

ГОРМОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ АДАПТАЦИИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

А.В.Дмитриев, Н.В.Дмитриева, Е.А.Строев

Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П.Павлова

Исследовано состояние тиреоидной, глюкокортикоидной и инсулярной функции у 94 недоношенных детей 27-36 недель гестации. Выявлена динамика уровней иодтиронинов, ТТГ, ИРИ, кортизола в крови в зависимости от возраста, степени зрелости и особенностей течения неонатального периода.

Известно, что иодтиронины, глюкокортикоиды, инсулин участвуют в обеспечении острой фазы адаптации новорожденного к внеутробной жизни и необходимы для роста и дифференцировки тканей в раннем онтогенезе, причем многие периферические эффекты этих гормонов могут быть реализованы лишь при их взаимодействии [4, 7, 8, 9]. Осложнения, возникающие в перинатальном периоде, особенно на фоне морфо-функциональной незрелости недоношенных детей могут нарушать центральные и периферические механизмы гормональной регуляции, отрицательно влияя на течение заболеваний неонатального периода и будущее развитие ребенка [2, 3, 5, 6, 10].

Цель работы состояла в оценке состояния тиреоидной, глюкокортикоидной и инсулярной функции у недоношенных детей разного гестационного возраста при осложненном течении неонатального периода.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 94 ребенка с гестационным возрастом 27-36 недель (27-32 недели - 35 новорожденных и 33-36 недель - 59 пациентов),

массой при рождении 850-2600 г, госпитализированных для лечения в РОДКБ. Течение беременности осложнялось токсикозом первой половины (12 беременных), угрозой прерывания (30), поздним гестозом (27), урогенитальными инфекциями (7). В родах отмечались длительный безводный промежуток (21), отслойка плаценты (4), обвитие пуповины (10), оперативное родоразрешение (6). При рождении у 29 детей оценка по шкале Апгар составила 2-5 баллов, у 64 - 6-7 баллов. В раннем неонатальном периоде тяжесть состояния определялась синдромом дыхательных расстройств, поражением ЦНС с развитием внутрижелудочковых кровоизлияний 1-3 степени, гипербилирубинемией, отечным синдромом. У 16% детей длительность желтухи превышала 3 недели. 78% новорожденных имели локальные формы инфекционно-воспалительных заболеваний с одним или несколькими очагами (пневмония - 51%, омфалит - 62%, конъюнктивит - 25%, пиелонефрит - 3%, энтероколит - 21%) на фоне гипоксически-ишемической энцефалопатии. У 9% детей диагностирован сепсис. Концентрацию тиреотропина (ТТГ),

трийодтиронина (T_3), тироксина (T_4), кортизола и иммунореактивного инсулина (ИРИ) в сыворотке крови на 4-7 и 28-32 день жизни определяли радиоиммунным методом с помощью стандартных наборов. Данные представлены как $M \pm SD$.

Результаты и их обсуждение

Данные о содержании гормонов в зависимости от гестационного и календарного возраста представлены в таблице 1. Существенных различий в их содержании между детьми различного ГВ в одинаковые сроки нет. Исключение составляет ИРИ, уровень которого наиболее высок в конце раннего неонатального периода у менее зрелых детей. Вместе с тем у детей 27-30 недель гестации обнаруживается наиболее высокий уровень ТТГ ($12,2 \pm 7,8$ мМЕ/л). Выявлена отрицательная корреляция между ГВ и концентрацией ТТГ ($r = -0,54$; $p = 0,01$). В конце первого месяца жизни независимо от ГВ происходит значимое снижение концентрации кортизола, повышение T_3 при незначительных изменениях ТТГ и T_4 . Динамика ИРИ в разных группах противоположна. Обращает внимание умеренно повышенный уровень ТТГ при нормальных значениях T_3 и отсутствии клиники гипотиреоза, что свидетельствует о нарушении регуляции в системе гипоталамо-гипофиз-щитовидная железа. Позднее становление внутрисистемных связей характерно для недоношенных детей [1].

Сокращение срока гестации, часто связанное с патологией беременности, закономерно приводит к увеличению частоты осложнений, возникающих в неонатальном периоде, среди которых наиболее часто отмечаются

гипоксические поражения ЦНС, инфекционно-воспалительные заболевания, транзиторные нарушения обмена веществ. Степень выраженности и длительность манифестации клинических проявлений различна. При относительно благоприятном течении неонатального периода (38 детей, группа 1) к 14-18 дню жизни происходило восстановление массы тела, регрессировали желтуха, отечный синдром, исчезала клиника отдельных легких форм инфекционно-воспалительных заболеваний. При неблагоприятном течении (56 детей, группа 2) у новорожденных отмечалась затяжная желтуха, длительное течение отечного синдрома, отсутствие восстановления массы тела к двум неделям жизни. С 3-7 суток жизни отмечалась клиника инфекционного токсикоза. Инфекционные очаги регрессировали лишь к 4-5 неделе жизни. В таблице 2 представлены данные по содержанию гормонов в зависимости от характера течения неонатального периода. Исходный уровень ТТГ в обеих группах одинаков. Однако к концу первого месяца жизни в группе 1 ТТГ снижается при одновременном нарастании концентрации T_3 . Во 2-ой группе уровень ТТГ повышается, однако этот подъем не сопровождается столь выраженным ростом T_3 , как в группе 1. Концентрация T_4 , так же как и инсулина в обеих группах одинакова и не меняется в течение первого месяца жизни. Максимальный уровень кортизола обнаруживался у детей 2 группы в конце первой недели жизни. Следует отметить большой разброс индивидуальных показателей концентрации кортизола. В дальнейшем происходило его снижение.

Между ведущим клиническим син-

Таблица 1

Содержание гормонов в сыворотке крови недоношенных новорожденных в зависимости от гестационного и календарного возраста

N	Воз- раст	ГВ (нед)	ТТГ мМЕ/л	Т ₃ нмоль/л	Т ₄ нмоль/л	Кортизол нмоль/л	ИРИ мМЕ/л
1	7	27-32	8,35±6,33	2,26±1,43	182,2±61,1	451,8±427,8	19,6±25,9
2	30	27-32	7,12±5,93	4,46±4,94	217,2±99,5	291,6±177,3	14,3±8,5
3	7	33-36	6,14±7,41	2,31±1,61	212,7±86,7	428,7±463,8	8,5±8,9
4	30	33-36	6,22±6,97	3,86±2,52	231,5±84,5	280,1±213,4	15,8±8,8
		p(1/2)	>0,05	0,001	>0,05	0,04	>0,05
		p(3/4)	>0,05	0,007	>0,05	0,03	0,04

Примечание: p(1/2) и p(3/4) - уровень значимости различий между группами, обозначенными в графе N.

Таблица 2

Содержание гормонов в сыворотке крови недоношенных новорожденных в зависимости от характера течения неонатального периода

N	Воз- раст	Группа	ТТГ мМЕ/л	Т ₃ нмоль/л	Т ₄ нмоль/л	Кортизол нмоль/л	ИРИ мМЕ/л
1	7	1	7,0±7,8	2,4±1,4	215,8±76,4	316,1±205,3	11,3±10,3
2	7	2	6,9±6,5	2,2±1,6	191,2±80,1	524,5±738,4	14,2±22,6
3	30	1	5,2±5,0	5,7±5,4	234,5±97,9	290,4±227,4	12,9±7,1
4	30	2	9,0±7,9	3,2±1,7	219,3±87,6	282,5±178,8	16,0±9,0
		p(1/2)	>0,05	>0,05	>0,05	0,04	>0,05
		p(3/4)	0,005	0,002	>0,05	>0,05	>0,05
		p(1/3)	>0,05	0,0005	>0,05	>0,05	>0,05
		p(2/4)	>0,05	0,002	>0,05	0,005	>0,05

Примечание: p(1/2) и p(3/4) - уровень значимости различий между группами, обозначенными в графе N. Группа 1 - относительно благоприятное течение неонатального периода, группа 2 - осложненное.

дromом и уровнем исследованных гормонов обнаружена взаимосвязь. Так у новорожденных 27-33 недель гестации при респираторных нарушениях, обусловленных незрелостью, отмечаются значительно более низкий показатель кортизола и более высокий уровень ИРИ, чем у детей без пневмопатии (кортизол 279,8±152,9 vs 416,87±124,38 нмоль/л, p<0,05; ИРИ 8,9±4,6 vs 35,87±25,03 мед/л, p<0,05). Однако кон-

центрации ТТГ, Т₃ и Т₄ не различались. Наиболее низкие показатели йодтиронинов, кортизола и инсулина у детей того же гестационного возраста к концу раннего неонатального периода отмечались при развитии сепсиса (Т₃ 1,6±0,6 нмоль/л; Т₄ 146,0±20,8 нмоль/л; кортизол 251,0±78,9 нмоль/л; ИРИ 4,6±1,4 мед/л). В отличие от менее зрелых новорожденных у детей 34-37 недель гестации при развитии генерализи-

зованного инфекционного процесса отмечались снижение кортизола и диссоциация между повышенным уровнем T_3 и сниженным T_4 (T_3 $4,8 \pm 3,5$ vs $2,3,9 \pm 1,3$ нмоль/л, T_4 $168,2 \pm 49,2$ vs $234,9 \pm 81,0$ нмоль/л, кортизол $272,5 \pm 122,1$ нмоль/л; $p < 0,05$). Содержание ИРИ не менялось ($15,9 \pm 3,2$ мМЕд/л). Затяжная желтуха более 3-х недель у детей 27-32 недель гестации, вне зависимости от основного патологического процесса (кровоизлияние в мозг, локальные гнойно-воспалительные процессы) соотносилась с низкими значениями T_3 ($1,6 \pm 0,3$ нмоль/л) и T_4 ($146,0 \pm 20,8$ нмоль/л) на 4-8 день жизни, но при этом T_4 и ТТГ не выходил за критические уровни (ТТГ выше 30 мЕд/л и T_4 ниже 82 нмоль/л). Напротив, у более зрелых детей желтуха длительностью более 2-х недель не ассоциировалась со сниженными значениями тиреоидных гормонов.

Представленные данные свидетельствуют о том, что гормональная адаптация у детей с низкой массой тела при рождении характеризуется высокой активностью тиреотропной функции гипофиза, неадекватной периферическому ответу. 15% новорожденных с низкой массой тела при рождении к началу позднего неонатального периода имеют довольно низкий уровень йодтиронинов, что, однако, не позволяет с уверенностью констатировать наличие гипотиреоза. Эти новорожденные нуждаются в повторном исследовании тиреоидного статуса для определения необходимости коррекции тиреоидными препаратами. Лишь у 4 пациентов клинико-лабораторные показатели неоспоримо свидетельствовали о наличии транзиторного гипотиреоза. Со снижением гестационного возраста увеличивается вероятность гормональной

дизадаптации, которая сочетается с развитием состояний, осложняющих течение неонатального периода. Сниженный уровень T_3 , T_4 , ИРИ и, особенно, кортизола в 92% случаев сочетается с неблагоприятным течением неонатального периода. В частности, концентрация кортизола к концу первой недели жизни ниже 215 нмоль/л в 67% случаев ассоциируется с развитием тяжелых гнойно-воспалительных процессов (сепсис, локальные формы с несколькими очагами). Следует отметить, что качественных отличий реакции эндокринной системы в процессе постнатальной адаптации между новорожденными разного гестационного возраста не выявлено. Напротив, прослеживаются одинаковые по направленности изменения концентраций гормонов при однотипных патологических процессах. Вместе с тем количественные различия определяются, вероятно, степенью зрелости новорожденных. К исходу неонатального периода у 27% новорожденных сохраняются признаки гормональной дизадаптации с нормальным уровнем T_3 и T_4 и повышением уровня ТТГ и кортизола, что диктует необходимость диспансерного наблюдения.

Выводы

1. Недоношенные новорожденные в раннем неонатальном периоде характеризуются признаками гормональной дизадаптации, для которой характерны сниженный уровень йодтиронинов, повышение уровня ТТГ и кортизола.
2. В течение неонатального периода различия уровня ТТГ, T_3 , T_4 , кортизола и ИРИ нивелируются, причем направленность изменений концентрации гормонов определяется их исходным уровнем.

3. Осложненное течение неонатального периода сопровождается снижением функции щитовидной железы, как правило, на фоне повышения уровня кортизола. В случае развития тяжелых неонатальных инфекций, особенно у детей с ГВ менее 31, отмечается подавление секреции кортизола.

4. В связи с тем, что более чем 1/4 преждевременно рожденных детей преимущественно с ГВ менее 33 недель, перенесших тяжелые неонатальные инфекции и/или внутричерепные нетравматические кровоизлияния к исходу неонатального периода имеют признаки гормональной дисадаптации, они входят в группу риска по развитию эндокринной патологии и нуждаются в комплексном диспансерном наблюдении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И., Селищева Р.Ф., Петрук С.Н. Тиреоидная функция у новорожденных с низкой массой тела // Педиатрия. - 1988. - №2. - С.14-22.
2. Князев Ю.А., Таболин В.А., Тихонов В.В. и др. Влияние гипоксии на функциональное состояние щитовидной железы у недоношенных детей разного гестационного возраста // Педиатрия. - 1989. - №10. - С.24-28.
3. Пономарева Л.П., Кузнецова Л.В., Алтухова В.И. Влияние перинатальной патологии на морфо-функциональное состояние гипофиза и надпочечников у новорожденных // Педиатрия. - 1990. - №1. - С.24-28.

4. Розен В.Б. Основы эндокринологии. - М.: Высшая школа. - 1980. - 344 с.
5. Шиленок И.Г., Вощенко А.А., Казакова М.А. и др. Некоторые показатели эндокринной функции гипофиза, щитовидной железы и надпочечников у новорожденных с гипоксически-травматическим поражением центральной нервной системы // Вопр. охраны материнства и детства. - 1990. - Т.35, №11. - С.21-24.
6. Barker D.P., Rutter N. Stress, severity of illness, and outcome in ventilated preterm infants // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. - 1996. - V.75, №3. - P.187-190.
7. Mesiano S., Jaffe R.B. Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex // Endocr. Rev. - 1997. - V.18, №3. - P.378-403.
8. Modi M. Adaptation to extrauterine life // Br.J.Obstet.Gynaecol. - 1994. - V.101. - P.369-370.
9. Peters K.L. Neonatal stress reactivity and cortisol // J.Perinat. Neonatal Nurs 1998. - V.11, №4. - P.45-59.
10. Watterberg K.L., Scott S.M., Backstrom C. et al. Links between early adrenal function and respiratory outcome in preterm infants: airway inflammation and patent ductus arteriosus // Pediatrics. - 2000. - V.105, №2. - P.320-324.

HORMONAL PROBLEM OF ADAPTATION OF PRETERM INFANTS IN NEONATAL PERIOD

A.V.Dmitriev, N.V.Dmitrieva, **E.A.Stroev**

Serum levels of TSH, T3, T4, cortisol and insuline were measured by radioimmunoassay in 94 preterm infants with a gestational age of 27-36 weeks during the first month of life. Authors had found links between the complications of neonatal period and early adrenal and thyroid function in preterm infants.