

ЕКСПРЕСІЯ ВІЛЬНОГО КОРТИЗОЛУ В СЕЧІ НОВОНАРОДЖЕНИХ В ПЕРШІ ДНІ ЖИТТЯ

Ріра О. О.

Харківський національний медичний університет

На теперішній час важливими невіршеними питаннями репродуктивної медицини є профілактика невиношування вагітності, інтенсивна терапія та виходжування дітей з дуже низькою масою тіла [1]. Триває пошук механізмів запобігання виникнення дистресу плоду та реалізації його наслідків [1–3]. Стрес є важливим фактором змін функціональної активності гіпоталамо-гіпофізарної осі [4], внаслідок незрілості якої діти з дуже низькою масою тіла при народженні (< 1500 г) виказують неадекватну адреналову відповідь на стрес відразу після народження [5–8]. З 1 січня 2007 року Україна перейшла на критерії реєстрації новонародженості, починаючи з 500 г маси тіла при народженні. Перехід на нові критерії реєстрації зумовил збільшення кількості дітей з дуже малою масою тіла при народженні, які мають велику питому вагу критичних станів, захворюваності та смертності [1]. Невизначеність питань щодо шоку у новонароджених, особливо у недоношених, спонукало дослідників вивчати питання патогенезу відносної адреналової недостатності у них [5].

Однією з функцій фетальних надниркових залоз є продукція попередника естрогенів плаценти — дегідроепіандростерона сульфату [9]. Окрім ролі в утворенні плацен-

тарних естрогенів, фетальні надниркові залози беруть участь в ініціації пологів та дозріванні легень плоду [10–12]. Біля 90 % гормонів, які синтезуються плацентою, надходять в материнський кровообіг. При нормальному перебігу вагітності лише невелика кількість стероїдів з материнської циркуляції потрапляє до фетального кровообігу [9].

Серед глюкокортикоїдів, які продукуються наднирковими залозами, 90 % складає кортизол, причому 90 % його циркулює в крові у зв'язаному з білками стані (транскортином і альбуміном). Решту 10 % складає вільний кортизол (Кв), який саме і є активною формою кортизолу. Вільний кортизол фільтрується в ниркових клубочках та екскретується з сечею. Вміст Кв в сечі чітко відповідає вмісту Кв в крові та віддзеркалює функціональний стан надниркових залоз [12]. Загальна екскреція з сечею Кв становить 1 % від об'єму його добової секреції наднирковими залозами. Оскільки продукція кортизолу протягом доби відбувається циркадно, а рівень його в крові залежить від часу, то визначення його в сечі за добу дозволяє нівелювати добові варіації.

Аналіз останніх досліджень щодо визначення кортизолу у новонароджених дітей продемонстрував дуже суперечливі дані. Так, М. Lee та співавт. [14] не ви-

явили різниці в концентрації кортизолу крові у здорових недоношених та доношених дітей, а М. Neckmann та співавт. [15] у низці досліджень показали, що концентрація попередників глюкокортикоїдів у передчасно народжених дітей вища, ніж у доношених. Аналогічні дані одержали P. G. Martins, R. S. Prociunoy [16], K. Masumoto, S. Kusuda [17], E. F. Fernandez, K. L. Watterberg [18]. Але в усіх зазначених дослідженнях результати одержано при обстеженні невеликої кількості дітей, аналіз проводився різними статистичними метода-

ми, та були використані різні одиниці виміру кортизолу. Тому до тепер залишається відкритим питання визначення вмісту Кв в сечі в залежності від стану та параметрів дитини. В основу нашого дослідження покладено гіпотезу, що рівні Кв в сечі відрізняються у дітей в залежності від маси тіла при народженні.

Метою дослідження було вивчення вмісту вільного кортизолу в добовій сечі у новонароджених дітей з різною масою тіла в перші 168 годин після народження (в ранньому неонатальному періоді).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В когорті 80 новонароджених дітей, що народилися в КЗ ОЗ «Обласна клінічна лікарня — центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» протягом 2008–2010 років, визначався рівень екскреції Кв з сечею. Проводилась колекція сечі за добу за допомогою сечових катетерів та сечоприймачів з підрахунком добового діурезу у перші 168 годин життя. Маса тіла при народженні дітей, які увійшли в дослідження була: Me — 1800,0 г [min — 700,0; max — 4200,0]; гестаційний вік: Me — 32 тижня [min — 23, max — 42].

Визначення рівня Кв в сечі у новонароджених дітей проводили імуноферментним методом за допомогою імуноферментного аналізатора «Labline-90» (Австрія) з використанням комерційних тест-систем фірми DiaMetra (Італія).

Статистичний аналіз даних проводили

за допомогою статистичного пакету STATISTICA 7.0. Для вибірок з розподілом, що не відповідали закону Гаусса, визначали медіану (Me) та інтерквартильний розмах (Lq — нижній квартиль; Uq — верхній квартиль). Для порівняння двох вибірок — непараметричний U-критерій Манна-Уїтні (MW). Порівнюючи вибіркові частки, використовували метод кутового перетворення з оцінкою F-критерія. Різницю параметрів вважали статистично значущою при $p < 0,05$. Для множинного зрівняння груп використовували критерій Краскла-Уолліса H для непараметричного дисперсійного аналізу, відмінності вважали вірогідними з урахуванням поправки Бонферроні (при $p = p/k$, де k — кількість парних порівнянь). Оцінку зв'язку між рядами показників проводили за допомогою методів рангової кореляції Спірмана (r).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Всі новонароджені діти були розподілені на групи в залежності від маси тіла при народженні: 1 група (n = 9) — діти з масою тіла < 999 г, 2 група — діти з масою 1000–1499 г (n = 15), 3 група — діти з масою тіла 1500–1999 г (n = 22), 4 група — діти з масою тіла 2000–2499 г (n = 17), 5 група — діти з масою тіла більше 2500 г (n = 17).

При одержанні даних дослідження Кв сечі в одиницях вимірювання нг/мл статистично значущу відмінність визначено між

3 та 5 групами. Для більш детального аналізу було прийнято рішення визначити рівні Кв в сечі у дітей в залежності від маси тіла дитини, добового об'єму сечі дитини, та рівня креатинину сечі — речовини, яка чітко відображує фільтраційну функцію нирок (табл. 1).

Для загальної когорти новонароджених медіана Кв становила 397,47 нг/мл або 37,78 мкг/добу. Показано, що критерій H Краскла-Уолліса був високо значущим за

**Вміст вільного кортизолу в сечі у новонароджених у ранньому
неонатальному періоді в різних вагових категоріях**

Показник	Група новонароджених				
	1 група (n = 9)	2 група (n = 15)	3 група (n = 22)	4 група (n = 17)	5 група (n = 17)
Маса тіла, г	825,55 [710,0; 900,0]	1242,66 [1150,0; 1280,0]	1715,0 [1620,0; 1800,0]	2120,0 [2050,0; 2300,0]	3000,0 [2850,0; 3600,0]
KW ANOVA by Ranks: H = 75,26, p = 0,0000; MW U Test: p ₁₋₂ = 0,000; p ₁₋₃ = 0,000; p ₁₋₄ = 0,0000; p ₁₋₅ = 0,000; p ₂₋₃ = 0,000; p ₂₋₄ = 0,0000; p ₂₋₅ = 0,0000; p ₃₋₄ = 0,0000; p ₃₋₅ = 0,000; p ₄₋₅ = 0,000					
Кортизол сечі, нг/мл	397,46 [285,40; 603,87]	380,280 [262,50; 736,66]	449,64 [300,65; 651,41]	545,36 [378,23; 857,95]	327,98 [241,76; 485,18]
KW ANOVA by Ranks: H = 2,72, p = 0,6; MW U Test: p ₁₋₂ = 0,88; p ₁₋₃ = 0,69; p ₁₋₄ = 0,29; p ₁₋₅ = 0,80; p ₂₋₃ = 0,84; p ₂₋₄ = 0,32; p ₂₋₅ = 0,66; p ₃₋₄ = 0,29; p ₃₋₅ = 0,001; p ₄₋₅ = 0,15					
Кортизол сечі, мкг/добу	18,28 [12,27; 32,29]	47,88 [25,29; 79,56]	3,81 [17,59; 44,53]	45,38 [32,72; 71,79]	68,60 [37,78; 83,68]
KW ANOVA by Ranks: H = 18,32, p = 0,0011; MW U Test: p ₁₋₂ = 0,002; p ₁₋₃ = 0,20; p ₁₋₄ = 0,006; p ₁₋₅ = 0,001; p ₂₋₃ = 0,05; p ₂₋₄ = 0,98; p ₂₋₅ = 0,26; p ₃₋₄ = 0,03; p ₃₋₅ = 0,51; p ₄₋₅ = 0,22					
Кортизол сечі, мг/(кг·добу)	26,11 [14,03; 44,05]	38,30 [19,76; 63,18]	19,06 [10,35; 27,24]	21,61 [15,08; 33,49]	20,30 [13,24; 28,62]
KW ANOVA by Ranks: H = 8,23, p = 0,08; MW U Test: p ₁₋₂ = 0,22; p ₁₋₃ = 0,25; p ₁₋₄ = 0,80; p ₁₋₅ = 0,72; p ₂₋₃ = 0,006; p ₂₋₄ = 0,07; p ₂₋₅ = 0,04; p ₃₋₄ = 0,25; p ₃₋₅ = 0,003; p ₄₋₅ = 0,74					
Кортизол сечі нг/ (кг·мл)	475,59 [335,76; 670,97]	343,75 [201,54; 640,58]	260,72 [176,65; 361,89]	251,32 [155,64; 393,55]	106,11 [73,86; 165,49]
KW ANOVA by Ranks: H = 18,02, p = 0,0012; MW U Test: p ₁₋₂ = 0,26; p ₁₋₃ = 0,001; p ₁₋₄ = 0,003; p ₁₋₅ = 0,002; p ₂₋₃ = 0,26; p ₂₋₄ = 0,29; p ₂₋₅ = 0,002; p ₃₋₄ = 0,88; p ₃₋₅ = 0,88; p ₄₋₅ = 0,001					
Кортозол сечі мкг/(ммоль креатиніну·добу)	1,88 [0,92; 2,08]	1,49 [0,91; 1,99]	1,46 [1,22; 2,09]	1,34 [1,09; 2,67]	1,40 [1,16; 1,82]
KW ANOVA by Ranks: H = 0,66, p = 0,95; MW U Test: p ₁₋₂ = 0,61; p ₁₋₃ = 0,93; p ₁₋₄ = 0,46; p ₁₋₅ = 0,76; p ₂₋₃ = 0,71; p ₂₋₄ = 0,41; p ₂₋₅ = 0,66; p ₃₋₄ = 0,86; p ₃₋₅ = 0,004; p ₄₋₅ = 0,66					

П р и м і т к а. Me — медіана, Lq — нижній кuartиль, Uq — верхній кuartиль; p — рівень значущості відмінностей; KW ANOVA by Ranks — непараметричний дисперсійний аналіз Краскала-Уолліса для множинного порівняння; MW U Test — непараметричний U — критерій Манна-Уїтні для попарного порівняння незалежних груп.

масою тіла при народженні, при урахуванні вмісту кортизолу на кг маси тіла та добового об'єму сечі (табл. 1). Це дає підстави стверджувати, що статистичні характеристики відповідних показників в різних групах статистично значуще відрізняються між собою, а рівень Кв в сечі у новонароджених дітей залежить від належності до тієї чи іншої вагової категорії та рівня діурезу (рис. 1).

При статистичному аналізі встановлена значуща різниця показників об'ємів виділеної за добу сечі у новонароджених різних вагових категорій: 1 та 2 групи (p₁₋₂ = 0,021),

1 та 3 групи (p₁₋₃ = 0,043), 1 та 4 групи (p₁₋₄ = 0,020), 1 та 5 групи ((p₁₋₅ = 0,007), 2 та 3 групи (p₂₋₃ = 0,0029), 2 та 4 групи (p₂₋₄ = 0,022), 3 та 5 групи (p₃₋₅ = 0,004), 4 та 5 групи дітей (p₄₋₅ = 0,034).

Різномірність даних та велика варіабельність показників Кв примусила нас до подальшого аналізу груп досліджуваних дітей на наявність стресової ситуації (критичного стану), а саме гострої гіпоксії під час пологів, респіраторного дистрес-синдрому (РДС), несприятливого перебігу раннього неонатального періоду (табл. 2).

На наш погляд, значуща різниця між

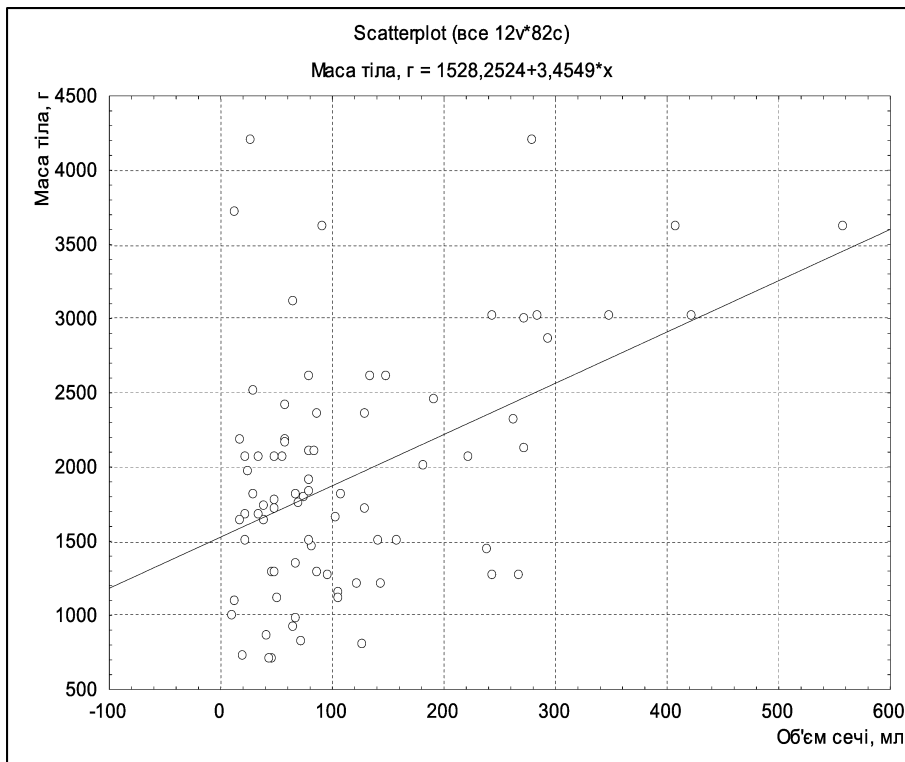


Рис. 1. Скатер-діаграма розподілу об'єму сечі за добу (мл) в залежності від маси тіла при народженні ($R = 0,41$).

Т а б л и ц я 2

Частота критичних станів в групах спостереження ($p \pm s_p$) %

Показник	1 група (n = 9)	2 група (n = 15)	3 група (n = 22)	4 група (n = 17)	5 група (n = 17)
Помірна асфіксія, $40 \pm 5,47$	$0 \pm 3,3$ $p_{1-2} = 0,027$	$60 \pm 12,7$	$45 \pm 10,6$	$41 \pm 11,9$	$35 \pm 11,6$
Тяжка асфіксія, $28,75 \pm 5,00$	$100 \pm 3,3$ $p_{1-2} = 0,0024$ $p_{1-3} = 0,0006$ $p_{1-4} = 0,0001$ $p_{1-5} = 0,0023$	$27 \pm 11,5$ $p_{2-4} = 0,038$	$23 \pm 8,9$	$0 \pm 2,4$ $p_{4-5} = 0,02$	$29 \pm 11,0$
РДС, $72,5 \pm 4,99$	$100 \pm 3,3$ $p_{1-4} = 0,0142$ $p_{1-5} = 0,0239$	$100 \pm 2,6$ $p_{2-4} = 0,029$ $p_{2-5} = 0,0056$	$77 \pm 8,9$ $p_{3-4} = 0,06$	$47 \pm 12,1$	$53 \pm 12,1$
Летальний вихід, $16,25 \pm 4,12$	$33 \pm 15,6$ $p_{1-3} = 0,0342$	$27 \pm 11,5$ $p_{2-3} = 0,020$	$0 \pm 2,1$	3 $18 \pm 9,3$	3 $18 \pm 9,3$

концентрацією Кв у нг/мл та Кв, перерахованого на ммоль креатиніну за добу, між дітьми 3 та 5 груп обумовлена не лише достовірною різницею між добовою продукцією сечі, але й особливостями перебігу раннього неонатального перебігу. Вплив кожного з критичних станів на вміст Кв потребує подальшого дослідження. Якщо зупинитися на концентрації Кв, що вимірюється у нг в мл сечі, то завдяки регресій-

ному аналізу встановлено, що концентрація його зменшується при підвищенні маси тіла при народженні ($r = 0,34$, $p < 0,05$) (рис. 2).

У подальших дослідженнях нами планується визначити рівень вільного кортизолу в сечі в залежності від терміну гестації, тяжкості загального стану дитини, за днем життя та станом центральної і периферичної гемодинаміки.

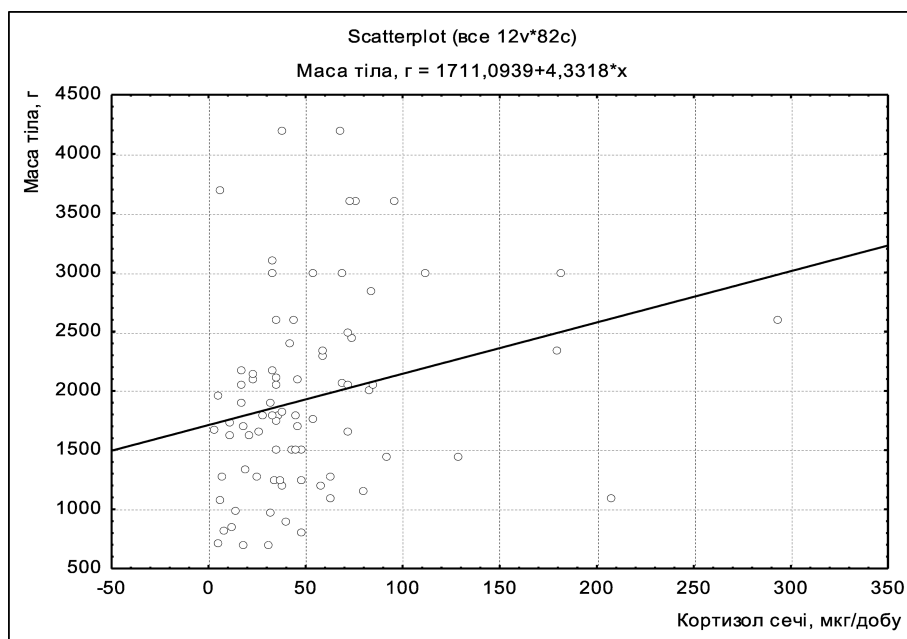


Рис. 2. Скатер-діаграма та рівняння регресії вмісту вільного кортизолу в сечі (мкг/добу) в залежності від маси тіла новонародженого ($R = 0,34$, $p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

1. Вміст вільного кортизолу в сечі у новонароджених дітей досить варіабельний у ранньому неонатальному періоді.
2. Медіана вільного кортизолу сечі когорт новонароджених ($n = 80$) складає 397,47 нг/мл або 37,78 мкг/добу.
3. Концентрація вільного кортизолу в сечі залежить від маси тіла при народженні ($r = 0,34$) та добового діурезу ($r = 0,41$).
4. Для інтерпретації результатів виміру вільного кортизолу у новонароджених найбільш доцільно проводити розрахунки його на кілограм маси тіла з урахуванням добового діурезу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Шунько Є. Є. Діти з дуже малою масою тіла: сучасні проблеми організації медичної допомоги, інтенсивної терапії та виходжування [Текст] / Є. Є. Шунько, О. С. Яблонь // Жіночий лікар. — 2007. — № 4. — С. 13–17.
2. Сергієнко Л. Ю. Стрес, адаптogens та кісткова тканина. Повідомлення 2: експериментальне доведення можливості пренатальної профілактики розвитку стрес-індукованих остеопатій у дорослому віці [Текст] / Л. Ю. Сергієнко // Пробл. ендокрин. патол. — 2008. — № 2. — С. 35–42.
3. Prenatal cortisol, prematurity and low birthweight [Text] / T. Field, M. Diego, B. Figueiredo [et al.] // Infant Behavior Development. 2006. — Vol. 29. — P. 268–275.
4. Вільям Ф. Ганонг. Фізіологія людини [Текст] / Вільям Ф. Ганонг. — Львів: БаК, 2002. — 784 с.
5. Suppression and recovery of the Hypothalamic Function after High-Dose Corticosteroid Treatment in Preterm Infant [Text] / P. C. Ng, C. W. Lam, C. H. Lee [et al.] // Neonatology. — 2008. — Vol. 94 (3). — P. 170–157.
6. Самсыгіна Г. А. Септический шок у новорожденных детей [Текст] / Г. А. Самсыгіна // Вопр. практич. педиатр. — 2009. — Т. 4, № 4. — С. 50–55.
7. Jose B. Quintos. Transient adrenal insufficiency in the premature newborn [Text] / Jose B. Quintos, Charlotte M. Boney // Current Opinion in Endocrinology, Diabetes Obesity. — 2010. — Vol. 17. — P. 8–12.
8. Watterberg K. L. Adrenocortical function and dysfunction in the fetus and neonate [Text] / K. L. Watterberg // Semin Neonatol. — 2004. — № 9. — P. 13–21.

9. *Mini R Abraham*. Adrenal Cortical Changes in Normal Pregnancy [electronic resource] — Режим доступу: <http://emedicine.medscape.com/article/127772-overview>.
10. *Bizzarro M. J.* Effects of hormones on fetal lung development [Text] / M. J. Bizzarro // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* — 2004. — Vol. 31 (4) — P. 949–961.
11. Persistent high activity of the fetal adrenal cortex in preterm infants: is there a clinical significance? [Text] / M. Heckmann, M. F. Hartmann, B. Kampschulte [et al.] // *Equine Vet. J.* — 2008. — Vol. 40 (1). — P. 64–69.
12. *Mikko Hallman* Enhancing Functional Maturity before Preterm Birth [Text] / Mikko Hallman, Outi Peltoniemi, Anneli Kari // *Neonatology*. — 2010. — Vol. 97 (4) — P. 373–378.
13. *Ворохобина Н. В.* Заболевания надпочечников [Текст] / Н. В. Ворохобина, П. А. Сильницкий. — СПб.:Изд-во Политех.ун-та, 2009. — 330 с.
14. *Lee M. M.* Serum adrenal steroid concentrations in premature infants [Text] / M. M. Lee, L. Rajagopalan, G. J. Berg, T. Jr. Moshang // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 1989. — Vol. 69. — P. 1133–1136.
15. Assessing cortisol production in preterm infants: do not dispose of the nappies [Text] / M. Heckmann, M. F. Hartmann, B. Kampschulte [et al.] // *J. Pediatr. Endocrinol. Metabol.* — 2006. — Vol. 19 (11). — P. 1299–1302.
16. *Martins P. G.* Cortisol and 17-alpha-hydroxyprogesterone levels in infants with refractory hypotension born at 30 weeks of gestation or less [Text] / P. G. Martins, R. S. Procianny // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 2007. — Vol. 40. P. 577–582.
17. Comparison of serum cortisol concentrations in preterm infants with or without late-onset circulatory collapse due to adrenal insufficiency of prematurity [Text] / K. Masumoto, S. Kusuda, H. Aoyagi [et al.] // *Pediatr. Res.* — 2008. — Vol. 63. — P. 686–690.
18. *Fernandez E. F.* Relative adrenal insufficiency in the preterm and term infant [Text] / E. F. Fernandez, K. L. Watterberg // *J. Perinatol.* — 2009. — Vol. 29 (Suppl. 2). — P. S44–S49.
19. *Атраментова Л. А.* Статистические методы в биологии [Текст] / Л. А. Атраментова, О. М. Утевская. — Горловка: «Видавництво Ліхтар», 2008. — 248 с.

ЕКСПРЕСІЯ ВІЛЬНОГО КОРТИЗОЛУ В СЕЧІ НОВОНАРОДЖЕНИХ В ПЕРШІ ДНІ ЖИТТЯ

Pira O. O.

Харківський національний медичний університет

В когорті 80 новонароджених дітей з різною масою тіла при народженні досліджено вміст вільного кортизолу в сечі. Аналіз результатів дослідження в різних одиницях виміру показав значущу різницю показників у дітей різних вагових категорій, а також залежність від добового діурезу та особливостей перебігу раннього неонатального періоду. Для інтерпретації показників вільного кортизолу в сечі у новонароджених дітей слід приводити їх до маси тіла та об'єму сечі за добу.

К л ю ч о в і с л о в а: вільний кортизол, сеча, новонароджені діти.

ЭКСПРЕССИЯ СВОБОДНОГО КОРТИЗОЛА В МОЧЕ У НОВОРОЖДЕННЫХ В ПЕРВЫЕ ДНИ ЖИЗНИ

Рига Е. А.

Харьковский национальный медицинский университет

В когорте 80 новорожденных детей с различной массой тела при рождении исследовано содержание свободного кортизола в моче. Анализ результатов исследования в различных единицах измерения показал значимое различие показателей у детей разных весовых категорий, а также зависимость от суточного диуреза и особенностей течения раннего неонатального периода. Для интерпретации показателей свободного кортизола в моче у новорожденных детей следует приводить их к массе тела и объему суточной мочи.

К л ю ч е в ы е с л о в а: свободный кортизол, моча, новорожденные дети.