

Кубышкина Анастасия Васильевна

**РАННЯЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ АДАПТАЦИЯ ПОЗДНИХ НЕДОНОШЕННЫХ
НОВОРОЖДЕННЫХ**

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России)

Научный руководитель:

Ия Ивановна Логвинова – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ

Официальные оппоненты:

Сафина Асия Ильдусовна – доктор медицинских наук, профессор, Казанская государственная медицинская академия - филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии и неонатологии имени проф. Е.М. Лепского, заведующий кафедрой

Чугунова Ольга Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России)

Защита состоится 26 июня 2023 года в 15.30 на заседании диссертационного совета 21.2.006.01 ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10 и на сайте университета: <http://vrngmu.ru/>.

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

**Ученый секретарь
диссертационного совета**



Звягин Александр Алексеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 ОНМТ и ЭНМТ [Д. О. Иванов, В. К. Юрьев, К. Е. Моисеева и др., 2021, M. Delnord, J. Zeitlin. 2019, D. Sharma, I. V. Padmavathi, S. A. Tabatabaai, N. J. Farahbakhsh, 2021]. 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, составляющие 65% – 75% от всех недоношенных младенцев [D. Sharma, I. V. Padmavathi, S. A. Tabatabaai, N. J. Farahbakhsh, 2021, S. E. Purisch, C. Gyamfi-Bannerman, 2017, J. E. Williams, Y. Pugh, 2018]. Долгое время существовало мнение, что поздние недоношенные не нуждаются в специализированной помощи и им нужен лишь уход и наблюдение, не более чем доношенным новорожденным, но потеря последних 6 недель гестации существенно сказывается на их физиологической и метаболической зрелости, что объясняет высокую заболеваемость в раннем неонатальном периоде и на первом году жизни [M. Delnord, J. Zeitlin, 2019, L. C. Machado, R. Passini, I. R. Rosa, et al., 2014, J. E. Williams, Y. Pugh, 2018]. Поздние недоношенные имеют большую длительность пребывания в родовспомогательных учреждениях, чаще нуждаются в переводе в отделения второго этапа выхаживания, имеют больше повторных госпитализаций на первом году жизни [Н. А. Маслянюк, 2017, Л. А. Тимофеева, И. И. Рюмина, О. В. Ионов и др., 2017, Л. А. Тимофеева, А. Р. Киртбая, Д. Н. Дегтярев и др., 2016, G. Natarajan, S. Shankaran, 2016]. Ряд исследований демонстрирует связь поздней недоношенности с нарушениями нейроразвития, метаболическим синдромом, ожирением, гипертонией, диабетом 2 типа, ХПБ во взрослом возрасте [J. L. Cheong, L. W. Doyle, A. C. Burnett et al., 2017, M. Sipola-Leppänen, M. Vääräsmäki, M. Tikanmäki et al., 2015, S. L. Katz, T. M. Luu, A. M. Nuyt et al., 2017, P. Markopoulou, E. Papanikolaou, A. Analytis et al., 2019, A. Stritzke, S. Thomas, H. Amin, et al., 2017]. 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 реабилитации 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 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

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 Т3 ($p < 0,001$),

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 для прогнозирования потребности поздних недоношенных в респираторной и кардиотонической терапии. Долгосрочное влияние гормональных нарушений, выразилось 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 новорожденным, 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 проведен 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

Автором выполнен обзор литературы, составлен дизайн исследования, проведен сбор и анализ анамнестических, клинических, лабораторно-инструментальных данных, данных регистра кабинета катамнеза детей, родившихся недоношенными, выполнено 100% исследования на преаналитическом этапе, интерпретация, изложение полученных данных, статистический анализ, публикация результатов, в том числе, в соавторстве с научным руководителем, написание текста диссертации. Дети, включенные в исследование, осмотрены автором, проведена оценка физического, нервно-психического развития. Лабораторные исследования 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 внедрены в клиническую практику БУЗ ВО ВГКБСМП №10, родильный дом; БУЗ ВО ВОДКБ №1; БУЗ ВО ВРД №2 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 высокоточных 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 представлены на научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Студеникинские чтения-2019» (Москва, 2019), доклад 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 Всероссийском форуме с международным участием «Современные аспекты педиатрии» в рамках XVIII международной

Бурденковской конференции (Воронеж, 2022); I межвузовской конференции «Охрана репродуктивного здоровья детей и подростков» с международным участием (Воронеж, 2022); гибридной конференции «International Conference on Midwifery and Neonatal Care» (Париж, 2022); конкурсе «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

Опубликовано 11 работ, в том числе 3 статьи в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертационных исследований, 1 из которых входит в 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.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы

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 (ФР) при рождении, оценка по Апгар, потребность в интенсивной терапии и переводе на второй этап стационарного лечения, результаты первого этапа аудиологического скрининга; 125 детей наблюдались проспективно и разделены на 2 группы: основная группа (105 новорожденных с ГВ 34-36 недель); группа сравнения (20 доношенных новорожденных с неосложненным течением раннего неонатального периода). **На первом этапе** 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 БУЗ ВО ВОДКБ№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 (ПНН). **На втором этапе** проведено клинико-лабораторное обследование новорожденных основной группы исследования (n=105) и группы сравнения (n=20). У новорожденных основной группы подробно изучен материнский анамнез, ФР при рождении, оценка по Апгар на 1 и 5 мин., потребность в первичной реанимационной помощи, течение раннего неонатального периода, вид вскармливания, потребность в 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. **Третий этап** – катамнестическое наблюдение ПНН основной группы (n=105) в течение первого года жизни (ежемесячная оценка физического, психического развития), заболеваемость по данным медицинской документации (карт амбулаторного больного ф025/у-04, дистанционных карт наблюдения).

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

Продолжение табл. 3

	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

Антропометрические измерения проводились при рождении, в день выписки из родильного дома, далее – ежемесячно. Измерялась масса, длина тела, окружности головы, с 6 месяцев рассчитывался ИМТ. ФР в первом полугодии жизни оценено по нормам роста INTERGROWHT-21, далее по стандартам роста детей грудного и раннего возраста ВОЗ. Оценка НПП проводилась с учетом скорректированного возраста по ведущим линиям развития (Э. Л. Фрухт, Н. М. Шелованова, М. О. Кистяковской, С. М. Кривиной). Анализировалась заболеваемость на первом году жизни, рассчитан индекс резистентности (ИР).

Исследован ТТГ, Т3, Т4 общ. Т4 св. и кортизол. 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. Уровень гормонов в сыворотке определялся методом твердофазного ИФА с использованием наборов: ТиродИФА-ТТГ, ТиродИФА-трийодтиронин, ТиродИФА-тироксин, ТиродИФА-свободныйТ4, СтероидИФА-кортизол компании Алкор Био (Россия). Вариант конкурентного твердофазного ИФА лежит в основе определения концентрации Т4 свободный, Т4 общий, Т3, «сэндвич»-вариант твердофазного ИФА использован для определения уровня ТТГ.

Исследование уровня глюкозы проводилось глюкозооксидазным методом на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Clima MC-15 (RAL, Испания) реактивами «HUMAN» (Германия); белка – биуретовым методом на биохимическом фотометрическом анализаторе АБхФК-02-«НПП-ТМ» (ЗАО НПП «Техномедика», Россия) реактивами НПФ «Абрис+» (Россия). Концентрация лактата в сыворотке определялась энзиматическим коллометрическим методом на биохимическом фотометрическом анализаторе АБхФК-02-«НПП-ТМ» (ЗАО НПП «Техномедика», Россия) реактивами АО «Витал Девелопмент Корпорэйшн» (Россия); уровень мочевины и креатинина определялся кинетическим методом на биохимическом фотометрическом анализаторе АБхФК-02-«НПП-ТМ» (ЗАО НПП «Техномедика», Россия) реактивами АО «Диакон-ДС» (Россия).

Статистический анализ проведен с использованием программы StatTech v. 2.6.5 (ООО "Статтех", Россия). Распределение количественных показателей оценивалось с помощью критерия Шапиро-Уилка ($n < 50$) или критерия Колмогорова-Смирнова ($n > 50$). Количественные

показатели, имеющие нормальное распределение, описаны с помощью средних арифметических величин и стандартных отклонений, границ 95% ДИ. При отсутствии нормального распределения – медианы, нижнего и верхнего квартилей. Категориальные данные описаны с указанием абсолютных значений и процентных долей, их сравнение выполнено с помощью критерия хи-квадрат Пирсона ($n > 10$), точного критерия Фишера ($n < 10$). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, проведено с помощью t-критерия Стьюдента или t-критерия Уэлча в зависимости от равенства дисперсий. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение 3 и более групп по количественному показателю с нормальным распределением выполнено с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения – критерия Тьюки или Геймса-Хауэлла (в зависимости от равенства дисперсий), с распределением отличным от нормального – критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – критерия Данна с поправкой Холма. Различия считали достоверными при уровне $p < 0,005$. Связь количественных показателей оценивалась по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена (при распределении отличном от нормального), корреляции Пирсона (при нормальном распределении). Прогностическая модель зависимости количественной переменной от факторов разработана методом линейной регрессии. Оценка диагностической значимости количественных признаков проведена методом ROC-анализа. Разделяющее значение количественного признака в точке отсечения определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

Поздняя недоношенность – состояние проблемы в Воронежской области

Несмотря на снижение рождаемости, в 2019-2021 г в Воронежской области доля недоношенных младенцев оставалась постоянной: в 2019 г. – 5,56% ($n=1101$) от числа живорожденных, в 2020 г. – 5,54% ($n=1071$), в 2021 г. – 5,39% ($n=1013$). В 2019 г. для наблюдения в кабинет катамнеза БУЗ ВО ВОДКБ№1 поступило 760 (69,8%) ПНН, 2020 г. – 721 (70,3%), 2021 г. – 693 (70,4%). Анализ материнского анамнеза показал, что большинство поздних преждевременных родов начинались спонтанно (74,3-75,1%), остальные – по медицинским показаниям. Беременность на фоне преэклампсии протекала в 2019 г. у 27,1% ($n=206$) женщин, 2020 г. – 36,0% ($n=260$), 2021 г. – 34,6% ($n=240$), отмечено снижение распространённости тяжелой преэклампсии с 8,3% ($n=63$) в 2019 г. до 2,5% ($n=18$) в 2020 г. и 3,4% ($n=24$) в 2021 г., что, вероятно, связано с изменениями в акушерской тактике. Преждевременная отслойка плаценты стала причиной досрочного родоразрешения в 2019 г. у 5,4% ($n=41$) женщин, 2020 г. – 4,1% ($n=30$) и в 2021 г. – 4,7% ($n=33$). Отмечен рост числа беременностей, протекающих с внутриутробным страданием плода (2019 г. – 17,6%, $n=134$,

2020 г. – 12,6%, n=91, 2021 г. – 27,8%, n=193) и плацентарными нарушениями (2019 г. – 27,2%, n=207, 2020 г. – 29,8%, n=215, 2021 г. – 32,3%, n=224), что, вероятно, связано с «разгаром» пандемии НКВИ. На фоне сахарного диабета (СД) в 2019 г. протекало 8,8% (n=67) беременностей, в 2020 г. – 9,1% (n=66), в 2021 г. – 17,9% (n=124), анемии в 2019 г. – 20,4% (n=155), 2020 г. – 24,6% (n=178), 2021 г. – 31,2% (n=216), ожирения в 2019 г. – 13,3% (n=101), 2020 г. – 14,8% (n=107), 2021 г. – 15,0% (n=104). Артериальная гипертензия (АГ) осложнила в 2019 г. 11,8% (n=90) беременностей; 2020 г. – 9,8% (n=71), в 2021 г. – 18,3% (n=127). Хронические инфекционно-воспалительные заболевания урогенитального тракта сопровождали от 14,9% до 16,8% беременностей, каждая третья женщина (31,7-34,3%) имела в анамнезе перинатальные потери, высокий паритет родов – 16,8%-17,6% женщин, 4,0%-5,7% – нуждались в использовании ВРТ. Оперативно родоразрешены 56,9%-59,9% женщин, отмечен рост самостоятельных поздних преждевременных родов: в 2019 г. – 40,1% (n=305), в 2020 г. – 41,3% (n=298), в 2021 г. – 43,1% (n=299). Средние значения антропометрических показателей в полной мере не характеризуют ФР группы новорожденных, ниже приводим оценку соответствия ФР при рождении гестационному возрасту (табл. 4).

Таблица 4 – Оценка физического развития при рождении поздних недоношенных новорожденных, состоящих на учете в кабинете катамнеза детей, родившихся недоношенными БУЗ ВО ВОКБ№1 в 2019-2021гг.

Физическое развитие	2019г.асб.,(%)	2020г.асб.,(%)	2021г.асб.,(%)
Соответствует гестационному возрасту (СГВ)	550 (72,3)	525 (72,8)	458 (66,1)
Малый для гестационного возраста (МГВ)	163 (21,5)	134 (18,6)	171 (24,7)
Большой для гестационного возраста (БГВ)	47 (6,2)	62 (8,6)	64 (9,2)

ФР соответствовало сроку гестации у 66,1%-72,8% ПНН Рост числа ПНН больших для ГВ, возможно, связан с увеличением распространенности СД и ожирения среди беременных, увеличение доли детей МГВ, вероятно, связано с ростом числа беременностей, осложненных плацентарными нарушениями, анемией, АГ. Состояние после рождения большинства ПНН удовлетворительное, медиана оценки по Апгар на 1 мин. 7,0 [6,0;7,0] баллов, на 5 мин. 8 [7,0;8,0] баллов, в тяжелой асфиксии в 2019 г. родился 1,7% (n=13) ПНН, 2020 г. – 1,66 % (n=12), 2021 г. – 1,6% (n=11). Потребность ПНН в интенсивной терапии приведена в табл. 5.

Таблица 5 – Потребность поздних недоношенных, рожденных в 2019-2021 гг. в Воронежской области в методах интенсивной терапии

Показатель	2019г.асб., (%)	2020г.асб., (%)	2021 г.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)

На второй этап выхаживания переведено 2/3 ПНН: 68,1% (n=518) в 2019 г., 76,1% (n=549) в 2020 г., 73,7% (n=511) в 2021 г.. Медиана длительности пребывания на втором этапе

выхаживания в 2019 г. составила 14 [10;19] койко-дней; в 2020 г. – 12 [10;17] койко-дней; в 2021 г. – 14 [10;19,75] койко-дней. Доля детей, нуждающихся в длительном пребывании в отделениях выхаживания (30 и более койко-дней) в 2019 г. составила 2% (n=15), 2020 г. – 2,3% (n=17), 2021 г. – 2,45% (n=17). Отсутствие ОАЭ по результатам первого этапа аудиологического скрининга зарегистрировано в 2019 г. – 28,3% (n=215), 2020 г. – 27,9% (n=201), 2021 г. – 29,0% (n=201) поздних недоношенных.

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

Анализ акушерского анамнеза и тип родоразрешения представлен в таблице 6.

Таблица 6 – 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
Нарастание титра анти-резусных АТ	4	3,8
Поражение печени при беременности	3	2,9
Ожирение	12	11,4
Родоразрешение по медицинским показаниям	45	42,9
Самостоятельно начавшаяся РД	60	57,1
Вагинальные роды	55	52,4
Кесарево сечение	50	47,6

Антропометрические характеристики ПНН представлены в табл. 2. ФР соответствовало сроку гестации у 77 (73,3%) детей, в группу «малых для срока гестации» вошел 17,1% (n=18) детей, из них 11 имели только массу малую для срока гестации, 7 – малую для срока гестации массу и длину тела, массу и длину тела ниже 3 перцентиля имели 3 ребенка (2,8%). В группу «больших для срока гестации» вошли 10 (9,5%) детей. Таким образом, четверть ПНН имела показатели ФР, не соответствующие сроку гестации. Состояние после рождения большинства детей среднетяжелое, медианы оценок по Апгар на 1 мин.: 34 нед. – Ме 6,0 [5,5;6,0] баллов; 35 нед. – Ме 6,0 [6,0;7,0] баллов; 36 нед. – Ме 6,0 [6,0;7,0] баллов, в тяжелой асфиксии родилось 2

ребенка (1,9%), медианы оценки по Апгар на 5 мин.: 34 нед. – Ме 7,0 [7,0;8,0] баллов, 35 нед. – Ме 8,0 [7,0;8,0] баллов; 36 нед. – Ме 8,0 [7,0;8,0] баллов. Первичная стабилизация требовалась 26,6% (n=28) ПНН: 9 (8,5%) детям достаточным было использование увлажненного кислорода, 17 (16,2%) детям – СРАР, 2 (1,9%) – интубация трахеи и ИВЛ в родильном зале. В респираторной терапии в ранний неонатальный период нуждалась треть ПНН (n=33, 31,4%): 4,8% (n=5) детей достаточной была оксигенотерапия, 11,4% (n=12) – СРАР, инвазивная ИВЛ необходима 15,2% (n=16) ПНН. Тяжелый РДСН, требующий заместительной терапии сурфактантом, развился у 4,8% (n=5) ПНН. Нарушения кардиореспираторной адаптации проявлялись высокой частотой дыхательных нарушений (39,0%, n=41), включивших респираторный дистресс синдром новорожденных (P22) (17,1%, n=18), транзисторное тахипноэ (P22.1) — 16,2% (n=17), апноэ новорожденных (P28.3) — у 3 (2,9%), врожденную пневмонию (P23) — у 3 (2,9%). На второй этап выхаживания переведен 71,4% (n=75) детей. Наиболее частый диагноз при переводе – внутриутробная гипоксия (85,7%, n=90), в 37,1% (n=39) перешедшая в асфиксию при рождении. Исходом перенесенной внутриутробной гипоксии и асфиксии у части ПНН стало гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, проявившееся синдромом возбуждения (9,5%, n=10) и церебральной депрессией (8,6%, n=9). Перенесенная гипоксия в сочетании с общей незрелостью сосудов объясняет высокую частоту внутричерепных нетравматических кровоизлияний, зарегистрированных у 11 (10,47%) детей, ВЖК III степени не диагностировано ни у одного ребенка. Нарушения ритма сердца диагностированы у 8 (7,6%) детей и проявлялись в большинстве случаев наджелудочковыми экстрасистолами, у 1 ребенка диагностирована пароксизмальная тахикардия.

Средние значения биохимических показателей у ПНН не выходят за пределы референтных интервалов для данного ГВ и представлены в таблице 7

Таблица 7 — Характеристика лабораторных показателей у ПНН основной группы

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

Через 2 часа после рождения гипогликемия отмечена у 37 (35,2%) детей, через 4 часа – у 3 детей, 11,4% (n=12) ПНН имели повторные эпизоды гипогликемии в первые 48 часов жизни; гиперлактатемия выше 10 ммоль/л отмечена у 5 детей; гипопроteinемия – у 8,5% (n=9), уровень мочевины выше 8,0 ммоль/л у 7 детей (6,6%), 4 ребенка (3,8%) имели уровень креатинина на 3 сутки выше 90 мкмоль/л.

Сравнительная характеристика ранней гормональной адаптации в группах исследования

Для оценки влияния поздней недоношенности на гормональный статус новорожденных сформирована группа сравнения, включившая 20 доношенных новорожденных (табл. 8-9).

Таблица 8 — 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.	37-41	34-36	37-41	34-36	37-41	34-36	37-41	34-36	37-41	34-36
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	

Таблица 9 — 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	34-36	37-41	34-36	37-41	34-36	37-41	34-36	37-41	34-36
ГВ, нед.	37-41	34-36	37-41	34-36	37-41	34-36	37-41	34-36	37-41	34-36
Me	5,36	4,05	2,27	1,9	29,40	21,3	193,00	157,0	186,15	206,50
[Q ₁ ; Q ₃]	[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	

Установлены слабые отрицательные связи ГВ и уровня ТТГ ($\rho=0,225$, $p=0,012$) и Т4 общ. ($\rho=0,297$, $p<0,001$) пуповинной крови, Т3 пуповинной крови в прямо зависит от ГВ ($\rho=0,37$, $p<0,001$). Тиреостат на 4 сутки жизни прямо связан с ГВ: ТТГ ($\rho=0,296$, $p<0,001$), Т3 ($\rho=0,296$, $p<0,001$), Т4 св. ($\rho=0,265$, $p=0,003$), Т4 общ. ($\rho=0,307$, $p<0,001$). Связь уровня кортизола и ГВ не установлена. Исходя из полученных данных, чем больше у новорожденного ГВ, масса, длина тела, тем ниже уровень ТТГ, Т4 св. Т4 общ. и выше Т3 пуповинной крови. Уровень гормонов на 4 сутки прямо связан с антропометрическими характеристиками при рождении (табл. 10).

Таблица 10 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи антропометрических характеристик и показателей гормональной адаптации в ранний неонатальный период

Показатели	Масса тела		Длина тела		Окружность головы	
	ρ	p	ρ	p	ρ	p
ТТГ пуп. крови	-0,215	0,016	-0,118	0,191	-0,277	0,002
Т3 пуп. крови	0,203	0,023	0,287	0,001	0,164	0,068
Т4 св. пуп. крови	-0,283	0,001	-0,213	0,017	-0,285	0,001
Т4 общ. пуп. крови	-0,356	<0,001	-0,374	<0,001	-0,252	0,005
Кортизол пуп. крови	-0,025	0,786	-0,012	0,896	-0,069	0,441
ТТГ 4 сут.	0,249	0,005	0,314	<0,001	0,154	0,086
Т3 4 сут.	0,158	0,078	0,188	0,036	0,174	0,053
Т4 св.4 сут.	0,182	0,042	0,228	0,010	0,107	0,237
Т4 общ. 4 сут.	0,089	0,324	0,123	0,170	0,091	0,311
Кортизол 4 сут.	0,198	0,027	0,086	0,341	0,294	<0,001

Таблица 11 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи между гормонами тиреоидной оси и кортизолом (основная группа исследования)

Показатели	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
T3 пуп. – T4 св. пуп.	0,543	Заметная	<0,001
Кортизол пуп. – T3 пуп.	0,339	Умеренная	<0,001
T4 общ. 4 сут. – ТТГ 4 сут.	-0,483	Умеренная	<0,001
T4 общ. 4 сут. – Кортизол 4 сут.	-0,501	Заметная	<0,001

Таблица 12 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи между гормонами тиреоидной оси и кортизолом (группа сравнения)

Показатели	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ТТГ пуп. – T4 общ. пуп.	0,453	Умеренная	0,045
T4 св. пуп. – T4 общ. пуп.	0,708	Высокая	<0,001
ТТГ пуп. – Кортизол пуп.	-0,770	Высокая	<0,001
T3 пуп. – Кортизол пуп.	-0,488	Умеренная	0,029
T4 общ. пуп. – Кортизол пуп.	-0,691	Заметная	<0,001
T4 св. пуп. – Кортизол пуп.	-0,484	Умеренная	0,031
T3 4сут. – T4 св. 4 сут.	-0,523	Заметная	0,018
T3 4сут. – T4 общ. 4 сут.	-0,503	Заметная	0,024
T4 св. 4 сут. – T4 общ. 4 сут.	0,437	Умеренная	0,05

Отсутствие четких связей между уровнем тиреоидных гормонов и повышенная концентрация ТТГ после рождения свидетельствуют о неготовности щитовидной железы ПНН отвечать адекватным синтезом тиреоидных гормонов в ответ на растущий уровень ТТГ, что может быть следствием нарушенного метаболизма тиреоидных гормонов в периферических тканях, связанного с недостаточной активностью дейодиназ. Сниженный уровень гормонов щитовидной железы и ТТГ на 4 сутки свидетельствует об истощении тиреоидной оси у ПНН, а отрицательная связь T4 общ. и ТТГ – о формировании регулирующих связей в тиреоидной оси.

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

Анализ влияния перинатальных факторов риска на гормональный статус ПНН представлен в табл.13.

Таблица 13 — Влияние факторов риска перинатального периода на показатели гормональной адаптации поздних недоношенных новорожденных

Показатели	Категории	$M \pm SD / Me$	95% ДИ / [Q ₁ ; Q ₃]	p
T4 св. пуп. (пмоль/л)	Одноплодная	13,40	[11,70;14,20]	0,026
	Многоплодная	16,80	[13,07;20,23]	
T4 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]	

Продолжение табл. 13

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

Влияние перенесенной внутриутробной гипоксии и асфиксии на гормональный статус выражалось в снижении уровня Т3 ($p < 0,001$) и Т4 св. ($p = 0,004$) пуповинной крови и Т4 св. на 4 сутки ($p = 0,003$) у ПНН, потребовавших оказания реанимационной помощи в родильном зале. Отмечены корреляционные связи показателей тиреостата и оценки по Апгар: 1 мин. – Т3 пуп. ($\rho 0,235$, $p = 0,016$), 1 мин. – ТТГ 4 сут. ($\rho 0,291$, $p = 0,003$), 5 мин. – Т3 пуп. ($\rho 0,237$, $p = 0,015$), 5 мин. – Т4 св. пуп. ($\rho 0,28$, $p = 0,004$), 5 мин. – ТТГ 4 сут. ($\rho 0,242$, $p = 0,013$), 5 мин. – Т4 св. 4 сут. ($\rho 0,248$, $p = 0,011$). Связь кортизола с оценкой по Апгар не обнаружена. Отмечена связь уровня лактата и кортизола пуповинной крови ($\rho -0,226$, $p = 0,021$). Таким образом, факторы риска перинатального влияли на отдельные звенья эндокринной системы ПНН, сочетание вышеуказанных факторов риска приводит к невозможности доносить беременность, в полной мере реализуя свое влияние на гормональный статус недоношенного новорожденного.

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

На данном этапе ПНН последовательно разделены на группы в зависимости от потребности в интенсивной терапии: 1 группа – 72 ПНН с эффективным самостоятельным дыханием, 2 группа – 33 ПНН, нуждающихся в респираторной терапии (табл.14)

Таблица 14 – Уровень тиреоидных гормонов и кортизола у поздних недоношенных новорожденных в зависимости от потребности в респираторной терапии

		M ± SD / Me	95% ДИ / [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	

Продолжение табл. 14

Т4 св. пуп. (пмоль/л)	1 группа	13,75	[12,90;17,52]	72	<0,001
	2 группа	11,60	[10,2;11,9]	33	
Кортизол пуп. (нмоль/л)	1 группа	284,65	[241,38;341,85]	72	<0,001
	2 группа	226,70	[202,0;283,0]	33	
Т4 св. 4 сут. (пмоль/л)	1 группа	24,60	[20,45;27,82]	72	<0,001
	2 группа	19,10	[17,1;20,0]	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	
	2 группа	18,20	[17,70;19,40]	7	

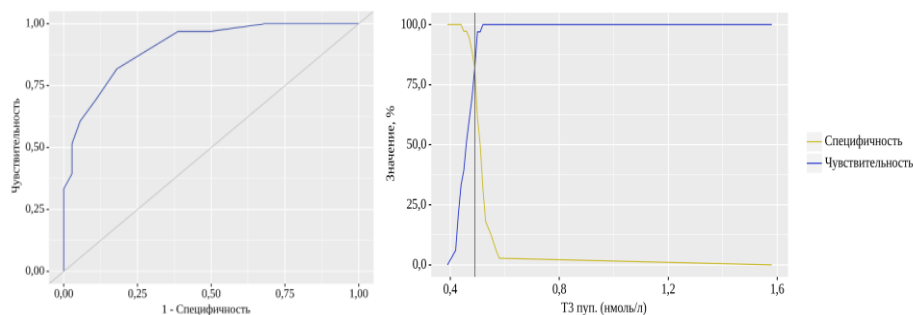


Рисунок 1 – ROC-кривая, характеризующая вероятность потребности ПНН в респираторной терапии от уровня Т3 пуп. крови. AUC ROC $0,906 \pm 0,028$, 95% ДИ: $0,85-0,961$ ($p < 0,001$). Пороговое значение Т3 пуп. крови $0,49$ нмоль/л (Se $81,8\%$, Sp $81,9\%$).

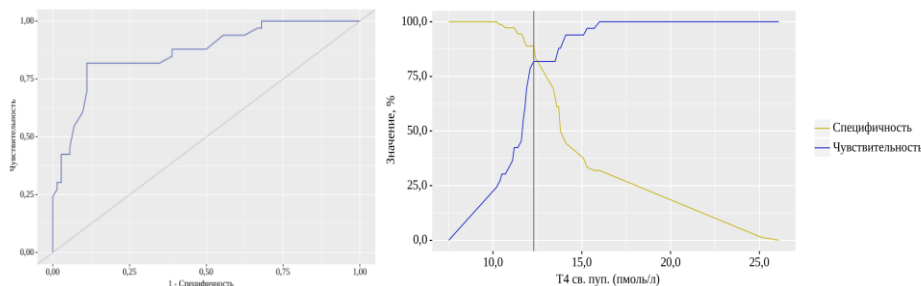


Рисунок 2 – ROC-кривая, характеризующая вероятность потребности ПНН в респираторной терапии от уровня Т4 св. пуп. крови. AUC ROC $0,866 \pm 0,034$, 95% ДИ: $0,798-0,933$ ($p < 0,001$). Пороговое значение Т4 св. пуп. крови $12,3$ пмоль/л (Se $81,8\%$, Sp $88,9\%$).

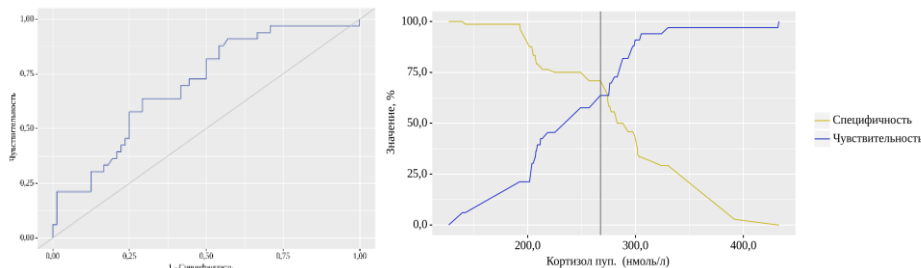


Рисунок 3 – ROC-кривая, характеризующая вероятность потребности ПНН в респираторной терапии от уровня кортизола пуп. крови. AUC ROC $0,702 \pm 0,052$, 95% ДИ: $0,6-0,803$ ($p < 0,001$). Пороговое значение кортизола пуп. крови $267,4$ нмоль/л (Se $63,6\%$, Sp $70,8\%$).

Далее дети разделены на группы: 1 группа – 98 ПНН со стабильной гемодинамикой, 2 группа – 7 ПНН, нуждающихся в кардиотонической терапии (табл.15).

Таблица 15 – Уровень тиреоидных гормонов и кортизола у поздних недоношенных новорожденных в зависимости от потребности в кардиотонической терапии

		M ± SD / Me	95% ДИ / [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;19,40]	7	

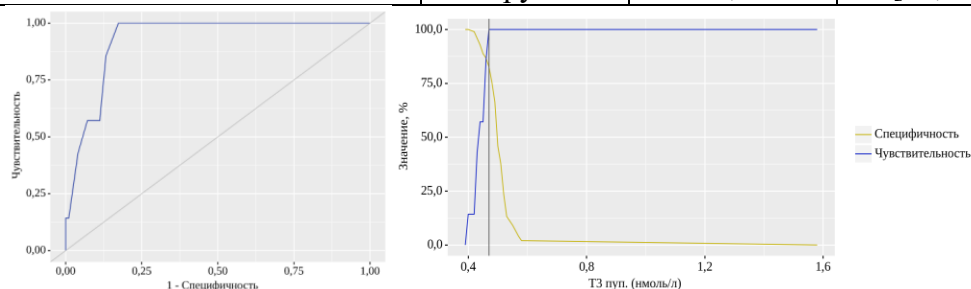


Рисунок 4 – ROC-кривая характеризующая вероятность потребности ПНН в кардиотонической терапии от уровня Т3 пуп. крови. AUC ROC 0,928±0,032, 95% ДИ:0,865–0,99 (p<0,001). Пороговое значение Т3 пуп. крови 0,46 нмоль/л (Se 85,7%, Sp 86,7%).

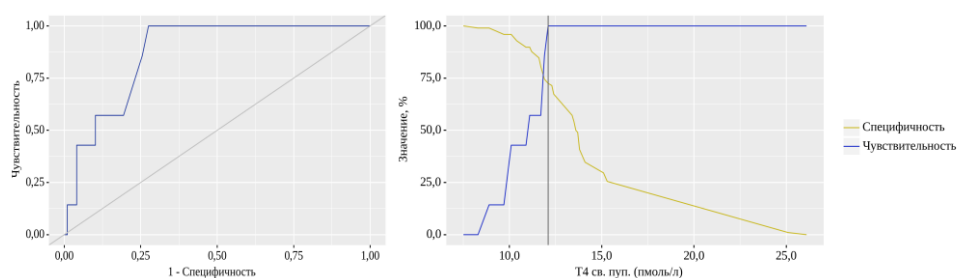


Рисунок 5 – ROC-кривая характеризующая вероятность потребности ПНН в кардиотонической терапии от уровня Т4 св. пуп. крови. AUC ROC 0,87±0,05, 95% ДИ:0,773–0,967 (p=0,001). Пороговое значение Т4 св. пуп. крови 11,9 пмоль/л (Se 85,7%, Sp 74,5%).

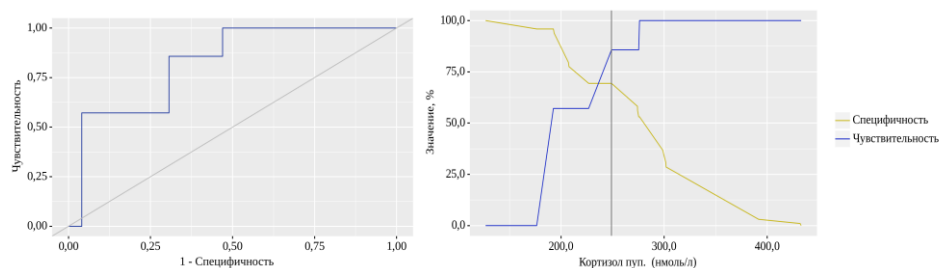


Рисунок 6 – ROC-кривая, характеризующая вероятность потребности ПНН в кардиотонической терапии от уровня кортизола пуп. крови. AUC ROC 0,822 ± 0,063 с 95% ДИ: 0,7 – 0,945 (p = 0,005). Пороговое значение кортизола пуп. крови 248,9 нмоль/л (Se 85,7%, Sp 69,4%).

ПНН, нуждающиеся в респираторной терапии, имели сниженный Т3, Т4 св., кортизол пуповинной крови, на 4 сутки отмечено снижение Т4 св. и повышение уровня кортизола. Дети,

нуждающиеся в кардиотонической поддержке, имели сниженный ТЗ, Т4 св., кортизол пуповинной крови, на 4 сутки отмечено снижение Т4 св. ROC-анализ подтвердил связь функционального состояния эндокринной системы новорожденного с потребностью в интенсивной терапии. Наиболее значимо респираторный и гемодинамический статус ПНН связан с уровнем ТЗ и Т4 свободного пуповинной крови.

Последующее развитие поздних недоношенных новорожденных

Большинство ПНН на первом году жизни имели средние показатели ФР. Доля детей с массой тела ниже 3 центиля не превышала 3,8% (n=4), 3-15 центилем – 15,2% (n=16), массу тела выше средней (85-97 центиль) имели 9,5%-22,9% детей в различные эпикризные сроки, выше 97 центиля – 2 (1,9%) ребенка. Длина тела ниже 3 центиля отмечена у 1,9% (n=2) детей, 3-15 центиль – 18,1% (n=19), доля детей с длиной тела 85-97 центилем колебалась от 9,5% до 21,9% (n=10-23). Окружность головы ниже 3 центиля не отмечена ни у одного ребенка, число детей с окружностью головы, соответствующей 3-15 центилю составило 12,5% (n=13). ИМТ, соответствующий 3-15 центилю имели 6,7% (n=7) детей, ИМТ менее 3 центиля не отмечен ни у одного ребенка, у 15,2-20% детей ИМТ соответствовал 85-97 центилю, выше 97 центиля у 5 детей (4,8%) в различные эпикризные сроки. После изучения ФР на первом году жизни дети разделены на группы: 1 группа – 77 детей с ФР, соответствующим возрасту; 2 группа – 10 детей с низкими показателями ФР (показатели ФР входили в 1 и 2 центильные коридоры в течение 3 эпикризных сроков), 3 группа – 18 детей с показателями ФР, вошедшими в 5 и 6 центильные коридоры в течение 3 эпикризных сроков. (табл. 16).

Таблица 16 — Уровень гормонов щитовидной железы на 4 сутки жизни в 3 группах сравнения

Показатели	Категории	Me	[Q ₁ ;Q ₃]	p
ТЗ 4 сутки (нмоль/л)	1 группа	1,91	[1,75;2,09]	< 0,001 p2 группа – 1 группа < 0,001 p3 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 p2 группа – 1 группа = 0,039
	2 группа	18,8	[17,18;20,78]	
	3 группа	22,9	[19,5;25,62]	

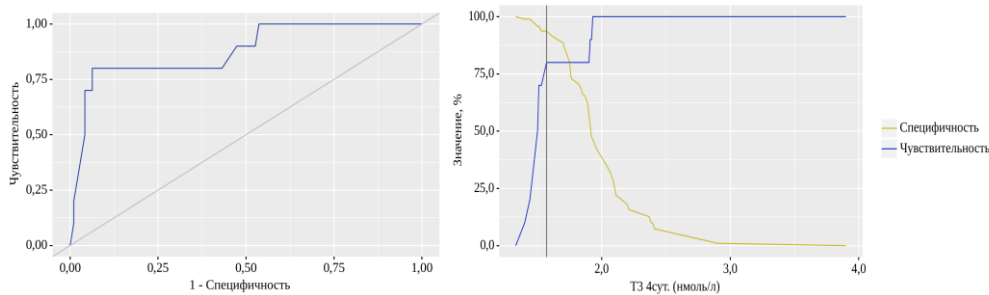


Рисунок 7 ROC-кривая, характеризующая вероятность низкого физического развития на 1 году жизни от уровня ТЗ на 4 сут. AUC ROC $0,877 \pm 0,042$, 95% ДИ: 0,795–0,959 ($p < 0,001$). Пороговое значение ТЗ на 4 сутки 1,57 нмоль/л и ниже (Se80,0%, Sp93,7%).

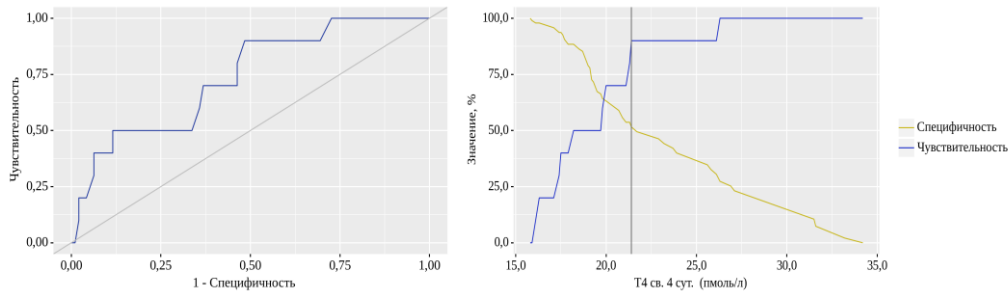


Рисунок 8 – ROC-кривая, характеризующая вероятность низкого физического развития на 1 году жизни от уровня Т4 св. на 4 сутки. AUC ROC-кривой $0,737 \pm 0,07$, 95% ДИ: 0,599–0,876 ($p < 0,014$). Пороговое значение Т4 св. на 4 сутки 21,4 пмоль/л и ниже (Se90,0%, Sp 51,6%).

У 71,4%-74,3% детей НПР соответствовало возрасту, доля детей с опережением в НПР не превышала 3,8% в различные эпикризные сроки, все дети опережали НПР на 1 эпикризный срок. Отставание в НПР имели 21,9%-28,6%, у большинства задержка в НПР на 1 эпикризный срок, доля детей с задержкой НПР на 2 эпикризных срока не превышала 5,7% (3,8%-5,7%).

Изучена фоновая заболеваемость ПНН на первом году по данным медицинской документации. Обращает внимание высокая распространенность среди ПНН дефицитных состояний: каждый четвертый ребенок страдает ЖДА (24,7%, $n=26$), 14,2% ($n=15$) имели латентный дефицит железа. Симптомы со стороны ЖКТ отмечены более чем у половины детей – 44,8% ($n=47$) детей имели функциональные нарушения кишечника, 17,1% ($n=18$) – младенческие срыгивания. Нарушений развития моторной функции (F82) зарегистрированы у 24,7% ($n=26$); доброкачественная внутричерепная гипертензия – 5,8% ($n=6$) детей, нарушения засыпания и поддержания сна отмечены у 4,7% ($n=5$). ИР менее 0,32 соответствует хорошей резистентности и отмечен у 45,7% ($n=48$) детей, ИР 0,33-0,49 (сниженная) – 33,3 % ($n=35$), 0,5-0,67 (низкая) – 21% ($n=22$), ИР более 0,67 (очень низкая) не зарегистрирована ни у одного ребенка

Таким образом, результаты исследования демонстрируют особенности ранней гормональной адаптации поздних недоношенных, а также влияние функционального состояния эндокринной системы на течение ранней постнатальной адаптации и последующее развитие детей, рожденных на 34-36 неделе гестации. Полученные результаты исследования позволили сделать выводы и в соответствие с этим составить практические рекомендации.

Перспективы дальнейшей разработки темы Открытым остается вопрос, как долго сохраняются нарушения гормонального статуса, возникшие раннем в неонатальном периоде. 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 св. пуповинной крови, ТТГ и Т4 св. на 4 сутки, новорожденные, нуждающиеся в первичной реанимационной помощи, имели снижение уровня Т3 и Т4 св. пуповинной крови и Т4 св. 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 ПНН 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 ПНН 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, ОРИ. 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 ПНН 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-гинекологам 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 ПНН, проявляющихся респираторными и метаболическими расстройствами, нарушением

энтерального кормления и функциональными расстройствами ЖКТ, что требует динамического наблюдения и своевременной коррекции развившихся патологических состояний у ПНН.

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 св. и Т3 на 4 сутки жизни у ПНН может быть прогностическим тестом задержки постнатального роста. При уровне Т4 св. 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 опубликованных работ

1. Кубышкина, А. В. Гормональный статус поздних недоношенных в ранний неонатальный период и физическое развитие на первом году жизни - существует ли связь? / А. В. Кубышкина // Тезисы X Общероссийской конференции с международным участием «FLORES VITAE. Поликлиническая педиатрия», Онлайн, 18-19 ноября 2022 года. – Москва : Редакция журнала StatusPraesens, 2022. – С. 15-16.

2. Кубышкина, А. В. Гормональный статус и кардиореспираторная адаптация поздних недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде / А. В. Кубышкина, И. И. Логвинова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Том 67, № 4. – С. 22-26. – DOI 10.21508/1027-4065-2022-67-4-22-26.

3. Клинико-anamнестические характеристики поздних недоношенных, рожденных в учреждении второго уровня / А. В. Кубышкина, Е. Л. Крутских, Е. А. Буханцова [и др.] // Многопрофильный стационар. – 2022. – Том 9, № 1. – С. 139-143.

4. Кубышкина, А. В. Поздний недоношенный новорожденный – кто он? ретроспективный анализ ранней постнатальной адаптации детей, рожденных на 34-36 неделе гестации / А. В. Кубышкина, И. И. Логвинова // Трудный пациент. – 2021. – Том 19, № 3. – С. 20-23. – DOI 10.224412/2074-1005-2021-3-20-23.

5. Кубышкина, А. В. Особенности гормонального статуса поздних недоношенных детей в раннем неонатальном периоде / А. В. Кубышкина, И. И. Логвинова // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Том 9, № 2(32). – С. 15-23. – DOI 10.33029/2308-2402-2021-9-2-15-23.

6. Кубышкина, А. В. Оптимальный метод оценки физического развития поздних недоношенных новорождённых / А. В. Кубышкина, О. А. Птицына, И. Ю. Тараненко // Российский педиатрический журнал. – 2020. – Том 23, № 6. – С. 403-404.

7. English-aided integration in the advanced neonatal practice / A. V. Kubishkina, I. I. Logvinova, A. V. Medvedeva [et al.] // International Journal of Humanities and Natural Sciences. – 2020. – № 7-3(46). – P. 41-43. – DOI 10.24411/2500-1000-2020-10806.

8. Кубышкина, А. В. Особенности ранней адаптации и развития поздних недоношенных новорожденных / А. В. Кубышкина, О. С. Китаева, Н. И. Иванова // Российский педиатрический журнал. – 2019. – Том 22, № 5. – С. 288.

9. Кубышкина, А. В. Способ прогнозирования осложненного течения периода раннего детства у «поздних недоношенных» новорожденных / А. В. Кубышкина // Сборник докладов региональной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых конференции «Инновационные технологии диагностики и профилактики заболеваний, стандарты лечения, медицинское оборудование и материалы на службе здоровья нации», Воронеж, 28 ноября 2019 года. – Воронеж : Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, 2019. – С. 35.

10. Кубышкина, А. В. Поздняя недоношенность и гормональный статус новорожденных – насколько значительно влияние? / А. В. Кубышкина, И. И. Логвинова // Материалы I научно-практической конференции молодых ученых, аспирантов, ординаторов, студентов «Будущее акушерства и гинекологии» имени А.С. Калиниченко с международным участием. – Воронеж, 2022. – С. 39-40.

11. Kubishkina A. V. The cost of losing the «golden weeks» of intrauterine development / A. V. Kubishkina, I. I. Logvinova, A. V. Medvedeva // Сборник трудов научно-практической конференции «Современные медицинские исследования на языке мировой науки». – Воронеж : Издательство ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, 2021. – С. 15-19.

Объекты интеллектуальной собственности

1. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021620555 Российская Федерация. Параметры ранней адаптации поздних недоношенных новорожденных : № 2021620408 : заявл. 15.03.2021 : опубл. 24.03.2021 / А. В. Кубышкина, И. И. Логвинова, Т. Л. Настаушева, Н. В. Коротаева.

2. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021680988 Российская Федерация. Калькулятор расчёта риска развития нарушений гормонального статуса у поздних недоношенных новорожденных : № 2021680494 : заявл. 13.12.2021 : опубл. 16.12.2021 / А. В. Кубышкина, И. Е. Лесных, И. И. Логвинова, Т. Л. Настаушева ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела	СГВ – соответствует гестационному возрасту
ОНМТ – очень низкая масса тела	МГВ – малый для гестационного возраста
ТТГ – тиреотропный гормон	БГВ – большой для гестационного возраста
Т3 – трийодтиронин	
Т4 св. – тироксин свободный	
Т4 общ. – тироксин общий	
ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	
ПНН – поздние недоношенные новорожденные	
ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния	
ИМТ – индекс массы тела	
НПР – нервно-психическое развитие	
ОАЭ – отоакустическая эмиссия	
ФР – физическое развитие	
ИФА – иммуноферментный анализ	