 4 сутки (пмоль/л) от Т4 общего на 4 сутки описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{T4 \text{ св. 4 сут.}} = -0,553 + 0,152X_{T4 \text{ общ. 4 сут.}} \quad (6)$$

где Y – концентрация Т4 свободного на 4 сутки (пмоль/л);

$X_{T4 \text{ общ. 4 сут.}}$ – Т4 общий на 4 сутки (нмоль/л).

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,526$ ($p = 0,017$), что соответствует заметной тесноте связи по шкале Чеддока. Полученная модель объясняет 27,7% наблюдаемой дисперсии уровня тироксина (Т4) свободного 4 сутки жизни.

Единичные корреляционные связи между тиреоидными гормонами, определяемыми сразу после рождения, повышенная концентрация ТТГ пуповинной крови, по сравнению с доношенными младенцами, демонстрируют, с одной стороны, неготовность щитовидной железы поздних недоношенных отвечать адекватным синтезом тиреоидных гормонов в ответ на растущую концентрацию ТТГ, с другой – могут быть следствием нарушенного метаболизма гормонов щитовидной железы в периферических тканях, связанного с недостаточной активностью дейодиназ. Более низкие концентрации гормонов щитовидной железы и ТТГ на 4 сутки, по сравнению с доношенными новорожденными, свидетельствуют об истощении тиреоидной оси у поздних недоношенных, зарегистрированная отрицательная корреляционная связь тироксина общего и ТТГ, по нашему мнению, демонстрирует начало становления регулирующих связей в оси гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа у этой группы недоношенных новорожденных.

3.6. Связь показателей ранней гормональной адаптации у поздних недоношенных новорожденных и факторов риска перинатального периода

В ходе выполнения работы выполнен анализ влияния факторов риска перинатального периода на гормональный статус поздних недоношенных в ранний неонатальный период.

Такие факторы риска перинатального периода как использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), артериальная гипертензия и преэклампсия у беременной, преждевременная отслойка нормально

расположенной плаценты (ПОНРП), плацентарные нарушения и отеки беременных, инфекция урогенитального тракта изолированно не оказывали значимого влияния на уровень изучаемых гормонов в ранний неонатальный период. Но в совокупности, являясь причиной досрочного родоразрешения, вносили свой вклад в формирование гормональных нарушений у поздних недоношенных новорожденных. Также не было установлено связи между длительностью безводного промежутка и концентрацией изучаемых гормонов в ранний неонатальный период.

Ряд состояний, возникающих во время беременности, оказывал влияние на уровень гормонов у новорожденных, результаты приведены в таблице 22. При декомпенсации нарушений и развитии признаков внутриутробного страдания плода у поздних недоношенных новорожденных отмечалась достоверно более низкая концентрация кортизола пуповинной крови ($p=0,006$). Новорожденные от поздних преждевременных родов с самостоятельно начавшейся родовой деятельностью имели более высокую концентрацию кортизола пуповинной крови ($p=0,035$), что закономерно отражает влияние родового стресса на организм новорожденного. Вид родоразрешения не влиял на уровень изучаемых гормонов в ранний неонатальный период. Поздние недоношенные, рожденные от многоплодной беременности имели более высокую концентрацию тироксина свободного как в пуповинной крови, так и на 4 сутки жизни.

Новорожденные от матерей, страдающих гестационным диабетом имели повышенную концентрацию кортизола на 4 сутки жизни ($p=0,017$), а от матерей с ожирением сниженный тироксин общий в пуповинной крови ($p=0,022$). Многоводие связано со снижением трийодтиронина и тироксина свободного пуповинной крови, а также повышенным уровнем кортизола на 4 сутки, маловодие напротив ассоциировано с значительно более низкой концентрацией кортизола на 4 сутки жизни ($p=0,024$). Новорожденные от матерей с угрозой невынашивания имели более низкий уровень тироксина свободного в пуповинной крови и на 4 сутки жизни, анемия во время беременности приводила к повышению концентрации кортизола и трийодтиронина в пуповинной крови и

снижению ТТГ на 4 сутки жизни. Важно отметить отсутствие достоверных различий в группах новорожденных получивших антенатальную профилактику РДСН и тех, кому такая профилактика не проводилась.

Таблица 22 — Влияние факторов риска перинатального периода на показатели гормональной адаптации поздних недоношенных новорожденных

Показатели	Категории	М ± SD / Ме	95% ДИ / [Q ₁ ; Q ₃]	p
Т4 св. пуп. (пмоль/л)	Одноплодная	13,40	[11,70;14,20]	0,026*
	Многоплодная	16,80	[13,07;20,23]	
Т4 св. 4 сут. (пмоль/л)	Одноплодная	20,70	[18,90;26,10]	0,024*
	Многоплодная	26,50	[23,72;27,68]	
Кортизол пуп. (нмоль/л)	Внутриутробное страдание плода	208,00	[188,80;287,90]	0,006*
	Отсутствие	280,95	[248,93;304,90]	
Кортизол 4 сут. (нмоль/л)	ГСД	237,05	[205,75;267,57]	0,017*
	Отсутствие	205,90	[162,70;240,90]	
Кортизол 4 сут. (нмоль/л)	Маловодие	149,30	[145,45;204,75]	0,024*
	Отсутствие	207,75	[184,95;252,72]	
Т3 пуп. (нмоль/л)	Многоводие	0,46	[0,43;0,48]	0,002*
	Отсутствие	0,49	[0,48;0,51]	
Т4 св. пуп. (пмоль/л)	Многоводие	11,60	[10,07;13,68]	0,017*
	Отсутствие	13,50	[11,80;15,7]	
Кортизол 4 сут. (нмоль/л)	Многоводие	256,55	[233,28;268,32]	0,002*
	Отсутствие	205,90	[162,70;240,9]	
Т4 св. пуп. (пмоль/л)	Угроза невынашивания	12,40	[11,35;14,10]	0,006*
	Отсутствие	13,75	[12,47;16,85]	
Т4 св. 4 сут. (пмоль/л)	Угроза невынашивания	19,70	[18,20;25,75]	0,009*
	Отсутствие	22,40	[19,88;26,9]	
Т3 пуп. (нмоль/л)	Анемия	0,50	[0,48;0,52]	0,003*
	Отсутствие	0,48	[0,46;0,50]	
Кортизол пуп. (нмоль/л)	Анемия	290,20	[221,80;314,7]	0,049*
	Отсутствие	270,25	[205,45;296,73]	
ТТГ 4 сут. (мкМЕ/мл)	Анемия	3,98	[3,23;4,21]	0,006*
	Отсутствие	4,14	[3,82;4,76]	
Т4 общ. пуп. (нмоль/л)	Ожирение	131,50 ± 11,33	124,30 – 138,70	0,022*
	Отсутствие	139,87 ± 11,77	137,45 – 142,30	

Продолжение табл. 22

Кортизол пуп. (нмоль/л)	Роды по медицинским показаниям	254,25 ± 70,96	232,93 – 275,57	0,035*
	Самостоятельно начавшаяся РД	282,14 ± 58,19	267,11 – 297,17	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Внутриутробная гипоксия и асфиксия существенно влияют на течение раннего адаптационного периода у новорожденных. Изучена связь маркеров перенесенной внутриутробной гипоксии и асфиксии с показателями ранней гормональной адаптации новорожденных. В качестве маркеров внутриутробной гипоксии и асфиксии традиционно выступают оценка по шкале Апгар, уровень лактата пуповинной крови.

После разделения поздних недоношенных на группы в зависимости от потребности в первичной стабилизации дыхания в родильном зале зарегистрировано достоверное снижение уровня трийодтиронина ($p < 0,001$) и тироксина свободного ($p = 0,004$) пуповинной крови и на 4 сутки жизни ($p = 0,003$) у новорожденных, потребовавших оказания реанимационной помощи в родильном зале. Результаты представлены на рисунках 12-14.

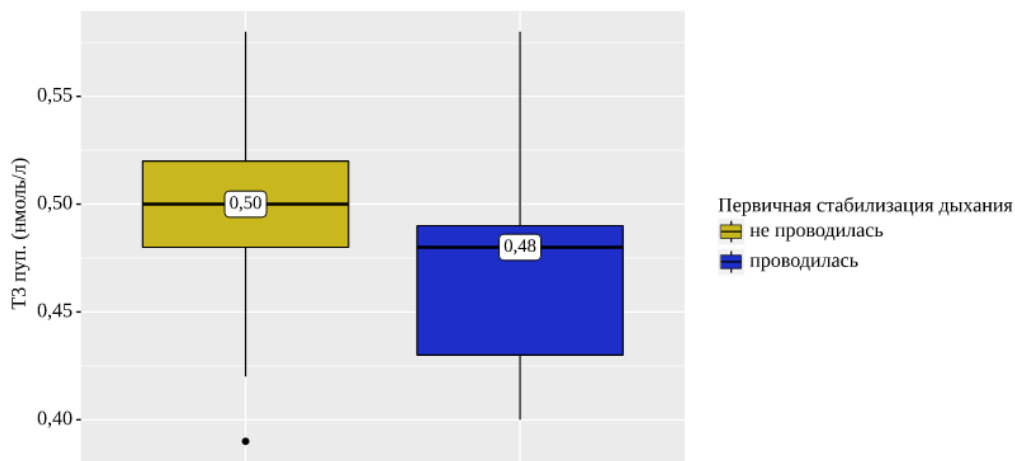


Рисунок 12 – Уровень Т3 пуповинной крови в зависимости от потребности поздних недоношенных новорожденных в первичной стабилизации дыхания

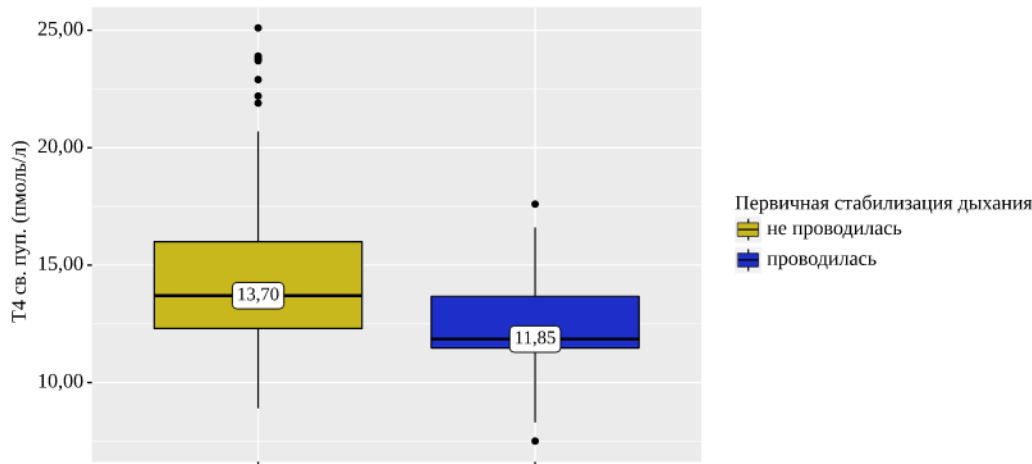


Рисунок 13 – Уровень Т4 свободного пуповинной крови в зависимости от потребности поздних недоношенных в первичной стабилизации дыхания

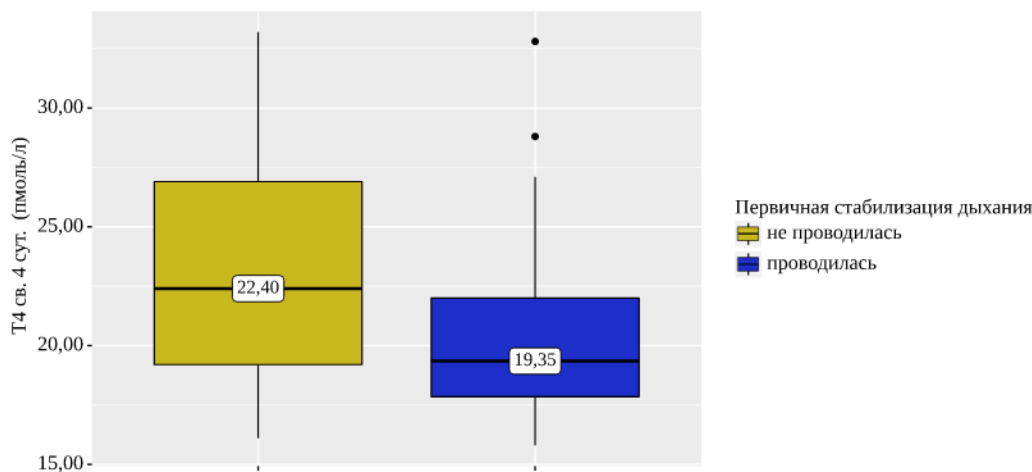


Рисунок 14 – Уровень Т4 свободного на 4 сутки жизни в зависимости от потребности поздних недоношенных в первичной стабилизации дыхания

Выполнен корреляционный анализ связи оценки по шкале Апгар и показателей гормонального статуса поздних недоношенных новорожденных. Как видно из таблицы 23 тиреостат в ранний неонатальный период прямо связан с оценкой по шкале Апгар: концентрация трийодтиронина и тироксина свободного пуповинной крови, ТТГ и тироксин свободный, определяемые на 4 сутки жизни, имеют прямую связь с оценкой по шкале Апгар. Связь концентрации кортизола и оценки по шкале Апгар не достигла уровня статистической значимости.

Таблица 23 – Корреляционный анализ взаимосвязи оценки по Апгар с уровнем тиреоидных гормонов у поздних недоношенных новорожденных

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
1 минута – Т3 пуп.	0,235	Слабая	0,016*
1 минута – ТТГ 4 сут.	0,291	Слабая	0,003*
5 минута – Т3 пуп.	0,237	Слабая	0,015*
5 минута – Т4 св. пуп.	0,280	Слабая	0,004*
5 минута – ТТГ 4 сут.	0,242	Слабая	0,013*
5 минута – Т4 св. 4 сут.	0,248	Слабая	0,011*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Лактат пуповинной крови считается более точным маркером асфиксии в родах по сравнению с дефицитом оснований, рН или оценкой по шкале Апгар, во многом зависящей от клинического опыта врача, производящего оценку состояния новорожденного [137]. Выполнен корреляционный анализ связи уровня лактата пуповинной крови с концентрацией изучаемых гормонов. Статистически значимой была только связь уровня лактата и кортизола пуповинной крови ($\rho - 0,226, p=0,021$) (рис. 15), что согласуется с данными, полученными при анализе связи факторов риска перинатального периода и гормонального статуса новорожденных со сроком гестации 34-36 недель – признаки страдания плода связаны со снижением уровня кортизола пуповинной крови. Связь тиреоидных гормонов и лактата пуповинной крови не достигла уровня значимости.

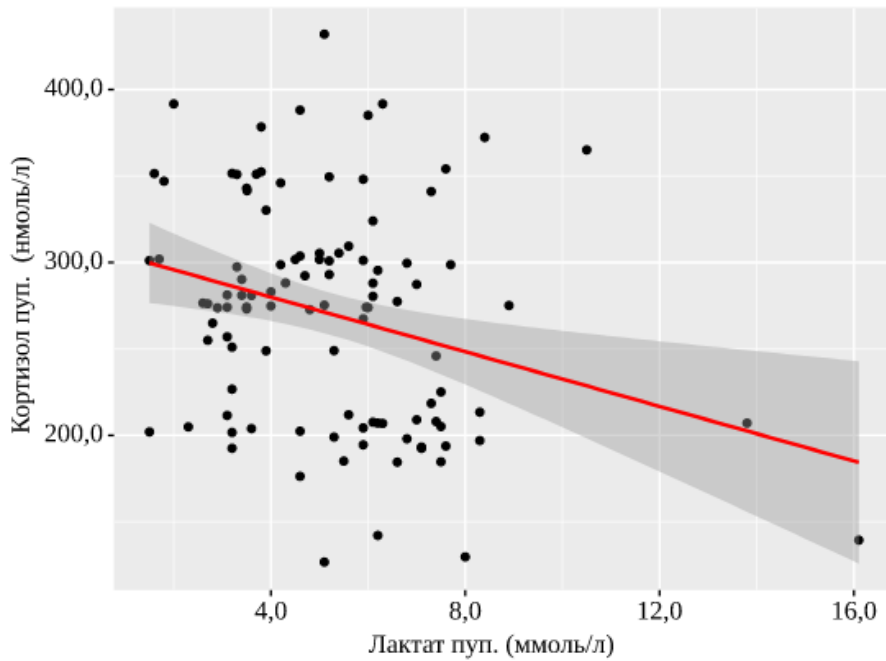


Рисунок 15 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость кортизола пуповинной крови от уровня лактата пуповинной крови у поздних недоношенных новорожденных

Таким образом, отдельные факторы риска перинатального периода (использование ВРТ, артериальная гипертензия и преэклампсия у беременной, ПОНРП, плацентарные нарушения и отеки беременных, инфекция урогенитального тракта у беременной, оперативное родоразрешение) существенно не влияют на гормональный статус новорожденных; другие (ГСД, ожирение, анемия у матери, патология амниотических вод, угроза невынашивания, родоразрешение по медицинским показаниям, признаки внутриутробного страдания плода и асфиксия в родах) влияют на отдельные звенья эндокринной системы позднего недоношенного новорожденного. В целом, сочетание вышеуказанных факторов риска приводит к невозможности доносить беременность и повышает вероятность поздних преждевременных родов, тем самым оказывает действие на нейрогуморальные системы недоношенного новорожденного.

3.7. Связь показателей ранней гормональной адаптации и потребности поздних недоношенных в методах интенсивной терапии

В ходе выполнения исследования проанализировано влияние гормонального статуса на потребность поздних недоношенных в методах интенсивной терапии в раннем неонатальном периоде. Для решения поставленной задачи новорожденные последовательно разделялись на группы в зависимости от потребности в методах интенсивной терапии, затем выполнялось сравнение двух групп по количественному показателю, в случае нормального распределения и равенства дисперсий использовался t-критерий Стьюдента, при неравных дисперсиях – t-критерий Уэлча, при распределении отличном от нормального – U-критерий Манна-Уитни. При выявлении статистически значимых различий в концентрации гормонов выполнялся анализ ROC-кривых для оценки прогностической значимости изменений гормонального статуса.

Для изучения влияния гормонального статуса поздних недоношенных новорожденных в ранний неонатальный период на потребность в респираторной терапии новорожденные разделены на 2 группы: 1 группа – 72 новорожденных с эффективным самостоятельным дыханием, 2 группа – 33 новорожденных, требовавшие проведения респираторной терапии. Результаты представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Уровень тиреоидных гормонов и кортизола у поздних недоношенных новорожденных в зависимости от потребности в респираторной терапии

		Me	[Q ₁ ;Q ₃]	n	p
Т3 пуп. (нмоль/л)	1 группа	0,51	[0,49;0,52]	72	<0,001*
	2 группа	0,45	[0,43;0,48]	33	
Т4 св. пуп. (пмоль/л)	1 группа	13,75	[12,90;17,52]	72	<0,001*
	2 группа	11,60	[10,20;11,90]	33	
Кортизол пуп. (нмоль/л)	1 группа	284,65	[241,38;341,85]	72	<0,001*
	2 группа	226,70	[202,00;283,00]	33	
Т4 св. 4 сут. (пмоль/л)	1 группа	24,60	[20,45;27,82]	72	<0,001*
	2 группа	19,10	[17,10;20,00]	33	
Кортизол 4 сут. (нмоль/л)	1 группа	204,40	[153,20;242,33]	72	0,014*
	2 группа	237,00	[206,30;253,00]	33	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Гормональный статус поздних недоношенных новорожденных, нуждающихся в респираторной терапии, характеризовался сниженной концентрацией тиреоидных гормонов (Т3, Т4 св.) и кортизола пуповинной крови. (табл. 24). Данные изменения гормонального статуса закономерны: гормоны щитовидной железы и надпочечников играют ключевую роль в кардиореспираторной адаптации новорожденного – активируют синтез сурфактанта, способствуют закрытию артериального протока, регулируют процессы дифференцировки легочной ткани. Отсутствие адекватного гормонального обеспечения может рассматриваться как дополнительный фактор патогенеза респираторных нарушений у недоношенных, рожденных на поздних сроках гестации. Гормональный статус поздних недоношенных, перенесших дыхательные расстройства, характеризовался на 4 сутки жизни сниженным уровнем тироксина свободного, а также повышением концентрации кортизола.

Для оценки диагностической значимости уровня гормонов пуповинной крови при прогнозировании потребности поздних недоношенных новорожденных в респираторной терапии, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке отсечения определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Результаты представлены на рисунках 16-18.

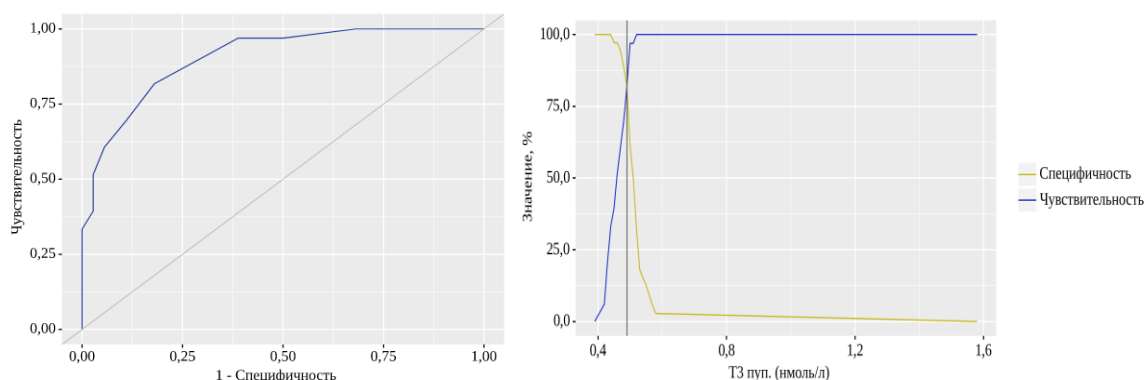


Рисунок 16 – ROC-кривая, характеризующая вероятность потребности поздних недоношенных новорожденных в респираторной терапии от уровня трийодтиронина пуповинной крови

Площадь под ROC-кривой составила $0,906 \pm 0,028$ с 95% ДИ: $0,850 - 0,961$ ($p < 0,001$). Потребность поздних недоношенных новорожденных в респираторной терапии прогнозировалась при значении трийодтиронина пуповинной крови $0,49$ нмоль/л и ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 81,8% и 81,9%, соответственно.

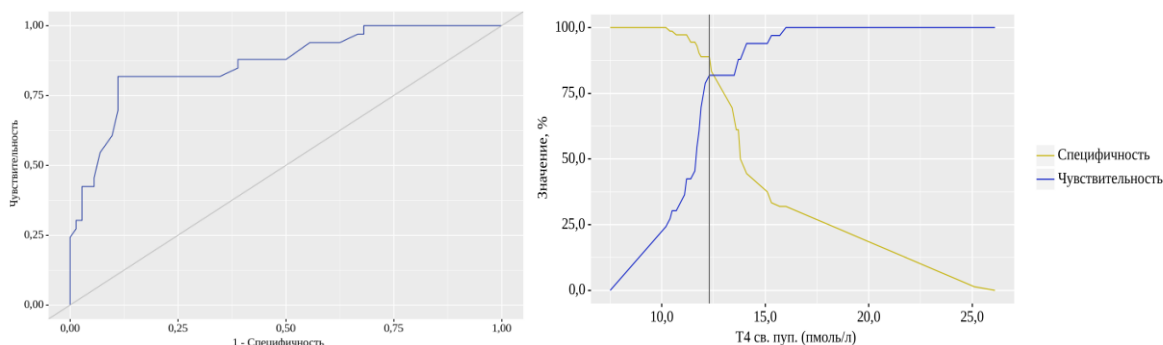


Рисунок 17 – ROC-кривая, характеризующая вероятность потребности поздних недоношенных новорожденных в респираторной терапии от уровня тироксина свободного пуповинной крови

Площадь под ROC-кривой составила $0,866 \pm 0,034$ с 95% ДИ: $0,798 - 0,933$ ($p < 0,001$). Потребность в респираторной терапии прогнозировалась при значении тироксина свободного пуповинной крови $12,3$ пмоль/л и ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 81,8% и 88,9%, соответственно.

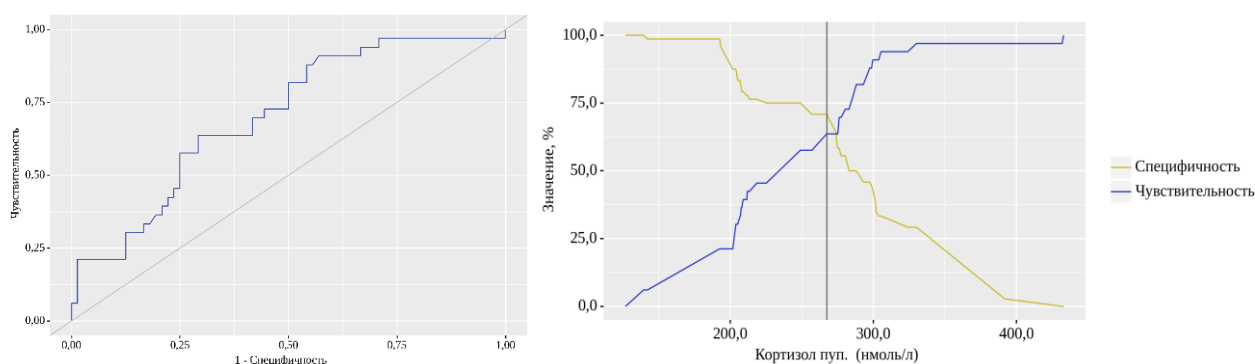


Рисунок 18 – ROC-кривая, характеризующая вероятность потребности поздних недоношенных новорожденных в респираторной терапии от уровня кортизола пуповинной крови

Площадь под ROC-кривой составила $0,702 \pm 0,052$ с 95% ДИ: 0,6 – 0,803 ($p < 0,001$). Потребность поздних недоношенных новорожденных в респираторной терапии прогнозировалась при значении кортизола пуповинной крови 267,4 нмоль/л и ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 63,6% и 70,8%, соответственно.

О тяжести дыхательной недостаточности можно судить по типу респираторной поддержки достаточному для протезирования функции внешнего дыхания у новорожденного. Особенности гормонального статуса поздних недоношенных новорожденных в зависимости от типа респираторной терапии представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Концентрация изучаемых гормонов у поздних недоношенных новорожденных в зависимости от типа респираторной терапии

	Тип респираторной терапии	Me	[Q ₁ ;Q ₃]	n	p
Т3 пуп. (нмоль/л)	оксигенотерапия	0,49	[0,48;0,49]	5	$p > 0,005$
	СРАР	0,45	[0,44;0,47]	12	
	ИВЛ	0,45	[0,42;0,47]	16	
Т4 св. пуп. (пмоль/л)	оксигенотерапия	11,8	[11,10;13,90]	5	$p > 0,005$
	СРАР	11,8	[11,32;12,47]	12	
	ИВЛ	10,65	[9,78;11,72]	16	
Кортизол пуп. (нмоль/л)	оксигенотерапия	288,0	[283,00;303,70]	5	$p > 0,005$
	СРАР	241,05	[207,78;275,68]	12	
	ИВЛ	208,3	[185,00;255,50]	16	
Т4 св. 4 сут. (пмоль/л)	оксигенотерапия	17,7	[17,40;22,90]	5	$p > 0,005$
	СРАР	18,55	[16,90;19,73]	12	
	ИВЛ	19,3	[17,40;20,27]	16	
Кортизол 4 сут. (нмоль/л)	оксигенотерапия	263,0	[257,50;264,00]	5	0,037* р _{ИВЛ – оксигенотерапия} = 0,036
	СРАР	238,0	[214,00;251,95]	12	
	ИВЛ	206,5	[194,47;239,40]	16	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Мы понимаем, что различия в гормональном статусе в группах (табл.25) не достигли уровня значимости, и хотим описать лишь отмеченный нами тренд, который, возможно, будет подтвержден в последующих исследованиях.

Прослеживается связь тяжести респираторных нарушений и степени гормональной дисфункции у поздних недоношенных в ранний неонатальный период. Новорожденные, нуждающиеся в инвазивной дыхательной терапии, имеют более выраженное снижение трийодтиронина, тироксина свободного, кортизола пуповинной крови. Парадоксально, но поздние недоношенные новорожденные, нуждающиеся в инвазивной ИВЛ, имели концентрацию тироксина свободного на 4 сутки жизни несколько выше, чем дети, не требовавшие инвазивной вентиляции. Также у этой группы детей отмечен более низкий уровень кортизола на 4 сутки жизни, что отличается от результатов, полученных при анализе связи гормонального статуса и потребности в респираторной терапии без учета типа поддержки (табл.21). Вероятная причина данного феномена – этиологическая неоднородность причин, приводящих к дыхательной недостаточности, и существование различных типов гормональных реакций у новорожденных.

Изучена связь гормонального статуса и потребности поздних недоношенных в кардиотонической терапии. Новорожденные разделены на 2 группы: 1 группа – 98 поздних недоношенных со стабильной гемодинамикой, 2 группа включила 7 детей с нестабильной гемодинамикой, нуждающихся в кардиотонической терапии. Результаты представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Уровень тиреоидных гормонов и кортизола у поздних недоношенных новорожденных в зависимости от потребности в кардиотонической терапии

		Me	[Q ₁ ;Q ₃]	n	p
Т3 пуп. (нмоль/л)	1 группа	0,49	[0,48;0,51]	98	<0,001*
	2 группа	0,43	[0,42;0,45]	7	
Т4 св. пуп. (пмоль/л)	1 группа	13,55	[11,83;15,25]	98	0,001*
	2 группа	10,90	[9,75;11,75]	7	
Кортизол пуп. (нмоль/л)	1 группа	278,90	[209,62;305,38]	98	0,005*
	2 группа	185,10	[184,60;236,30]	7	
Т4 св. 4 сут. (пмоль/л)	1 группа	21,40	[19,10;26,68]	98	0,015*
	2 группа	18,20	[17,70;19,4]	7	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Поздние недоношенные новорожденные с нестабильной гемодинамикой имели снижение уровня тиреоидных гормонов (трийодтиронина, тироксина свободного) и кортизола пуповинной крови. Стоит отметить более выраженное снижение изучаемых гормонов у детей с нестабильной гемодинамикой по сравнению с новорожденными, нуждающимися только в респираторной терапии, что еще раз подчеркивает влияние гормонального статуса на кардиореспираторную адаптацию новорожденных. На 4 сутки жизни в группе детей с нестабильной гемодинамикой отмечается только сниженная концентрация тироксина свободного.

Для оценки диагностической значимости уровня гормонов пуповинной крови при прогнозировании потребности поздних недоношенных новорожденных в кардиотонической терапии, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке отсечения определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Результаты представлены на рисунках 19-21.

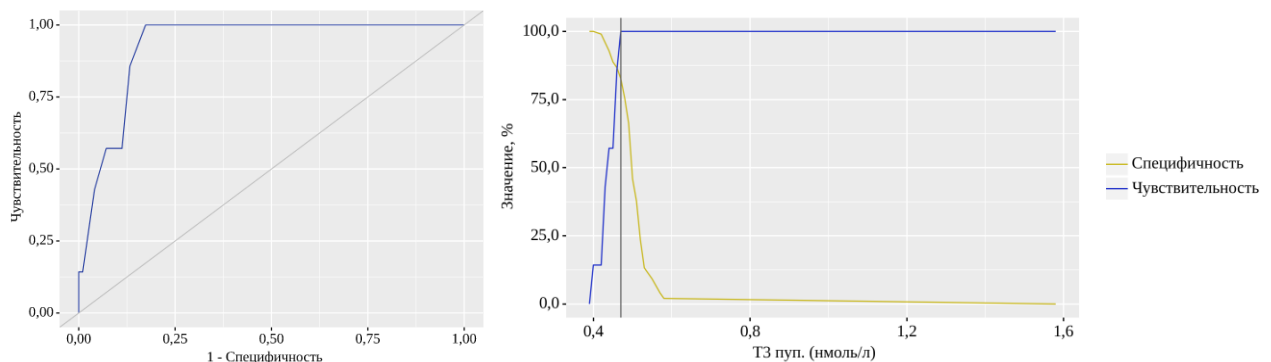


Рисунок 19 – ROC-кривая, характеризующая вероятность потребности поздних недоношенных новорожденных в кардиотонической терапии от уровня трийодтиронина пуповинной крови

Площадь под ROC-кривой составила $0,928 \pm 0,032$ с 95% ДИ: $0,865 - 0,99$ ($p < 0,001$). Потребность в кардиотонической терапии прогнозировалась при значении трийодтиронина пуповинной крови $0,46$ нмоль/л и ниже данной

величины. Чувствительность и специфичность модели составили 85,7% и 86,7%, соответственно.

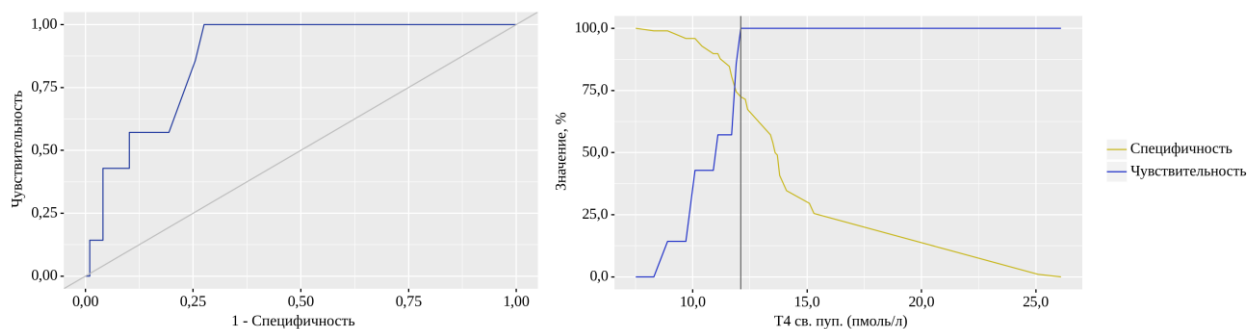


Рисунок 20 – ROC-кривая, характеризующая вероятность потребности поздних недоношенных новорожденных в кардиотонической терапии от уровня тироксина свободного пуповинной крови

Площадь под ROC-кривой составила $0,870 \pm 0,050$ с 95% ДИ: $0,773 - 0,967$ ($p=0,001$). Потребность в кардиотонической терапии прогнозировалась при значении тироксина свободного пуповинной крови 11,9 пмоль/л и ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 85,7% и 74,5% соответственно.

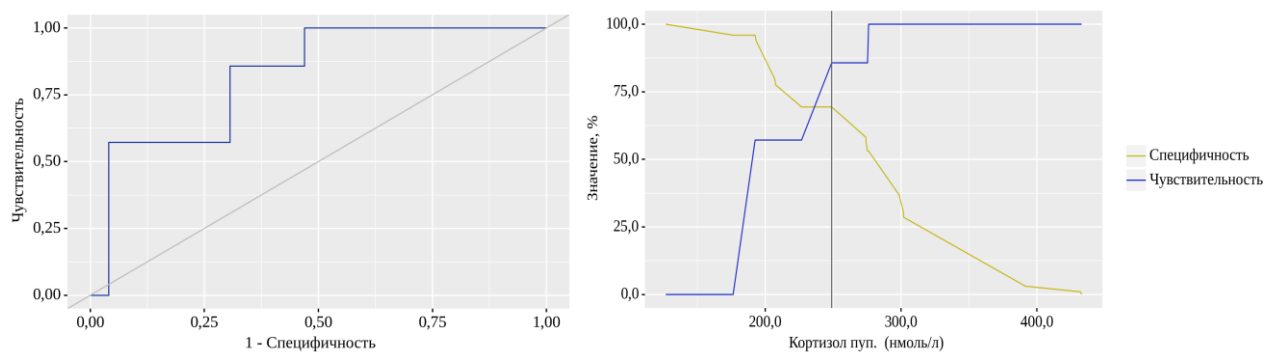


Рисунок 21 – ROC-кривая, характеризующая вероятность потребности поздних недоношенных новорожденных в кардиотонической терапии от уровня кортизола пуповинной крови.

Площадь под ROC-кривой составила $0,822 \pm 0,063$ с 95% ДИ: $0,7 - 0,945$ ($p=0,005$). Потребность в кардиотонической терапии прогнозировалась при значении кортизола пуповинной крови 248,9 нмоль/л и ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 85,7% и 69,4%, соответственно.

Анализ ROC-кривых подтвердил тесную связь между функциональным состоянием эндокринной системы новорожденного и потребностью в респираторной и кардиотонической терапии. Наибольшая площадь под ROC-кривой отмечена при анализе связи уровня Т3 и Т4 свободного пуповинной крови с потребностью новорожденных в респираторной и кардиотонической терапии. Исходя из этого, можно сделать вывод о максимальном влиянии данных гормонов на кардиореспираторную адаптацию поздних недоношенных новорожденных. Мы понимаем, что уровень гормонов пуповинной крови не может быть использован как диагностический тест дыхательной или сердечно-сосудистой недостаточности, и скорее рассматриваем нарушение функциональной активности эндокринной системы, как дополнительный фактор патогенеза дыхательных и гемодинамических расстройств у недоношенных, рожденных на поздних сроках гестации.

3.8. Последующее развитие поздних недоношенных новорожденных

Для уточнения отдаленных последствий нарушений гормонального статуса, возникших в ранний неонатальный период, проведено комплексное изучение состояния здоровья детей основной группы исследования на первом году жизни. Оценивалось физическое, нервно-психическое развитие и заболеваемость детей с поздней недоношенностью в анамнезе.

На наш взгляд, средние величины антропометрических показателей не могут в должной мере охарактеризовать состояние физического развития, поэтому мы учитывали степень соответствия физического развития возрасту ребенка. В первом полугодии использовались международные нормы постнатального роста недоношенных INTERGROWHT-21, во втором полугодии – стандарты роста детей грудного и раннего возраста, разработанные Всемирной организацией здравоохранения. Начиная с 6 месяцев жизни помимо массы, длины тела и окружности головы оценивался ИМТ у детей с поздней недоношенностью в анамнезе (табл. 27).

Таблица 27 — Характеристика антропометрических показателей детей с поздней недоношенностью в анамнезе на первом году жизни

Возраст	Центильная зона	Количество детей, абс., (%)			
		Масса тела	Длина тела	Окр.головы	ИМТ
1 месяц	Ниже 3	4 (3,8)	2 (1,9)	0	
	3-15	16 (15,2)	11 (10,5)	13 (12,4)	
	15-50	52(49,5)	51 (48,6)	22 (21,0)	
	50-85	23 (22)	28 (26,6)	54 (51,4)	
	85-97	10 (9,5)	13 (12,4)	16 (15,2)	
	Выше 97	0	0	0	
2 месяца	Ниже 3	1 (0,9)	0	0	
	3-15	9 (8,6)	19 (18,1)	10 (9,6)	
	15-50	32 (30,5)	53 (50,5)	25 (23,8)	
	50-85	50 (47,6)	23 (21,9)	54 (51,4)	
	85-97	13 (12,4)	10 (9,5)	16 (15,2)	
	Выше 97	0	0	0	
3 месяца	Ниже 3	0	0	0	
	3-15	10 (9,5)	19 (18,1)	10 (9,6)	

Продолжение табл. 27

3 месяца	15-50	21 (20,0)	53 (50,5)	21 (20,0)	
	50-85	51 (48,5)	23 (21,9)	54 (51,4)	
	85-97	22 (21,0)	10 (9,5)	20 (19,0)	
	Выше 97	1 (1,0)	0	0	
4 месяца	Ниже 3	0	0	0	
	3-15	10 (9,5)	7 (6,7)	8 (7,6)	
	15-50	22 (21,0)	54 (51,4)	22 (21,0)	
	50-85	49 (46,7)	24 (22,9)	57 (54,3)	
	85-97	24 (22,8)	20 (19,0)	18 (17,1)	
	Выше 97	0	0	0	
5 месяцев	Ниже 3	0	0	0	
	3-15	7 (6,7)	7 (6,7)	5 (4,8)	
	15-50	26 (24,7)	53 (50,5)	38 (36,2)	
	50-85	51 (48,6)	24 (22,8)	44 (41,9)	
	85-97	21 (20,0)	21 (20,0)	18 (17,1)	
	Выше 97	0	0	0	
6 месяцев	Ниже 3	0	0	0	
	3-15	9 (8,5)	7 (6,7)	5 (4,8)	7 (6,7)
	15-50	24 (22,9)	53 (50,5)	25 (23,8)	23 (21,9)
	50-85	51 (48,6)	27 (25,7)	53 (50,4)	53 (50,4)
	85-97	21 (20,0)	18 (17,1)	22 (21,0)	22 (21,0)
	Выше 97	0	0	0	0
7 месяцев	Ниже 3	0	0	0	0
	3-15	7 (6,7)	4 (3,8)	6 (5,7)	6 (5,7)
	15-50	26 (24,8)	54 (51,4)	22 (21,0)	22 (21,0)
	50-85	55 (52,4)	24 (22,9)	44 (41,9)	55 (52,4)
	85-97	17 (16,1)	23 (21,9)	33 (31,4)	20 (19,0)
	Выше 97	0	0	0	2 (1,9)
8 месяцев	Ниже 3	0	0	0	0
	3-15	6 (5,7)	6 (5,7)	5 (4,8)	7 (6,7)
	15-50	35 (33,3)	56 (53,3)	36 (34,3)	22 (21,0)
	50-85	45 (42,9)	22 (21,0)	48 (45,7)	55 (52,3)
	85-97	17 (16,2)	21 (20,0)	16 (15,2)	19 (18,1)
	Выше 97	2 (1,9)	0	0	2 (1,9)
9 месяцев	Ниже 3	0	0	0	0
	3-15	7 (6,7)	6 (5,7)	4 (3,8)	5 (4,8)
	15-50	23 (21,9)	54 (51,4)	21 (20,0)	23 (21,9)
	50-85	56 (53,3)	29 (27,6)	59 (56,2)	59 (56,2)
	85-97	19 (18,1)	16 (15,3)	21 (20,0)	16 (15,2)
	Выше 97	0	0	0	2 (1,9)
10 месяцев	Ниже 3	0	0	0	0
	3-15	7 (6,7)	6 (5,7)	3 (2,9)	2 (1,9)

Окончание табл.27

	15-50	20 (19,0)	59 (56,3)	22 (20,9)	18 (17,1)
	50-85	57 (54,3)	20 (19,0)	63 (60,0)	60 (57,2)
	85-97	19 (18,1)	20 (19,0)	17 (16,2)	20 (19,0)
	Выше 97	2 (1,9)	0	0	5 (4,8)
11 месяцев	Ниже 3	0	0	0	0
	3-15	6 (5,7)	3 (2,9)	2 (1,9)	3 (2,9)
	15-50	19 (18,1)	60 (57,2)	22 (21,0)	20 (19,0)
	50-85	63 (60)	22 (20,9)	61 (58,1)	62 (59,1)
	85-97	17 (16,2)	20 (19,0)	20 (19,0)	18 (17,1)
	Выше 97	0	0	0	2 (1,9)
12 месяцев	Ниже 3	0	0	0	0
	3-15	2 (1,9)	4 (3,8)	2 (1,9)	2 (1,9)
	15-50	20 (19,0)	58 (55,2)	22 (20,9)	20 (19,0)
	50-85	61 (58,2)	20 (19,0)	61 (58,2)	64 (61,0)
	85-97	20 (19,0)	23 (22,0)	20 (19,0)	17 (16,2)
	Выше 97	2 (1,9)	0	0	2 (1,9)

Как видно из таблицы 27 большинство детей на первом году жизни имеют средние показатели физического развития. Масса тела менее 3 центиля зарегистрирована у 3,8% детей (n=4) в 1 месяц и 1 ребенка в 2 месяца. Доля детей с массой тела между 3 и 15 центилем на первом году колеблется от 16% до 2%, процент детей с низкой массой тела уменьшается во втором полугодии жизни, массу тела выше средней (85-97 центиль) имели от 9,5% до 22,9% в различные эпикризные сроки, а выше 97 центиля имел 1 (1%) ребенок в 3 месяца и 2 (1,9%) ребенка в 10 и 12 месяцев. Аналогичная тенденция получена и при анализе соответствия длины тела и окружности головы возрасту ребенка: максимальное число детей с низкой длиной тела (3-15 центиль) зарегистрировано в двухмесячном возрасте — 19 детей (18,1%), минимальное в 11 месяцев — 3 ребенка (2,9%), длина тела менее 3 центиля отмечена у 2 детей (1,9%) в месячном возрасте. Доля детей с длиной тела, входящей в зону между 85 и 97 центилем, колебалась от 9,5% (n=10) до 21,9% (n=23). Окружность головы менее 3 центиля не зарегистрирована ни у одного ребенка, максимальный процент детей с оценкой окружности головы соответствующей зоне между 3 и 15 центилем определен в месячном возрасте, минимальный в 11 и 12 месяцев — 2 ребенка (1,9%), каждый

пятый поздний недоношенный имел окружность головы, соответствующую 85-97 центильному коридору.

Анализ соответствия ИМТ возрасту ребенка показал, что от 1,9% (n=2) до 6,7% (n=7) детей имели ИМТ, соответствующий 3-15 центилю; ИМТ менее 3 центиля не отмечен ни у одного позднего недоношенного. Каждый пятый (15,2%-20%) ребенок имел ИМТ выше среднего (85-97 центиль), ИМТ выше 97 центиля регистрировался у 2 детей (1,9%) в 7, 8, 9, 11 и 12 месяцев, максимальное число детей с высоким ИМТ отмечено в 10 месяцев (4,8%, n=5).

После изучения антропометрических показателей дети разделены на 3 группы. В первую группу вошли 77 детей с физическим развитием на первом году жизни, соответствующим возрасту. Во вторую группу включено 10 детей с низкими показателями физического развития (показатели физического развития входили в 1 и 2 центильные коридоры в течение 3 эпикризных сроков), 3 группу составили 10 детей с показателями физического развития, вошедшими в 5 и 6 центильные коридоры в течение 3 эпикризных сроков. Проведен сравнительный анализ ранней гормональной адаптации в трех группах. Нам не удалось установить достоверных различий концентрации гормонов пуповинной крови в группах сравнения, но отмечена более низкая концентрация Т3 и Т4 свободного на 4 сутки (рис.22-23) в группе детей с низкими показателями физического развития (2 группа). Результаты представлены в таблице 28.

Таблица 28 — Уровень гормонов щитовидной железы на 4 сутки жизни в 3 группах сравнения

		Me	[Q ₁ ; Q ₃]	p
Т3 4 сутки (нмоль/л)	1 группа	1,91	[1,75; 2,09]	<0,001* p _{2 группа – 1 группа} < 0,001 p _{3 группа – 2 группа} = 0,001
	2 группа	1,47	[1,44;1,52]	
	3 группа	1,98	[1,75;2,12]	
Т4 св. 4 сутки (пмоль/л)	1 группа	21,3	[19,1;27,2]	0,045* p _{2 группа – 1 группа} = 0,039*
	2 группа	18,8	[17,18;20,78]	
	3 группа	22,9	[19,5;25,62]	

* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)

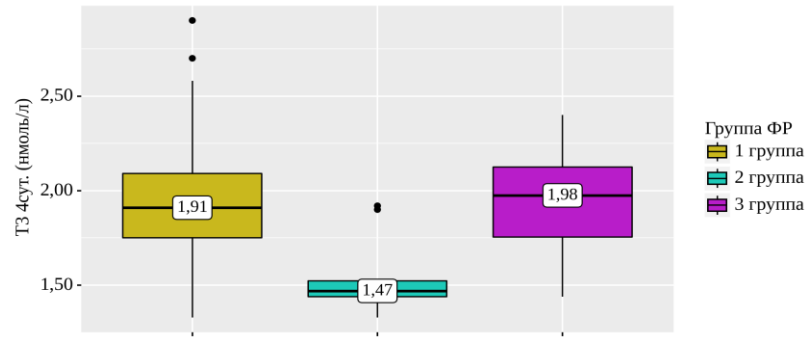


Рисунок 22 — Уровень Т3 на 4 сутки жизни в 3 группах равнения

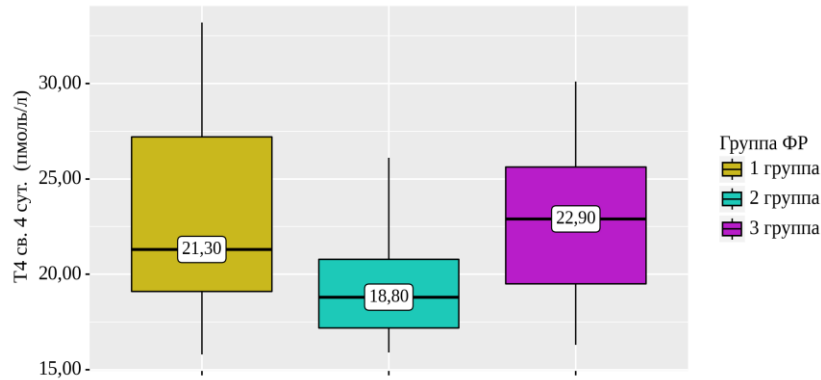


Рисунок 23 — Уровень Т4 свободного на 4 сутки жизни в 3 группах равнения

Для оценки диагностической значимости снижения уровня трийодтиронина и тироксина свободного на 4 сутки жизни при прогнозировании низкого физического развития на первом году жизни выполнен анализ ROC-кривых. Результаты представлены на рисунках 25-26.

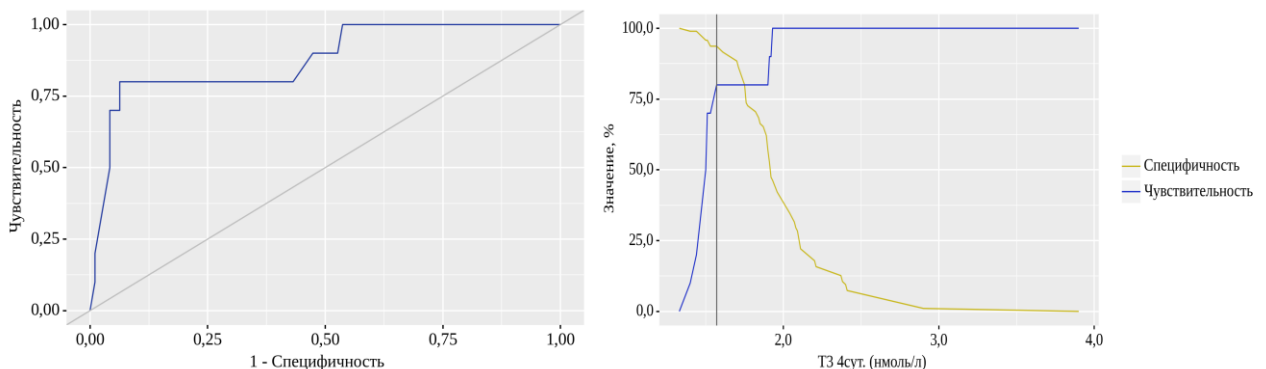


Рисунок 24 – ROC-кривая, характеризующая вероятность низкого физического развития на первом году жизни от уровня трийодтиронина на 4 сутки

Площадь под ROC-кривой составила $0,877 \pm 0,042$ с 95% ДИ: $0,795 - 0,959$ ($p < 0,001$). Низкое физическое развитие прогнозировалось при значении концентрации трийодтиронина на 4 сутки $1,57$ нмоль/л и ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили $80,0\%$, $93,7\%$ соответственно.

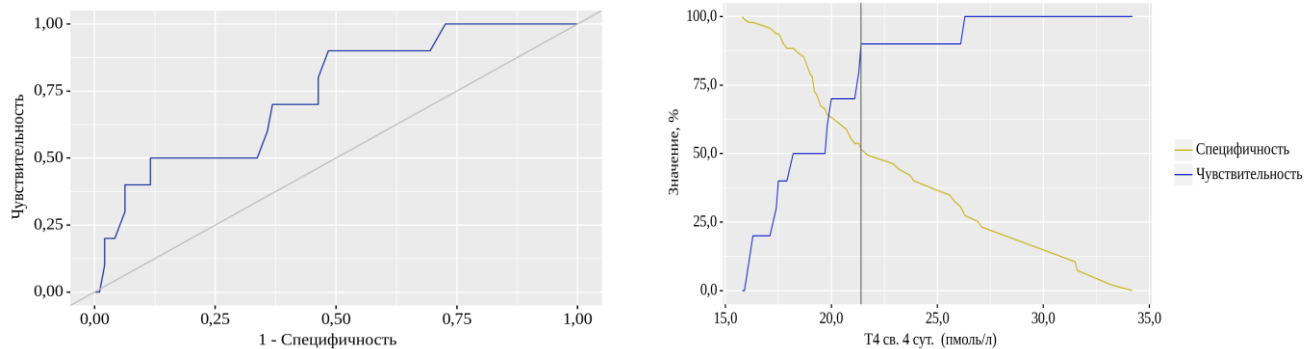


Рисунок 25 – ROC-кривая, характеризующая вероятность низкого физического развития на первом году жизни от уровня тироксина свободного на 4 сутки

Площадь под ROC-кривой составила $0,737 \pm 0,070$ с 95% ДИ: $0,599 - 0,876$ ($p < 0,014$). Снижение скорости постнатального роста прогнозировалось при значении концентрации тироксина свободного на 4 сутки $21,4$ пмоль/л и ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили $90,0\%$ и $51,6\%$, соответственно.

Психомоторное развитие на первом году жизни детей с поздней недоношенностью в анамнезе оценивалось с учетом скорректированного возраста ребенка по ведущим линиям развития (по методике Э. Л. Фрухт, Н. М. Шелованова, М. О. Кистяковской, С. М. Кривиной). За нормальное нервно-психическое развития ребенка принимали овладение умениями в пределах ± 15 дней от скорректированного возраста, при более раннем формировании навыка делали заключение об опережении НПП, при задержке формирования навыка на более чем 15 дней — отставание в НПП. Результаты представлены в таблице 29.

Таблица 29 — Характеристика НПР на первом году жизни детей, рожденных на 34-36 неделе гестации

Характеристика НПР	1 месяц, асб.,(%)	3 месяца асб.,(%)	6месяцев асб.,(%)	9месяцев асб.,(%)	12месяцев асб.,(%)
Ускоренное	0 (0)	2 (1,9)	3 (2,9)	4 (3,8)	2 (1,9)
Соответствует возрасту	75 (71,4)	76 (72,4)	78 (74,3)	78 (74,3)	77 (73,3)
Отставание	30 (28,6)	27 (25,7)	24 (22,8)	23 (21,9)	26 (24,8)

Катамнестическое наблюдение поздних недоношенных показало, что у большинства детей НПР соответствовало возрасту (71,4%-74,3%). Доля поздних недоношенных детей, имеющих опережение в психомоторном развитии не превышала 3,8% и колебалась от 0 до 3,8% в различные эпикризные сроки. Все дети имели опережение в НПР на 1 эпикризный срок. Отставание в НПР имела четверть детей (21,9%-28,6%) из группы наблюдения, у большинства детей задержка в психомоторном развитии была только на 1 эпикризный срок, что является нижней границей рекомендованных сроков формирования навыков. Доля детей с задержкой НПР на 2 эпикризных срока (I степень, задержка по 1-2 показателям, II степень, задержка по 3-4 показателям) и не превышала 5,7% (3,8%-5,7%).

Проведен анализ фоновой заболеваемости поздних недоношенных на первом году жизни по данным медицинской документации (карт амбулаторного больного ф025/у-04, дистанционных карт наблюдения). Полученные результаты представлены в таблице 30.

Таблица 30 — Фоновая заболеваемость на первом году жизни детей, рожденных на 34-36 неделе гестации

Уточненный диагноз по МКБ-10	Абс., (%)
Железодефицитная анемия неуточненная D50.9	26 (24,7)
Латентный дефицит железа E61.1	15 (14,2)

Продолжение табл. 30

Функциональные нарушения кишечника K59	47 (44,8)
Младенческая регургитация (синдром младенческих срыгиваний) R92.1	18 (17,1)
Непереносимость лактозы неуточненная E73.9	3 (2,8)
Специфические расстройства развития моторной функции F82	26 (24,7)
Доброкачественная внутричерепная гипертензия G93.2	6 (5,8)
Нарушения засыпания и поддержания сна G47	5 (4,7)
ДМЖП Q21.0	3 (2,8)
ООО Q21.1	17 (16,2)
Атопический дерматит L20	16 (15,2)
Аллергическая крапивница L50.0	1 (0,9)
Паховая грыжа K40.9	4 (3,8)
Пупочная грыжа K42.9	1 (0,9)
Гидроцеле N43.2	3 (2,8)
Дисплазия тазобедренных суставов M24.8	2 (1,9)
Пяточно-вальгусная косолапость Q66.4	8 (7,6)
Другие врожденные нарушения проходимости почечной лоханки и мочеточника (пиелэктазия) Q62.3	12 (11,4)
Врожденные стеноз и стриктура слезного протока Q10.5	4 (3,8)

Обращает внимание высокая распространенность среди поздних недоношенных дефицитных состояний: каждый четвертый ребенок страдает железодефицитной анемией (ЖДА) (24,7%), еще 14,2% поздних недоношенных имеют латентный дефицит железа. Симптомы со стороны ЖКТ отмечены более чем у половины детей – 44,8% детей имели функциональные нарушения кишечника, 17,1% – младенческие срыгивания. Неблагоприятное действие факторов риска перинатального периода на нейроразвитие проявилось у детей с поздней недоношенностью в анамнезе высокой частотой нарушений развития моторной функции (F82) зарегистрированной у каждого четвертого ребенка (24,7%); доброкачественная внутричерепная гипертензия развилась у 5,8% детей,

нарушения засыпания и поддержания сна отмечены у 4,7% поздних недоношенных.

Для оценки резистентности поздних недоношенных инфекционным заболеваниям рассчитывался индекс резистентности (ИР) – отношение количества ОРИ к числу месяцев наблюдения [9-11]. Индекс резистентности менее 0,32 соответствует хорошей резистентности организма, ИР 0,33-0,49 – сниженной, 0,5-0,67 – низкой, ИР более 0,67 – очень низкой. Результаты представлены в таблице 31.

Таблица 31 – Характеристика резистентности инфекционным заболеваниям на первом году жизни детей, рожденных на 34-36 неделе гестации

Индекс резистентности (ИР)	Число детей, асб., (%)
менее 0,32	48 (45,7)
0,33-0,49	35(33,3)
0,5-0,67	22 (21)
более 0,67	0

Половина поздних недоношенных (45,7%) имела хорошую резистентность инфекционным заболеваниям, из них 16 детей (15,2%) не имели инфекционных заболеваний на первом году жизни, треть наблюдаемых детей (33,3%) имела сниженную резистентность, а каждый пятый недоношенный – низкую резистентность. Установлено отсутствие связи между уровнем гормонов в ранний неонатальный период и соматической, инфекционной заболеваемостью на первом году жизни у детей, рожденных на 34-36 неделе гестации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема преждевременных родов не теряет своей актуальности на протяжении многих десятилетий, ежегодно до 10% беременностей заканчиваются досрочно, большинство преждевременных родов происходит на сроке 34-36 недель. Считается, что только 10% из них могут быть предотвращены и беременность возможно пролонгировать до доношенного срока, остальные являются «неизбежными» [1,47,91,100,119,147]. В течение долгого времени внимание специалистов перинатальной медицины было сосредоточено на младенцах с экстремальной недоношенностью, тем самым в тени оставалась самая многочисленная группа преждевременно рожденных детей – поздние недоношенные. Считается, что основной вклад в рост поздних преждевременных родов вносят роды по медицинским показаниям, но также усиливается влияние факторов риска самопроизвольных преждевременных родов, таких как инфекции урогенитального тракта, диабет, ожирение у матери, многоплодие [12,30,55,94,106,150].

Большинству поздних недоношенных достаточно проведения рутинных мероприятий в родильном зале, они имеют массо-ростовые показатели приближенные к таковым у доношенных новорожденных, что создает впечатление ложного благополучия. Долгое время считалось, что поздние недоношенные нуждаются только в уходе, не более чем доношенные новорожденные, но родившись на 6 недель раньше срока, они пропускают критический период развития специфичный для третьего триместра. Потеря этого периода для поздних недоношенных становится морфологическим субстратом и предрасполагающим фактором развития ряда патологических процессов [77,147,150].

Поздние недоношенные новорожденные, чаще нуждаются в переводе в отделения интенсивной терапии, более трети от госпитализированных в ОРИТ поздних недоношенных имеют дыхательные нарушения, в структуре которых преобладает респираторный дистресс, транзиторное тахипноэ, врожденная пневмония [50,54,97]. Последствия перенесенной гипоксии и асфиксии, гипогликемия, гипербилирубинемия, нестабильная терморегуляция, трудности в

становлении энтерального кормления значительно чаще осложняют течение неонатального периода у поздних недоношенных и в совокупности приводят к более длительному пребыванию в родовспомогательных учреждениях, увеличивают частоту раздельного пребывания, повышают потребность в переводах на второй этап выхаживания [78,85,100,109,146,150]. Данные полученные на первом этапе исследования согласуются с мировыми тенденциями. Воронежской области две трети недоношенных рождены на 34-36 неделе гестации (68,9-70,4%), из них до 2% детей рождены в состоянии тяжелой асфиксии (2019 год – 1,7%, 2020 году – 1,66 %, 2021 году – 1,6%), каждый десятый поздний недоношенный нуждался в респираторной терапии (2019 год – 11,6%, 2020 год – 13,0%, 2021 год – 12,6%), отмечено снижение доли детей нуждающихся в инвазивной ИВЛ (2019 год – 5,7%, 2020 год – 5,5%, 2021 год – 4,5%), потребность в экзогенном сурфактанте отмечена у 0,9%-1,5% поздних недоношенных. Большинство поздних недоношенных новорожденных нуждается в переводе в отделения второго этапа выхаживания: 68,1% (n=518) в 2019 году, 76,1% (n=549) в 2020 году, 73,7% (n=511) в 2021 году. Медиана длительности пребывания на втором этапе выхаживания в 2019 году составила 14 [10-19] койко-дней, в 2020 году – 12 [10-17] койко-дней, в 2021 году – 14 [10–19,75] койко-дней. Отсутствие отоакустической эмиссии по результатам первого этапа аудиологического скрининга зарегистрировано у трети поздних недоношенных новорожденных Воронежской области: 2019 год – 28,3% (n=215), 2020 год – 27,9% (n=201), 2021 год – 29,0% (n=201).

Последствия поздней недоношенности не ограничиваются неонатальным периодом – дети, рожденные на 34-36 неделе гестации, имеют больше повторных госпитализаций на первом году жизни, показатель младенческой смертности среди них превышает таковой у доношенных в 3 раза [28,57,78,85,118,140,146]. Поздние недоношенные имеют худшие показатели школьной успеваемости, трудности с овладением коммуникативными навыками, чаще имеют задержку речевого и моторного развития [26,32,53,74,87,134]. Молодые взрослые с поздней недоношенностью в анамнезе имеют повышенный риск формирования

метаболического синдрома, ожирения, нарушений липидного обмена, артериальной гипертензии, ХБП [38,51,82,117,126,130,140].

Родившись на 6 недель раньше срока, поздние недоношенные новорожденные могут иметь практически полное сходство с доношенными новорожденными, но гестационная незрелость существенно влияет на их адаптационный ресурс в ранний неонатальный период. Это влияние не так очевидно, как у новорожденных с меньшим гестационным возрастом и зачастую реализуется через тонкие механизмы регуляторных систем – нервной и эндокринной. Современные научные данные не содержат исчерпывающей информации об особенностях гормонального статуса поздних недоношенных новорожденных в ранний неонатальный период, связи гормональных нарушений и течения раннего адаптационного периода, а также их влияния на последующее развитие детей, рожденных на 34-36 неделе гестации, поиск ответов на эти вопросы и послужил целью нашего исследования.

Для достижения поставленной цели нами решались следующие задачи: уточнить характеристики раннего неонатального периода и потребность в медицинской помощи поздних недоношенных новорожденных, рожденных в Воронежской области с 01.2019 по 12.2021 гг.; определить влияние перинатальных факторов риска на функциональную активность тиреоидной оси и оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники у поздних недоношенных; определить взаимосвязь гестационного возраста и уровня тиреоидных гормонов и кортизола в сыворотке крови; изучить влияние гормонального статуса на потребность поздних недоношенных новорожденных в методах интенсивной терапии в ранний неонатальный период; изучить состояние здоровья и особенности развития на первом году жизни детей, рожденных на 34-36 неделе гестации и определить влияние гормонального статуса в ранний неонатальный период на последующее развитие поздних недоношенных; разработать рекомендации по выявлению нарушений ранней гормональной адаптации и катamnестическому наблюдению поздних недоношенных новорожденных. Проведено ретроспективное и проспективное исследование, включившее 2194 детей в возрасте от рождения до 1

года. Среди исследуемых у 2174 детей, рожденных на 34-36 неделе, по данным регистра кабинета катамнеза детей, родившихся недоношенными, изучен материнский анамнез, физическое развитие при рождении, оценка по Апгар, потребность в интенсивной терапии и переводах на второй этап стационарного лечения, результаты первого этапа аудиологического скрининга; 125 детей наблюдались проспективно и разделены на 2 группы: основная группа исследования: 105 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 34-36 недель, последовательно родившихся в БУЗ ВО ВБСМП№10; группа сравнения, включившая 20 доношенных новорожденных с неосложненным течением раннего неонатального периода, родившихся в БУЗ ВО ВБСМП№10. На первом этапе исследования проведен анализ рождаемости и частоты преждевременных родов в Воронежской области в 2019-2021гг. по данным, полученным из формы №32 (приказ Росстата об утверждении формы от 31.12.2020 № 876), приложения №1 к приказу департамента здравоохранения Воронежской области №666. Проведен анализ регистра кабинета катамнеза детей, родившихся недоношенными, консультативно-диагностического центра Воронежской областной детской клинической больницы №1 за 2019-2021 гг., изучен акушерско-гинекологический анамнез женщин, родивших на 34-36 неделе гестации, и характеристики раннего неонатального периода 2174 поздних недоношенных новорожденных.

На втором этапе исследования проведено клинико-лабораторное обследование новорожденных основной группы исследования (n=105) и группы сравнения (n=20). У новорожденных основной группы подробно изучены анамнестические данные (материнский анамнез — течение беременности, исходы предыдущих беременностей, акушерско-гинекологический и соматический анамнез), физическое развитие на момент рождения, оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте, потребность в первичной реанимационной помощи, течение раннего неонатального периода, вид вскармливания, потребность в методах интенсивной терапии, биохимические показатели крови в ранний неонатальный период, необходимость в переводе на второй этап выхаживания, диагноз при выписке,

уточненный по МКБ-10. Гормональный статус исследован в двух группах сравнения.

Третий этап исследования посвящен катamnестическому наблюдению поздних недоношенных новорожденных основной группы (n=105) в течение первого года жизни. Проведена ежемесячная оценка физического, психического развития, а также изучена заболеваемость поздних недоношенных на первом году жизни по данным медицинской документации (карт амбулаторного больного ф025/у-04, дистанционных карт наблюдения).

Большинство поздних недоношенных основной группы исследования рождены от женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом: у 40% (n=42) имели место выкидыши и мертворождения в анамнезе, у 52,4% (n=55) беременность в первой половине осложнилась угрозой выкидыша, в 44,8% (n=47) случаев беременность протекала на фоне хронического инфекционно-воспалительного процесса уrogenитального тракта, 3/4 беременностей (n=76, 72,4%) осложнялись плацентарными нарушениями, признаки внутриутробного страдания плода определены у 21,9% (n=23) беременных, маловодие и ангирамнион – 6,7% (n=7), многоводие – 11,4% (n=12), преэклампсия развилась у 23,8% (n=25) женщин, преждевременная отслойка плаценты – 3,8% (n=4), гепатоз – 2,9% (n=3). Более половины поздних недоношенных рождены путем операции кесарева сечения (n=55, 52,4%), в 42,9% (n=45) случаев преждевременное родоразрешение потребовалось по медицинским показаниям. Среди соматической патологии наиболее часто течение беременности осложняла артериальная гипертензия (22,9%, n=24), анемия (n=55, 52,4%), гестационный сахарный диабет (n=24, 22,9%) и ожирение (11,4%, n=12).

Анализ течения раннего неонатального периода у 105 новорожденных основной группы показал, что 17,1% (n=18) новорожденных имели показатели физического развития «малые для срока гестации», массо-ростовые показатели ниже 3 перцентиля имели 2,8% (n=3) детей, 9,5% (n=10) новорожденных имели показатели физического развития «большие для гестационного срока». Оценку по шкале Апгар менее 7 баллов на 1 минуте жизни имели 73,3% новорожденных, в

состоянии тяжелой асфиксии родилось 1,9% (n=2) поздних недоношенных, к 5 минуте у большинства детей отмечалась стабилизация состояния, оценку 6 и менее баллов получили 9,5% (n=10) поздних недоношенных. Первичная стабилизация в родильном зале была необходима 26,6% (n=28) новорожденных, инвазивная ИВЛ в родильном зале потребовалась 1,9% (n=2) детей. Сочетанное действие неблагоприятных факторов риска перинатального периода и морфо-функциональная незрелость выражается нарушением каскада адаптационных процессов у поздних недоношенных, проявляющимися нестабильностью терморегуляции (27,6%, n=29), гипогликемией, патологической гипербилирубинемия (40%, n=42), клинически значимыми срыгиванием (35,2%, n=37), медиана становления полного энтерального кормления у поздних недоношенных составила 2 дня [2;4], нарушение ритма сердца как проявление незрелости вегетативной регуляции отмечено у 8 детей (7,6%), ВЖК I-II степени – 11 детей (10,47%), 43,8% (n=46) поздних недоношенных имели отрицательный результат аудиологического скрининга.

Дыхательные нарушения отмечены у 39% (n=41) новорожденных и включили респираторный дистресс синдром (P22) (n=18, 17,1%), транзисторное тахипноэ (P22.1) (n=17, 16,2%), апноэ новорожденных (P28.3) (n=3, 2,9%), врожденную пневмонию (P23) (n=3, 2,9%). В респираторной терапии нуждалась треть поздних недоношенных (n=33, 31,4%), 4,8% (n=5) детей достаточной была оксигенотерапия, 11,4% (n=12) – СРАР, инвазивная ИВЛ потребовалась 15,2% (n=16) поздних недоношенных, из них 4,8% (n=5) нуждались в заместительной сурфактантной терапии.

Более 2/3 поздних недоношенных новорожденных (n=75, 71,4%) переведены в отделения выхаживания, структура заболеваемости при выписке из родильного дома представлена следующими нозологиями: внутриутробная гипоксия (n=90, 85,7%), неонатальная желтуха (n=42, 40%) асфиксия при рождении (n=39, 37,1%), срыгивания и руминация новорожденного (n=37, 35,2%), неонатальная гипогликемия (n=24, 22,9%), респираторный дистресс (n=18, 17,1%), транзисторное тахипноэ (n=17, 16,2%), ВЖК I-II ст. (n=11, 10,47%), церебральная

возбудимость ($n=10$, 9,5%), церебральная депрессия ($n=9$, 8,6%), нарушение ритма сердца ($n=8$, 7,6%) доля остальных заболеваний не превышала 5%.

Для оценки неблагоприятного действия факторов риска перинатального периода, действующих на организм поздних недоношенных, проведен анализ основных лабораторных показателей, характеризующих течение ранней постнатальной адаптации новорожденных. Средние значения биохимических показателей, определяемых на 3 сутки жизни у поздних недоношенных типичны для преждевременно рожденных детей, и не выходят за пределы референсных интервалов. Значительные отклонения биохимических показателей регистрировались не более чем у 9% детей: выраженная гипопротеинемия (общий белок менее 40 г/л) отмечалась у 8,5% ($n=9$) детей, 7 детей (6,6%) имели уровень мочевины выше 8,0 ммоль/л, концентрация креатинина на 3 сутки выше 90 мкмоль/л отмечена у 4 новорожденных (3,8%).

Для оценки ранней гормональной адаптации поздних недоношенных новорожденных определялись показатели нейгормональных регуляторных систем, на данном этапе исследования была сформирована группа сравнения, включившая 20 доношенных новорожденных с нормальным течением раннего неонатального периода. Исследовалась концентрация гормонов в пуповинной крови и в периферической венозной крови на 4 сутки, взятой в утренние часы перед кормлением. Новорожденные со сроком гестации 34-36 недель имели сниженную концентрацию Т3 ($p<0,001$), более высокую концентрацию ТТГ ($p<0,001$) и Т4 общего ($p<0,001$), определяемых в пуповинной крови, на 4 сутки жизни гормональный статус поздних недоношенных характеризовался сниженной концентрацией ТТГ ($p<0,001$), Т3 ($p<0,001$), Т4 общего ($p<0,001$), Т4 свободного ($p<0,001$). Анализ концентрации кортизола в ранний неонатальный период не показал различий между группами исследования. Установлены слабые отрицательные связи гестационного возраста и уровня ТТГ ($-0,225$, $p=0,012$) и Т4 общего пуповинной крови ($-0,297$, $p<0,001$), связь гестационного возраста и концентрации Т4 свободного, кортизола пуповинной крови не была статистически значимой, Т3 пуповинной крови находится в прямой зависимости от срока

гестации (0,37, $p < 0,001$), показатели тиреостата на 4 сутки жизни прямо зависели от срока гестации: ТТГ (0,296, $p < 0,001$), Т3 (0,296, $p < 0,001$), Т4 общий (0,307, $p < 0,001$), Т4 свободный (0,265, $p = 0,003$). Установлены отрицательные корреляционные связи ТТГ, Т4 свободного, Т4 общего и положительная связь Т3 пуповинной крови с массой и длиной тела при рождении.

Отмечено отсутствие корреляционных связей между концентрацией ТТГ и гормонами щитовидной железы пуповинной крови, что может быть связано с незрелостью регулирующих прямых и обратных связей в тиреоидной оси. Установлена прямая умеренная по силе связь между уровнем кортизола и Т3 пуповинной крови (0,339, $p < 0,001$), что вероятно, связано с активирующим действием кортизола на ферменты системы дейодирования, также обнаружена заметная прямая связь Т3 и Т4 св. пуповинной крови (0,543, $p < 0,001$). На 4 сутки отмечена отрицательная корреляционная связь между Т4 общим и ТТГ (-0,483, $p < 0,001$), что вероятно свидетельствует о формировании регуляторных взаимоотношений в тиреоидной оси, связь кортизола и тиреоидных гормонов на 4 сутки жизни меняет направление – отмечается отрицательная корреляционная связь между уровнем кортизола и Т4 общим (-0,501, $p < 0,001$). Гормональный статус доношенных новорожденных в ранний неонатальный период характеризовался наличием связей, не отмеченных у поздних недоношенных: прямые связи ТТГ и Т4 общего пуповинной крови (0,453, $p = 0,045$), а также Т4 свободного и Т4 общего пуповинной крови (0,708, $p < 0,001$), связь кортизола пуповинной крови у доношенных новорожденных была обратной с тиреоидными гормонами: ТТГ пуп. – Кортизол пуп. (-0,770, $p < 0,001$), Т3 пуп. – Кортизол пуп. (-0,488, $p = 0,029$), Т4 общ. пуп. – Кортизол пуп. (-0,691, $p < 0,001$), Т4 св. пуп. – Кортизол пуп. (-0,484, $p = 0,031$). На 4 сутки жизни установлены отрицательные связи Т3 и Т4 свободного (-0,523, $p = 0,018$), Т4 общего (-0,503, $p = 0,024$), прямая связь Т4 свободного и Т4 общего (0,437, $p = 0,05$).

Анализ влияния факторов риска перинатального периода на гормональный статус поздних недоношенных показал, что использование ВРТ, артериальная

гипертензия и преэклампсия у беременной, ПОНРП, плацентарные нарушения и отеки беременных, инфекция урогенитального тракта, вид родоразрешения не оказывали влияния на концентрацию исследуемых гормонов в ранний неонатальный период. При декомпенсации нарушений и развитии признаков внутриутробного страдания плода отмечено снижение концентрации кортизола пуповинной крови ($p=0,006$), новорожденные от поздних преждевременных родов с самостоятельно начавшейся родовой деятельностью имели более высокую концентрацию кортизола пуповинной крови ($p=0,035$), новорожденные от матерей, страдающих гестационным диабетом имели повышенную концентрацию кортизола на 4 сутки жизни ($p=0,017$), с ожирением – сниженный Т4 общий в пуповинной крови ($p=0,022$), многоводие связано со снижением Т3 ($p=0,002$) и Т4 свободного ($p=0,017$) пуповинной крови, а также повышенным уровнем кортизола на 4 сутки ($p=0,002$), маловодие напротив ассоциировано с значительно более низкой концентрацией кортизола на 4 сутки жизни ($p=0,024$). Новорожденные от матерей с угрозой невынашивания имели более низкий уровень Т4 свободного в пуповинной крови ($p=0,006$) и Т4 свободного на 4 сутки жизни ($p=0,009$), анемия во время беременности приводила к повышению концентрации кортизола ($p=0,049$) и Т3 в пуповинной крови ($p=0,003$) и снижению ТТГ на 4 сутки жизни ($p=0,006$). Не установлено влияние антенатальной профилактики РДСН на гормональный статус поздних недоношенных новорожденных. Установлена прямая зависимость между оценкой по шкале Апгар и концентрацией Т3, Т4 свободного пуповинной крови, ТТГ и Т4 свободного на 4 сутки, новорожденные нуждающиеся в первичной реанимационной помощи имели снижение уровня Т3 ($p<0,001$) и Т4 свободного ($p=0,004$) пуповинной крови и Т4 на 4 сутки жизни ($p=0,003$), отмечена отрицательная связь уровня лактата и кортизола пуповинной крови ($r -0,226$, $p=0,021$).

Установлена связь гормонального статуса поздних недоношенных новорожденных в ранний неонатальный период с течением кардиореспираторной адаптации. Новорожденные, нуждающиеся в респираторной терапии, имели сниженную концентрацию Т3 ($p<0,001$), Т4 свободного ($p<0,001$), кортизола

($p < 0,001$) пуповинной крови, на 4 сутки жизни отмечалось снижение Т4 свободного ($p < 0,001$) и повышение концентрации кортизола ($p = 0,014$). Поздние недоношенные новорожденные с нестабильной гемодинамикой, нуждающиеся в проведении кардиотонической терапии имели следующие особенности гормонального статуса: снижение уровня Т3 ($p < 0,001$), Т4 свободного ($p = 0,001$) и кортизола ($p = 0,005$) пуповинной крови, на 4 сутки отмечается снижение концентрации Т4 свободного ($p = 0,015$).

Анализ ROC-кривых подтвердил тесную связь между функциональным состоянием эндокринной системы новорожденного и потребностью в респираторной и кардиотонической терапии. Наиболее значимо респираторный и гемодинамический статус поздних недоношенных связан с уровнем Т3 и Т4 пуповинной крови. Потребность поздних недоношенных новорожденных в респираторной терапии прогнозировалось при значении Т3 пуповинной крови ниже или равном 0,49 нмоль/л (Se 81,8% , Sp 81,9%). Площадь под ROC-кривой составила $0,906 \pm 0,028$ с 95% ДИ: 0,850 – 0,961 ($p < 0,001$). Потребность в респираторной терапии прогнозировалось при значении Т4 свободного пуповинной крови ниже или равном 12,3 пмоль/л (Se 81,8%, Sp 88,9%). Площадь под ROC-кривой составила $0,866 \pm 0,034$ с 95% ДИ: 0,798 – 0,933 ($p < 0,001$). Потребность в кардиотонической терапии прогнозировалось при значении Т3 пуповинной крови ниже или равном 0,46 нмоль/л (Se 85,7%, Sp 86,7%). Площадь под ROC-кривой составила $0,928 \pm 0,032$ с 95% ДИ: 0,865 – 0,99 ($p < 0,001$). Потребность в кардиотонической терапии прогнозировалось при значении Т4 свободного пуповинной крови ниже или равном 11,9 пмоль/л (Se 85,7%, Sp 74,5%). Площадь под ROC-кривой составила $0,870 \pm 0,050$ с 95% ДИ: 0,773 – 0,967 ($p = 0,001$).

Второй этап исследования заключался в катамнестическом наблюдении поздних недоношенных новорожденных в течение первого года жизни. Оценивалось физическое, нервно-психическое развитие и заболеваемость детей с поздней недоношенностью в анамнезе.

Большинство детей, рожденных на 34-36 неделе гестации, на первом году жизни имели средние показатели физического развития. Доля детей с массой тела менее 3 центиля не превышала 3,8% (n=4), между 3 и 15 центилем – 16% (n=16), массу тела выше средней (85-97 центиль) имели от 9,5% до 22,9% в различные эпикризные сроки, выше 97 центиля – 2 (1,9%) ребенка. Число детей с длиной тела менее 3 центиля составило 1,9% (n=2), с низкой длиной тела (3-15 центиль) – 18,1% (n=19), доля детей с длиной тела входящей в зону между 85 и 97 центилем колебалась от 9,5% (n=10) до 21,9% (n=23). Окружность головы менее 3 центиля не зарегистрирована ни у одного ребенка, число детей с окружностью головы соответствующей зоне между 3 и 15 центилем составило 12,5% (n=13), каждый пятый имел окружность головы, соответствующую 85-97 центильному коридору. ИМТ, соответствующий оценке 3-15 центиля имели 6,7% (n=7), ИМТ менее 3 центиля не отмечен ни у одного позднего недоношенного, каждый пятый (15,2%-20%) имел ИМТ выше среднего (85-97 центиль), ИМТ выше 97 центиля – 5 детей (4,8%).

После изучения антропометрических показателей дети разделены на 3 группы: в первую группу вошли 77 детей с физическим развитием на первом году жизни, соответствующим возрасту. Во вторую группу включено 10 детей с низкими показателями физического развития (показатели физического развития входили в 1 и 2 центильные коридоры в течение 3 эпикризных сроков), 3 группу составили 10 детей с показателями физического развития, вошедшими в 5 и 6 центильные коридоры в течение 3 эпикризных сроков. Отмечена более низкая концентрация Т3 ($p < 0,001$) и Т4 свободного ($p < 0,045$) на 4 сутки в группе детей с низкими показателями физического развития (2 группа). Низкие показатели физического развития на первом году жизни прогнозировалось при значении концентрации Т3 на 4 сутки ниже или равном 1,57 нмоль/л (Se 80,0%, Sp 93,7%), AUC-ROC $0,877 \pm 0,042$ с 95% ДИ: 0,795 – 0,959 ($p < 0,001$) и при уровне Т4 свободного на 4 сутки ниже или равном 21,4 пмоль/л (Se 90,0%, Sp 51,6%), AUC-ROC $0,737 \pm 0,070$ с 95% ДИ: 0,599 – 0,876 ($p < 0,014$).

Катамнестическое наблюдение поздних недоношенных показало, что у большинства детей ННР соответствовало возрасту (71,4%-74,3%), доля детей, имеющих опережение в психомоторном развитии, не превышала 3,8% в различные эпикризные сроки. Все дети имели опережение в ННР на 1 эпикризный срок. Отставание в ННР имела четверть детей (21,9%-28,6%), у большинства детей задержка в психомоторном развитии была только на 1 эпикризный срок, доля детей с задержкой ННР на 2 эпикризных срока не превышала 5,7% (3,8%-5,7%).

Анализ фоновой заболеваемости показал высокую распространенность среди поздних недоношенных дефицитных состояний: 24,7% детей страдали ЖДА, еще 14,2% имели латентный дефицит железа. Функциональные нарушения кишечника отмечены у 44,8%, младенческие срыгивания – 17,1%, отмечена высокая распространенность нарушений развития моторной функции (F82) (24,7%); доброкачественная внутричерепная гипертензия развилась у 5,8% детей, нарушения засыпания и поддержания сна отмечены у 4,7% поздних недоношенных.

Отмечена хорошая резистентность инфекционным заболеваниям у 45,7% детей, из них 16 детей (15,2%) не имели эпизодов ОРИ на первом году жизни, треть наблюдаемых детей (33,3%) имела сниженную резистентность, а каждый пятый недоношенный – низкую резистентность.

Таким образом, результаты исследования демонстрируют особенности ранней гормональной адаптации поздних недоношенных новорожденных, а также влияние функционального состояния гипоталамо-тиреоидной оси и оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники на течение раннего неонатального периода, в частности кардиореспираторный статус, поздних недоношенных новорожденных и темп физического развития на первом году жизни.

Полученные результаты исследования позволили сделать выводы и в соответствии с этим составить практические рекомендации.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Влияние гормонального статуса в ранний неонатальный период на постнатальную адаптацию новорожденных, в частности недоношенных, является не до конца изученной проблемой. Открытым остается вопрос, как долго сохраняются нарушения гормонального статуса, возникшие в неонатальном периоде.

Также перспективным в плане дальнейшей разработки может стать исследование обоснованности коррекции нарушений гормонального статуса у новорожденных, длительно нуждающихся в интенсивной терапии.

ВЫВОДЫ

1. В Воронежской области 69,8-70,4% недоношенных рождены на 34-36 неделе гестации, ранний неонатальный период поздних недоношенных характеризуется высокой частотой патологических состояний, требующих оказания интенсивной терапии и перевода на второй этап выхаживания, что создает значительное бремя для неонатальной и педиатрической служб.
2. Установлена прямая связь между оценкой по Апгар и уровнем Т3, Т4 свободного пуповинной крови, ТТГ и Т4 свободного на 4 сутки, новорожденные, нуждающиеся в первичной реанимационной помощи, имели снижение уровня Т3 и Т4 свободного пуповинной крови и Т4 свободного на 4 сутки жизни. При развитии признаков внутриутробного страдания плода отмечено снижение концентрации кортизола пуповинной крови, уровень лактата обратно связан с кортизолом пуповинной крови.
3. Установлена взаимосвязь гестационного возраста и гормонального статуса, проявляющаяся у поздних недоношенных сниженной концентрацией Т3, более высокой концентрацией ТТГ и Т4 общего пуповинной крови и последующим истощением тиреоидной оси к 4 суткам жизни по сравнению с детьми рожденными в срок.

4. Гипофункция щитовидной железы и надпочечников у поздних недоношенных новорожденных ассоциирована с потребностью в респираторной и кардиотонической терапии. Определены пороговые значения концентрации гормонов пуповинной крови ниже, которых прогнозировалась потребность новорожденных в респираторной и кардиотонической терапии.
5. Установлена высокая распространенность на первом году жизни у детей, рожденных на 34-36 неделе гестации, дефицитных состояний, нарушений развития моторной функции, ОРВИ. Отдаленные последствия гормональных нарушений выражалась в связи сниженного уровня Т4 свободного и Т3 на 4 сутки жизни с низкими показателями физического развития.
6. Разработана программа для ЭВМ, позволяющая выделить среди поздних недоношенных новорожденных группу риска по нарушению ранней гормональной адаптации и рекомендации по катamnестическому наблюдению за детьми из группы высокого риска.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На основании данных, полученных при изучении материнского анамнеза поздних недоношенных, рожденных в Воронежской области, выделены факторы риска поздних преждевременных родов, составлена «Шкала-опросник для оценки риска поздних преждевременных родов», рекомендованная к использованию врачам-акушерам-гинекологами для определения риска поздних преждевременных родов и принятия своевременных мер для возможного пролонгирования беременности.
2. Родоразрешение на 34-36 неделе беременности необходимо проводить в учреждениях 2 и 3 уровня оказания помощи в связи с высокой частотой нарушений неонатальной адаптации у поздних недоношенных, проявляющихся респираторными и метаболическими расстройствами, нарушением энтерального кормления и функциональными расстройствами ЖКТ, что требует динамического наблюдения и своевременной коррекции развившихся патологических состояний у поздних недоношенных новорожденных.
3. Разработана программа для ЭВМ, позволяющая стратифицировать поздних недоношенных новорожденных по группам риска гормональных нарушений в ранний неонатальный период. Предложенный алгоритм позволяет выявить новорожденных с высоким риском нарушений гормонального статуса в ранний неонатальный период и выделить их в отдельную группу катамнестического наблюдения.
4. Определение уровня Т4 свободного и Т3 на 4 сутки жизни у поздних недоношенных новорожденных может быть прогностическим тестом задержки постнатального роста. При уровне Т4 свободного ниже 18,3 пмоль/л и Т3 ниже 1,51 нмоль/л на 4 сутки жизни повышается вероятность задержки постнатального роста, что требует дополнительного контроля нутритивного статуса и коррекции выявленных нарушений.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

ОНМТ – очень низкая масса тела

ТРГ – тиреотропин-рилизинг-гормон

ТТГ – тиреотропный гормон

Т3 – трийодтиронин

рТ3 – реверсивный трийодтиронин

Т4 – тироксин

ТБГ – тироксин-связывающий глобулин

АКТГ – адренокортикотропным гормоном

КРГ – кортикотропин-рилизинг гормон

ПКВ – постконцептуальный возраст

ХБП – хроническая болезнь почек

СГВ – соответствует гестационному возрасту

МГВ – малый для гестационного возраста

БГВ – большой для гестационного возраста

ГВ – гестационный возраст

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

ПНН – поздние недоношенные новорожденные

ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния

ИМТ – индекс массы тела

НПР – нервно-психическое развитие

СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности

ОАЭ – отоакустическая эмиссия

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

IQ – intelligence quotient коэффициент интеллекта

ФР – физическое развитие

ИФА – иммуноферментный анализ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акушерство : национальное руководство / Г. М. Савельева, Г. Т. Сухих, В. Н. Серов, В. Е. Радзинский. – Москва : ГЭОТАР-Медиа. – 2017. – 934 с.
2. Влияние эстрогенов на морфогенез надпочечных желез / Е. Ю. Шаповалова, Т. А. Бойко, Ю. Г. Барановский, Е. Г. Шелепа // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2018. – № 2. – С. 73-80.
3. Громнацкая, Н. Н. Грудное вскармливание как метод профилактики метаболического синдрома у детей / Н. Н. Громнацкая, Н. И. Громнацкий // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Том 13, № 2. – С. 31–32.
4. Дедов, И. И. Эндокринология / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев. – Москва : Медицина. – 2000. – 632 с.
5. Детская эндокринология / И. И. Дедов, В. А. Петеркова, О. А. Малиевский, Т. Ю. Щиряева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа. – 2016. – 256 с.
6. Динамика и прогноз смертности новорожденных в организациях родовспоможения Российской Федерации / Д. О. Иванов, В. К. Юрьев, К. Е. Моисеева [и др.] // Медицина и организация здравоохранения. – 2021. – Том 6, № 3. – С. 4-19.
7. Довжикова, И. В. Кортизол при беременности (обзор литературы) / И. В. Довжикова // Acta Biomedica Scientifica. – 2010. – № 6 (76). – С. 227.
8. Значение грудного вскармливания в профилактике отдаленных нарушений метаболизма : обзор литературы / И. А. Беляева, Л. С. Намазова-Баранова, Т. В. Турти [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2015. – № 1. – С. 52-58.
9. Корнеева, Л. Н. К вопросу о критериях определения категории «часто болеющие дети» / Л. Н. Корнеева, Н. А. Казберюк // Современная медицина. Актуальные вопросы // Сборник статей по материалам XXV Международной научно-практической конференции. – Том 25, № 11. – Новосибирск : СибАК. – 2013. – С. 93-97.

10. Кузьменко, Л. Г. К дискуссии о конституции человека, конституциональных типах и диатезах / Л. Г. Кузьменко // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2005. – № 5. – С. 76-86.
11. Латышева, Е. А. Первичные иммунодефициты: состояние проблемы на сегодняшний день. JMФ-центры в России / Е. А. Латышева // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – № 12 (6). – С. 73-77.
12. Любшис, А. Поздний недоношенный: проблемы и вызовы / А. Любшис // Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2017. – №1 (36). – С. 27-32.
13. Мамалыга, М. Л. Взаимообусловленность церебральных и сердечно-сосудистых нарушений при судорожной активности мозга / М. Л. Мамалыга. – Москва : Московский педагогический государственный университет. – 2015. – 224 с.
14. Мариотти, С. Нормальная физиология гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и ее связь с другими эндокринными железами и нервной системой / С. Мариотти // Клиническая тиреологическая. – 2003. – Том 1, № 4. – С. 10-18.
15. Маслянюк, Н. А. Поздние недоношенные дети: факторы риска развития дыхательных расстройств / Н. А. Маслянюк // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – № 66. – С. 42.
16. Нефрология : национальное руководство : краткое издание / под редакцией Н. А. Мухина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа. – 2014. – 608 с.
17. Олхэгер, Э. Компонентный состав тела у «Поздних» недоношенных новорожденных в первые 10 суток жизни и при достижении постконцептуального возраста доношенной беременности / Э. Олхэгер, К. Тёрнквист // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2014. – № 3(5). – С. 41-50.
18. Особенности неонатальной адаптации и постнатального развития детей, родившихся на сроке гестации 34 0/7-36 6/7 недель / Л. А. Тимофеева, И. И. Рюмина, О. В. Ионов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 1. – С. 72-76.

19. Особенности ранней адаптации у поздних недоношенных детей / И. И. Логвинова, Н. И. Иванова, О. С. Малюкова [и др.] // LJournal. – 2017. – № 72. – С. 50-52.
20. Отеллин, В. А. Формирование патологий головного мозга в эмбриональный период / В. А. Отеллин // Природа. – 2003. – № 9. – С. 54-59.
21. Поздние недоношенные – группа высокого риска ранних и отдаленных осложнений? / Л. Н. Софронова, Л. А. Федорова, А. Н. Кянксеп [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2018. – № 97 (1). – С. 131-140.
22. Поздние недоношенные дети: насколько они нуждаются в специализированной медицинской помощи? / Л. А. Тимофеева, А. Р. Киртбая, Д. Н. Дегтярев [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 4. – С. 94-101.
23. Поздние недоношенные: основные факторы риска и исходы (обзор) / Л. А. Тимофеева, Д. Р. Шарафутдинова, М. Н. Шакая, В. В. Лазарева // Сеченовский вестник. – 2016. – № 3 (25). – С. 79-83.
24. Попова, К. Е. Неонатальная адаптация детей-реконвалесцентов реанимации при рождении / К. Е. Попова, О. И. Галянт, О. А. Сенькевич // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 37-41.
25. Разработанные ВОЗ нормы роста детей : рабочая программа. – Switzerland : World Health Organization, 2006. – URL: <http://www.who.int/childgrowth/ru/>. – Текст: электронный.
26. Роль нейроспецифических белков в диагностике неврологической патологии у дошкольников, родившихся на 34-37-й неделях гестации / Д. А. Яхиева-Онихимовская, О. А. Сенькевич, А. С. Широкова, О. И. Галянт // Вопросы практической педиатрии. – 2017. – Том 12, № 4. – С. 49-53.
27. Состояние здоровья недоношенных детей раннего возраста, рожденных на поздних сроках гестации / И. И. Логвинова, А. В. Кубышкина, М. И. Когутницкая, Е. Я. Каледина // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2017. – № 20 (3). – С. 8-13.

28. Факторы, ассоциированные с исключительно грудным вскармливанием поздних недоношенных детей в неонатальном стационаре: одномоментное исследование / Е. А. Приходько, И. А. Беляева, А. Ю. Кругляков [и др.]. – Текст: электронный // Вопросы современной педиатрии. – 2022. – Том 21, № 1. – С. 29-35. – URL: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i1/2384>.
29. Храмова, Е. Б. Эпидемиология, скрининг, диагностика врожденной дисфункции коры надпочечников в Западно-Сибирском регионе : специальности: 14.00.09 – «Педиатрия», 14.00.03 «Эндокринология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Храмова Елена Борисовна ; Тюменская государственная медицинская академия Росздрава. – Тюмень. – 2007. – 45 с.
30. Шишкина, К. Ю. Риски развития патологии у детей, зачатых с использованием меодов экстракорпорального оплодотворения (обзор литературы) / К. Ю. Шишкина, Н. В. Бирюкова // The Scientific Heritage. – 2021. – № 66, Часть 2. – С. 56-59.
31. Эндокринные аспекты функционирования фетоплацентарного комплекса (обзор литературы) / О. Р. Григорян, Р. К. Михеев, Н. Н. Волеводз [и др.] // Проблемы репродукции. – 2017. – Том 23, № 1. – С. 15-24. – DOI 10.17116/repro201723115-24.
32. Яхиева-Онихимовская, Д. А. Многофакторный анализ событий перинатального периода в причинно-следственной связи с детской психопатологией / Д. А. Яхиева-Онихимовская, О. А. Сенькевич // Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. – № 3. – С. 64-69.
33. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm / M. J. Teune, S. Bakhuizen, C. Gyamfi Bannerman [et al.] // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2011. – № 205 (4). – P. 374. e1-9.
34. ADHD and developmental speech/language disorders in late preterm, early term and term infants / N. Z. Rabie, T. M. Bird, E. F. Magann [et al.]. – DOI 10.1038/jp.2015.28 // Journal of Perinatology. – 2015. – Volume 35 (8). – P. 660-664.

35. ADHD and learning disabilities in former late preterm infants: A population-based birth cohort / M. N. Harris, R. G. Voigt, W. J. Barbaresi [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2012-3588 // *Pediatrics*. – 2013. – Volume 132 (3). – P. 630-636.
36. Adult outcomes of being born late preterm or early term – what do we know? / E. Kajantie, S. Strang-Karlsson, K. A. I. Evensen, P. Haaramo. – DOI 10.1016/j.siny.2018.11.001 // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. – 2019. – Volume 24. – P. 66-83.
37. Althabe, F. Born too soon: the global action report on preterm birth / F. Althabe. – Geneva : WHO, 2014. – 112 p.
38. Ambulatory blood pressure and its variability in adults born preterm / M. Sipola-Leppänen, R. Karvonen, M. Tikanmäki [et al.] // *Hypertension*. – 2015. – № 65. – P. 615-621.
39. Association Between Moderate and Late Preterm Birth and Neurodevelopment and Social-Emotional Development at Age 2 Years / J. L. Cheong, L. W. Doyle, A. C. Burnett [et al.]. – DOI 10.1001/jamapediatrics.2016.4805 // *JAMA Pediatrics*. – 2017. – Volume 171 (4). – e164805.
40. Back, S. A. White matter injury in the preterm infant: pathology and mechanisms / S. A. Back. – DOI 10.1007/s00401-017-1718-6 // *Acta Neuropathologica*. – 2017. – Volume 134 (3). – P. 331-349.
41. Basal serum cortisol concentration in very low birth weight infants / J. H. Hwang, B. S. Lee, C. Y. Kim [et al.]. – DOI 10.1016/j.pedneo.2019.03.003 // *Pediatrics and Neonatology*. – 2019. – Volume 60 (6). – P. 648-653.
42. Bassett, J. H. D. Role of thyroid hormones in skeletal development and bone maintenance / J. H. D. Bassett, G. R. Williams // *Endocrine Reviews*. – 2016. – Volume 37 (2). – P. 135-187.
43. Bernal, J. Thyroid hormones and brain development / J. Bernal. – DOI 10.1016/S0083-6729(05)71004-9 // *Vitam Horm.* – 2005. – Volume 71. – P. 95-122.
44. Births: Final Data for 2019 / J. A. Martin, B. E. Hamilton, M. J. K. Osterman [et al.] // *National vital statistics reports*. – 2021. – Volume 70 (2). – P. 1-51.

45. Body fat and fat free mass all-cause mortality / J. Bigaard, K. Frederiksen, A. Tionneland [et al.] // *Obesity Research*. – 2004. – Volume 12. – P. 1042-1049.
46. Boies, E. G. ABM Clinical Protocol #10: Breastfeeding the Late Preterm (34–36 6/7 Weeks of Gestation) and Early Term Infants (37–38 6/7 Weeks of Gestation), Second Revision 2016 / E. G. Boies, Y. E. Vaucher. – DOI 10.1089/bfm.2016.29031.egb // *Breastfeeding Medicine*. – 2016. – Volume 11. – P. 494-500.
47. Born too soon: the global action report on preterm birth / F. Althabe, Z. Bhutta, H. Blencowe [et al.] – Geneva : WHO, 2014. – 112 p.
48. Brain structure and neurological and behavioural functioning in infants born preterm / C. E. Kelly, D. K. Thompson, J. L. Cheong [et al.]. – DOI 10.1111/dmcn.14084. // *Developmental Medicine & Child Neurology*. – 2019. – Volume 61 (7). – P. 820-831.
49. Breastfeeding progression in late preterm infants from birth to one month / R. B. Jónsdóttir, H. Jónsdóttir [et al.]. – DOI 10.1111/mcn.12893 // *Maternal and Child Nutrition*. – 2020. – Volume 16 (1). – e12893.
50. Bulut, C. Short-Term Outcomes and Mortality of Late Preterm Infants / C. Bulut, T. Gürsoy, F. Ovali. – DOI 10.5152/balkanmedj.2016.16721 // *Balkan Medical Journal*. – 2016. – Volume 33 (2). – P. 198-203.
51. Cardiometabolic risk factors in young adults who were born preterm / M. Sipola-Leppänen, M. Vääräsmäki, M. Tikanmäki [et al.] // *American Journal of Epidemiology*. – 2015. – № 181. – P. 861-873.
52. Clinical outcomes of near-term infants / M. L. Wang, D. J. Dorer, M. P. Fleming [et al.] // *Journal of Pediatrics*. – 2004. – № 114 (2). – P. 372-376.
53. Communication impairments in early term and late preterm children: a prospective cohort study following children to age 36 months / K. Stene-Larsen, R. E. Brandlistuen, A. M. Lang [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2014.08.027 // *The Journal of Pediatrics*. – 2014. – Volume 165 (6). – P. 1123-1128.

54. Consortium on Safe Labor. Respiratory morbidity in late preterm births / J. U. Hibbard, I. Wilkins, L. Sun [et al.] // JAMA. – 2010. – Volume 304(4). – P. 419-425.
55. Costantine, M. M. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis / M. M. Costantine, S. J. Weiner ; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network // Obstetrics and Gynecology. – 2009. – Volume 114, № 2, Part 1. – P. 354-364.
56. Darras, V. M. Regulation of thyroid hormone metabolism during fetal development / V. M. Darras, R. Hume, T. J. Visser. – DOI 10.1016/s0303-7207(99)00088-x // Molecular and Cellular Endocrinology. – 1999. – Volume 151 (1-2). – P. 37-47.
57. Delnord, M. Epidemiology of late preterm and early term births – An international perspective / M. Delnord, J. Zeitlin. – DOI 10.1016/j.siny.2018.09.001 // Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. – 2019. – Volume 24 (1). – P. 3-10.
58. Development of gastrointestinal motility / K. G. Margolis, J. A. Picoraro, R. A. Polin [et al.] // Fetal and neonatal physiology. – 5-th edition. – Philadelphia : Elsevier. – 2017. – Volume 1. – P. 881-888.
59. Developmental control of iodothyronine deiodinases by cortisol in the ovine fetus and placenta near term. / A. J. Forhead, K. Curtis, E. Kaptein [et al.]. – DOI 10.1210/en.2006-0712 // Endocrinology. – 2006. – Volume 147 (12). – P. 5988-5994.
60. Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants / F. L. R. Williams, J. Simpson, C. Delahunty [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2004-0869 // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2004. – Volume 89 (11). – P. 5314-5320.
61. Elective single embryo transfer and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis / R. Grady, N. Alavi, R. Vale [et al.] // Fertility and Sterility. – 2012. – Volume 97. – 324e31.

62. Embleton, N. D. Catch-Up Growth and Metabolic and Cognitive Outcomes in Adolescents Born Preterm / N. D. Embleton, T. Skeath. – DOI 10.1159/000365805 // Nestle Nutrition Institute Workshop Series. – 2015. – № 81. – P. 61-71.
63. Endocrine and nutritional regulation of fetal adipose tissue development / M. E. Symonds, A. Mostyn, S. Pearce [et al.] // Journal of Endocrinology. – 2003. – № 179 (3). – P. 293-299.
64. Eng, L. Thyroid Function during the Fetal and Neonatal Periods / L. Eng, L. Lam. – DOI 10.1542/neo.21-1-e30 // Neoreviews. – 2020. – Volume 21 (1). – P. 30-36.
65. Evans, L. Are there interventions that improve breastfeeding and the use of breast milk in late preterm infants? / L. Evans, C. Hilditch, A. Keir. – DOI 10.1111/jpc.14404 // Paediatrics & Child Health. – 2019. – Volume 55 (4). – P. 477-480.
66. Evolution and Determinants of Lung Function until Late Infancy among Infants Born Preterm / S. H. Lai, M. C. Chiang, S. M. Chu [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-019-57359-x // Scientific Reports. – 2020. – Volume 10 (1). – P. 490.
67. Favrais, G. Neurodevelopmental outcome of late-preterm infants: Literature review / G. Favrais, E. Saliba. – DOI 10.1016/j.arcped.2019.10.005 // Archives de Pediatrie. – 2019. – Volume 26 (8). – P. 492-496.
68. Fetal adrenal gland: Total gland volume and fetal zone to total gland ratio as markers of small for gestational age / U. N. Sennaiyan, S. J. Melov, C. Arcus. – DOI 10.1002/jcu.22852 // Journal of Clinical Ultrasound. – 2020. – Volume 48 (7). – P. 377-387.
69. Fisher, D. A. Congenital Hypothyroidism / D. A. Fisher. – Text: electronic // Thyroid international. – 2002. – № 3. – URL: http://www.thyronet.ru/spetsialistam/zhurnal/archiv/2002g/4/Vrojdennyi_gipotireoz.html.
70. Growth and morbidity of extremely preterm infants after early full enteral nutrition / C. Maas, A. R. Franz, S. von Krogh [et al.]. – DOI 10.1136/archdischild-2017-312917 // Archives of Disease in Childhood. – Fetal and Neonatal Edition. – 2018. – № 103 (1). – F79-F81.

71. Gurka, M. J. Long-term cognition, achievement, socioemotional, and behavioral development of healthy late-preterm infants / M. J. Gurka, J. LoCasale-Crouch, J. A. Blackman. – DOI 10.1001/archpediatrics.2010.83 // Archives of pediatrics & adolescent medicine. – 2010. – Volume 164 (6). – P. 525-532.
72. Hashkes, P. J. Joint laxity is not equal to hypermobility in preterm born children / P. J. Hashkes. – DOI 10.1016/j.jpeds.2018.04.014 // Journal of Pediatrics. – 2018. – № 197. – P. 1-2.
73. Hormone modeling in preterm neonates: establishment of pituitary and steroid hormone reference intervals / R. F. Greaves, J. Pitkin, C. S. Ho [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2015. – Volume 100 (3). – P. 1097-1103.
74. Huddy, C. L. Educational and behavioural problems in babies of 32-35 weeks gestation / C. L. Huddy, A. Johnson, P. L. Hope // Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition. – 2001. – Volume 85 (1). – P. 23-28.
75. Huff, K. Late Preterm Infants / K. Huff, R. S. Rose, W. A. Engle. – DOI 10.1016/j.pcl.2018.12.008 // Pediatric Clinics of North America. – 2019. – Volume 66 (2). – P. 387-402.
76. Human fetal and cord serum thyroid hormones: developmental trends and interrelationships / R. Hume, J. Simpson, C. Delahunty [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2004. – Volume 89 (8). – P. 4097-4103.
77. Impact of neonatal morbidity on the risk of developmental delay in late preterm infants / S. Martínez-Nadal, X. Demestre, L. Schonhaut [et al.] // Early Human Development. – 2018. – Volume 116. – P. 40-46.
78. Improving Evaluation and Treatment of Hyperbilirubinemia in Late Preterm Infants / S. A. Brown, J. Waldrop, J. D'Auria, J. Haushalter. – DOI 10.1097/JPN.0000000000000523 // The Journal of Perinatal and Neonatal Nursing. – 2020. – Volume 34 (4). – P. 346-351.
79. Integrative Review of Interventions to Promote Breastfeeding in the Late Preterm Infant / J. Cartwright, T. Atz, S. Newman [et al.]. – DOI

- 10.1016/j.jogn.2017.01.006 // Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing. – 2017. – Volume 46 (3) – P. 347-356.
80. Jain, L. Respiratory morbidity in late-preterm infants: prevention is better than cure! / L. Jain // American Journal of Perinatology. – 2008. – Volume 25 (2). – P. 75-78.
81. Kaempf, J. W. Antenatal corticosteroids for the late preterm infant and agnology / J. W. Kaempf, G. Suresh // Journal of Perinatology. – 2017. – № 37 (12). – P. 1265-1267.
82. Kajantie, E. Coronary heart disease and stroke in adults born preterm – the Helsinki Birth Cohort Study / E. Kajantie, C. Osmond, J. G. Eriksson // Paediatric and Perinatal Epidemiology. – 2015. – № 29. – P. 515-519.
83. Kallapur, S. G. Lung development and maturation / S. G. Kallapur, A. H. Jobe // Fanaroff and Martin's neonatal perinatal medicine / edited by R. J. Martin, A. A. Fanaroff, M. C. Walsh. – Philadelphia : Elsevier Saunders, 2015. – P. 1042-1059.
84. Kratzsch, J. Thyroid gland development and defects / J. Kratzsch, F. Pulzer // Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2008. – Volume 22 (1). – P. 57-75.
85. Late preterm: a new high-risk group in neonatology / D. Sharma, I. V. Padmavathi, S. A. Tabatabaii, N. J. Farahbakhsh. – DOI 10.1080/14767058.2019.1670796 // The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. – 2021. – Volume 34 (16). – P. 2717-2730.
86. Late-preterm birth by delivery circumstance and its association with parent-reported attention problems in childhood / N. M. Talge, C. Holzman, L. Egeren [et al.]. – DOI 10.1097/DBP.0b013e3182564704 // Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics. – 2012. – Volume 33 (5). – P. 405-415.
87. Lindström, K. Preterm birth and attention-deficit/hyperactivity disorder in schoolchildren / K. Lindström, F. Lindblad, A. Hjern. – DOI 10.1542/peds.2010-1279 // Pediatrics. – 2011. – Volume 127(5). – P. 858-865.
88. Long-term follow-up of cardiorespiratory outcomes in children born extremely preterm: Recommendations from a Canadian consensus workshop / S. L. Katz, T.

- M. Luu, A. M. Nuyt [et al.] // *Paediatrics & Child Health*. – 2017. – Volume 22 (2). – P. 75-79.
89. Lucchini, M. Cardio-respiratory phase locking in newborn and one month infants as a function of sleep state / M. Lucchini // Springer Singapore. – 2018. – Volume 1. – P. 791-794.
90. Lung function at term in extremely preterm-born infants: a regional prospective cohort study / M. H. Bentsen, T. Markestad, K. Øymar, T. Halvorsen // *BMJ Open*. – 2017. – Volume 7 (10). – P. 68-168.
91. Management of Preterm Labor / American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. Practice Bulletin № 171 // *Obstetrics and Gynecology*. – 2016. – Volume 128 (4). – P. e155-164. – DOI 10.1097/AOG.0000000000001711.
92. Maternal and birth characteristics are determinants of offspring thyroid function / T. I. Korevaar, L. Chaker, V. W. Jaddoe [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2016. – № 101. – P. 206-213.
93. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study / V. J. Pop, E. P. Brouwers, H. L. Vader [et al.]. – DOI 10.1046/j.1365-2265.2003.01822.x // *Clinical endocrinology*. – 2003. – Volume 59 (3). – P. 282-288.
94. Maternal obesity and risk of preterm delivery / S. Cnattingius, E. Villamor, S. Johansson [et al.] // *JAMA*. – 2013. – Volume 309. – 2362e70.
95. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study / J. Henrichs, J. J. Bongers-Schokking, J. J. Schenk [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2010-0415 // *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2010. – Volume 95 (9). – P. 4227-4234.
96. Maternal, infant, and delivery factors associated with neonatal thyroid hormone status / J. Herbstman, B. J. Apelberg, F. R. Witter [et al.] // *Thyroid*. – 2008. – № 18. – P. 67-76.
97. McIntir, D. D. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term / D. D. McIntir, K. J. Leveno. – DOI

- 10.1097/01.AOG.0000297311.33046.73 // Obstetrics and Gynecology. – 2008. – Volume 111 (1). – P. 35-41.
98. Mento, G. The case of late preterm birth: sliding forwards the critical window for cognitive outcome risk / G. Mento, C. Nosarti. – DOI 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.06.02 // Translational Pediatrics. – 2015. – Volume 4 (3). – P. 214-218.
99. Mizuno, K. The maturation and coordination of sucking, swallowing and respiration in preterm infants / K. Mizuno, A. Ueda // Journal of Pediatrics. – 2003. – № 142 (1). – P. 36-40.
100. Morgan, J. C. The late preterm infant / J. C. Morgan, E. M. Boyle // Journal of Paediatrics and Child Health. – 2018. – Volume 28 (1). – P. 13-17.
101. Mothers' Adaptation to a Late Preterm Infant When Breastfeeding / E. Gerhardtsson, A. Rosenblad, E. Mattsson, E. L. Funkquist. – DOI 10.1097/JPN.0000000000000463 // Journal of Perinatal & Neonatal Nursing. – 2020. – Volume 34 (1). – P. 88-95.
102. Muganthan, T. Early childhood health and morbidity, including respiratory function in late preterm and early term births / T. Muganthan, E. M. Boyle // Seminars in Fetal & Neonatal Medicine. – 2019. – № 24 (1). – P. 48-53.
103. Mullur, R. Thyroid hormone regulation of metabolism / R. Mullur, Y. Y. Liu, G. A. Brent. – DOI 10.1152/physrev.00030.2013 // Physiological Reviews. – 2014. – Volume 94 (2). – P. 355-382.
104. Natarajan, G. Short and Long-Term Outcomes of Moderate and Late Preterm Infants / G. Natarajan, S. Shankaran. – DOI10.1055/s-0035-1571150 // American Journal of Perinatology. – 2016. – Volume 33 (3). – P. 305-317.
105. Neonatal morbidity in late preterm small for gestational age neonates / B. M. Fishel, H. Y. Chen, S. C. Blackwell [et al.]. – DOI 10.1080/14767058.2019.1680630 // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. – 2020. – Volume 34 (19). – P. 3208-3213.
106. Neonatal outcomes of late preterm and early term birth / L. C. Machado, R. Passini, I. R. Rosa [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejogrb.2014.04.042 // European

- Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2014. – Volume 179. – P. 204-208.
107. Neonatal respiratory distress syndrome: are risk factors the same in preterm and term infants? / V. Condò, S. Cipriani, M. Colnaghi [et al.]. – DOI 10.1080/14767058.2016.1210597 // The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. – 2017. – Volume 30 (11). – P. 1267-1272.
108. Neonatal thyroid function and disorders / A. K. Chapman, Z. J. Farmer, L. D. Mastrandrea, K. A. Matlock // Clinical Obstetrics and Gynecology. – 2019. – Volume 62 (2). – P. 373-387.
109. Neurocognitive outcome in young adults born late-preterm / K. Heinonen, J. Lahti, S. Sammallaht [et al.]. – DOI 10.1111/dmcn.13616 // Raikkonen Developmental Medicine and Child Neurology. – 2018. – Volume 60 (3). – P. 267-274.
110. Newbern, D. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth / D. Newbern, M. Freemark // Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity. – 2011. – Volume 18 (6). – P. 409-416.
111. Ontogenesis of thyroid function and interactions with maternal function / M. J. Obregon, R. M. Calvo, F. E. D. Rey, G. Morreale de Escobar. – DOI 10.1159/000106821 // Endocrine Development. – 2007. – Volume 10. – P. 86-98.
112. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: A summary of the workshop sponsored by the National institute of child health and human development / T. N. Raju, R. D. Higgins, A. R. Stark [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2006-0018 // The Journal of Pediatrics. – 2006. – Volume 118 (3). – P. 1207-1214.
113. Pemberton, H. N. Thyroid hormones and fetal brain development / H. N. Pemberton, J. A. Franklyn, M. D. Kilby // Minerva Ginecologica. – 2005. – Volume 57 (4). – P. 367-378.
114. Pike, K. C. Respiratory consequences of late preterm birth / K. C. Pike, J. S. Lucas // Paediatric Respiratory Reviews. – 2015. – № 16 (3). – P. 182.

115. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systematic review / K. K. Ong, K. Kennedy, E. Castañeda-Gutiérrez [et al.]. – DOI 10.1111/apa.13128 // *Acta Paediatrica*. – 2015. – № 104 (10). – P. 974-986.
116. Predictors of the time to attain full oral feeding in late preterm infants / B. N. Jackson, B. N. Kelly, C. M. McCann [et al.] // *Acta Paediatrica*. – 2016. – № 105 (1). – P. 1-6.
117. Preterm birth and risk of chronic kidney disease from childhood into mid-adulthood: national cohort study / C. Crump, J. Sundquist, M. A. Winkleby, K. Sundquist. – DOI 10.1136/bmj.11346 // *BMJ*. – 2019. – Volume 365. – P. 27-34.
118. Preterm birth as a risk factor for metabolic syndrome and cardiovascular disease in adult life: a systematic review and meta-analysis / P. Markopoulou, E. Papanikolaou, A. Analytis [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2019.02.041 // *The Journal of Pediatrics*. – 2019. – Volume 210. – P. 69-80.
119. Preterm Labor and Birth: A Clinical Review / K. M. Griggs, D. A. Hrelac, N. Williams [et al.]. – DOI 10.1097/NMC.0000000000000656 // *MCN. The American journal of maternal child nursing*. – 2020. – Volume 45 (6). – P. 328-337.
120. Purisch, S. E. Epidemiology of preterm birth / S. E. Purisch, C. Gyamfi-Bannerman. – DOI 10.1053/j.semperi.2017.07.009 // *Seminars in Perinatology*. – 2017. – № 41 (7) – P. 387.
121. Radtke, J. V. The paradox of breastfeeding-associated morbidity among late preterm infants / J. V. Radtke. – DOI 10.1111/j.1552-6909.2010.01211.x // *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*. – 2011. – Volume 40 (1). – P. 9-24.
122. Ramachandrappa, A. The late preterm infant / A. Ramachandrappa, L. Jain // *Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine* / edited by R. Martin, A. Fanaroff, M. Walsh. – Philadelphia : Elsevier Saunders, 2015. – P. 577-591.
123. Recent advances in our understanding of the mechanisms of late lung development and bronchopulmonary dysplasia / S. D. E. Surate, J. A. Rodríguez-Castillo, K. Ahlbrecht, R. E. Morty. – DOI 10.1152/ajplung.00343.2017 // *American Journal of Physiology – Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2017. – Volume 313(6). – P. 1101-1153.

124. Re-evaluating «transitional neonatal hypoglycemia»: mechanism and implications for management / C. A. Stanley, P. J. Rozance, P. S. Thornton [et al.] // *Journal of Pediatrics*. – 2015. – № 166 (6). – P. 1520-1525.
125. Relationship between the cortisol levels in umbilical cord blood and neonatal RDS/TTN in twin pregnancies / H. Tsuda, T. Kotani, S. Sumigama [et al.]. – DOI 10.3109/14767058.2015.1077510 // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. – 2016. – Volume 29 (13). – P. 2151-2156.
126. Renal consequences of preterm birth / A. Stritzke, S. Thomas, H. Amin, [et al.]. – DOI 10.1186/s40348-016-0068-0 // *Molecular and Cellular Pediatrics*. – 2017. – Volume 4 (1). – P. 2.
127. Respiratory morbidity in late preterm births / J. U. Hibbard, I. Wilkins, L. Sun [et al.] // *JAMA*. – 2010. – № 304 (4). – P. 419-425.
128. Risk assessment and management to prevent preterm birth. / B. Koullali, M. A. Oudijk, T. A. Nijman [et al.]. – DOI 10.1016/j.siny.2016.01.005 // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. – 2016. – № 21(2). – P. 80-88.
129. Rozycki, H. J. Structure and development of alveolar epithelial cells / H. J. Rozycki, K. D. Hendricks-Munoz // *Fetal and neonatal physiology* / edited by R. A. Polin, S. H. Abman, D. H. Rowitch [et al.]. – 5-th edition. – Philadelphia : Elsevier, 2017. – Volume 1. – P. 809-813.
130. Rundell, K. Preterm Labor: Prevention and Management / K. Rundell, B. Panchal // *American Family Physician*. – 2017. – Volume 95 (6). – P. 366-372.
131. Sahni, R. Temperature control in newborn infants / R. Sahni // *Fetal and neonatal physiology* / edited by R. A. Polin, S. H. Abman, D. H. Rowitch [et al.]. – 5-th edition. – Philadelphia : Elsevier, 2017. – P. 459-482.
132. Salivary and serum cortisol levels in newborn infants / M. V. Forclaz, E. Moratto, A. Pennisi [et al.]. – DOI 10.5546/aap.2017.eng.262 // *Archivos Argentinos de Pediatría*. – 2017. – Volume 115 (3). – P. 262-266.
133. Schmaltz, C. Thyroid hormones in the neonate: an overview of physiology and clinical correlation / C. Schmaltz. – DOI 10.1097/ANC.0b013e3182609239 // *Advances in Neonatal Care*. – 2012. – Volume 12 (4). – P. 217-222.

134. School outcomes of late preterm infants: special needs and challenges for infants born at 32 to 36 weeks gestation / L. J. Chyi, H. C. Lee, S. R. Hintz [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2008. – Volume 153 (1). – P. 25-31.
135. Shapiro-Mendoza, C. K. Epidemiology of late and moderate preterm birth / C. K. Shapiro-Mendoza, E. M. Lackritz. – DOI 10.1016/j.siny.2012.01.007 // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. – 2012. – Volume 17 (3). – P. 120-125.
136. Short-term neonatal outcome in low-risk, spontaneous, singleton, late preterm deliveries / N. Melamed, G. Klinger, K. Tenenbaum-Gavish [et al.] // *Obstetrics & Gynecology*. – 2009. – Volume 114 (2, Part 1). – P. 253-260.
137. Slebodzinski, A. B. The appearance and activity of tissue thyroxine 5'- and 5-monodeiodinase during ontogenesis in the fetal pig / A. B. Slebodzinski, E. Brzezinska-Slebozinska. – DOI 10.1677/joe.0.1410243 // *Endocrinology*. – 1994. – Volume 141 (2). – P. 243-249.
138. Srinivas, J. R. Neurodevelopmental outcome of late-preterm infants: A pragmatic review / J. R. Srinivas // *Australian Journal of General Practice*. – 2018. – Volume 47 (11). – P. 776-781.
139. Suboptimal breastfeeding in the United States: Maternal and pediatric health outcomes and costs / M. C. Bartick, E. B. Schwarz, B. D. Green [et al.]. – DOI 10.1111/mcn.12366 // *Maternal and Child Nutrition*. – 2017. – Volume 13 (1). – e12366.
140. The association between late preterm birth and cardiometabolic conditions across the life course: A systematic review and meta-analysis / Y. Yoshida-Montezuma, E. Stone, S. Iftikhar [et al.]. – DOI 10.1111/ppe.12831 // *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. – 2022. – Volume 36 (2). – P. 264-275.
141. Thekkevedu, K. R. Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology / K. R. Thekkevedu, M. C. Guaman, B. Shivanna. – DOI 10.1016/j.rmed.2017.10.014 // *Respiratory Medicine*. – 2017. – Volume 132. – P. 170-177.
142. Thyroid hormone levels in late preterm, early term and term infants: a study with healthy neonates revealing reference values and factors affecting thyroid hormones

- / O. N. Aktas, T. Gursoy, E. Soysal [et al.]. – DOI 10.1515/jpem-2017-0215 // Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. – 2017. – № 30 (11). – P. 1191-1196.
143. Thyroid in pregnancy: From physiology to screening / D. Springer, J. Jiskra, Z. Limanova [et al.]. – DOI 10.1080/10408363.2016.1269309 // Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. – 2017. – Volume 54 (2). – P. 102-116.
144. Twenty-four-hour pattern of cortisol in the human fetus at term / M. Serón-Ferré, R. Riffo, G. J. Valenzuela, A. M. Germain. – DOI 10.1067/mob.2001.113322 // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2001. – Volume 184 (6). – P. 1278-1283.
145. Umbilical cord blood lactate: a valuable tool in the assessment of fetal metabolic acidosis / A. C. Gjerris, J. Staer-Jensen, J. S. Jørgensen [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejogrb.2007.10.004 // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2008. – Volume 139 (1). – P. 16-20.
146. Unbound bilirubin measurements in term and late-preterm infants / T. Hegyi, D. Chefitz, A. Weller [et al.]. – DOI 10.1080/14767058.2020.1761318 // The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. – 2020. – Volume 4. – P. 1-7.
147. Updates on an At-Risk Population: Late-Preterm and Early-Term Infants / D. L. Stewart, W. D. Barfield. – DOI <https://doi.org/10.1542/peds.2019-2760> // Journal of Pediatrics. – 2019. – Volume 144(5). – e20192760.
148. Van Der Kaay, D. C. Management of neonates born to mothers with Graves' Disease / D. C. Van Der Kaay, J. D. Wasserman, M. R. Palmert. – DOI 10.1542/peds.2015-1878 // Pediatrics. – 2016. – Volume 137 (4). – e20151878.
149. White matter alterations to cingulum and fornix following very preterm birth and their relationship with cognitive functions / C. Caldinelli, S. Froudish Walsh, V. Karolis [et al.] // NeuroImage. – 2017. – Volume 150. – P. 373-382.
150. Williams, J. E. The Late Preterm: A Population at Risk / J. E. Williams, Y. Pugh – DOI 10.1016/j.cnc.2018.07.001 // Critical Care Nursing Clinics of North America. – 2018. – Volume 30 (4). – P. 431-443.

151. Yeung, M. Y. Postnatal growth, neurodevelopment and altered adiposity after preterm birth--from a clinical nutrition perspective / M. Y. Yeung. – DOI 10.1080/08035250600724507 // *Acta Paediatrica*. – 2006. – № 95 (8). – P. 909-917.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Шкала-опросник для оценки риска поздних преждевременных родов

Факторы риска	0 баллов	1 балл
Перинатальные потери анамнезе (выкидыши, мертворождения и прерывания беременности)	нет	да
Высокий паритет родов (4 роды и выше)	нет	да
Использования для наступления настоящей беременности ВРТ	нет	да
Угроза выкидыша на ранних сроках, ИЦН	нет	да
Многоплодие	нет	да
Инфекционно-воспалительные заболевания уrogenитального тракта	нет	да
Артериальная гипертензия/преэклампсия	нет	да
Сахарный диабет/избыточная масса тела	нет	да

0-2 балла – низкий риск

3-5 балла – умеренный риск

6 и более – высокий риск

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Оценка риска развития нарушений гормонального статуса у поздних недоношенных новорожденных в ранний неонатальный период

Факторы риска	Нет	Да
Гестационный сахарный диабет у матери	0	1
Ожирение у матери	0	1
Многоводие/маловодие	0	1
Угроза невынашивания во время настоящей беременности	0	1
Анемия во время настоящей беременности	0	1
Признаки внутриутробного страдания плода/ дистресс плода	0	2
Низкая оценка по шкале Апгар и потребность в первичной реанимационной помощи в родильном зале	0	2
Потребность ПНН в респираторной терапии	0	3
Потребность ПНН в кардиотонической терапии	0	3

0-3 балла – низкий риск

4-7 балла – умеренный риск

8 и более – высокий риск