

Функция щитовидной железы и надпочечников у плода и недоношенных новорожденных

Расширенный реферат статьи Chung H.R. Adrenal and thyroid function in the fetus and preterm infant // Korean J Pediatr., 2014, Oct, 57 (10), 425–33.

Реферат подготовлен Ю.П. Сыч.

Гормоны щитовидной железы и надпочечников необходимы для правильного развития плода и ребенка в период новорожденности. В перинатальном периоде они также определяют адаптацию ребенка к внеутробным условиям жизни. Гипотензия у недоношенных новорожденных, устойчивая к системным вазопрессорам, связана с низким уровнем циркулирующего кортизола в результате незрелости гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковых связей. За последние десять лет были накоплены данные о недостаточной функции надпочечников или щитовидной железы у недоношенных детей, однако диагностические критерии такой недостаточности пока не сформулированы. Хотя гипотиреоз часто обнаруживается у младенцев с очень малым гестационным сроком, преимущества заместительной терапии тиреоидными гормонами четко не доказаны. Также несовершенны методы скрининга врожденного гипотиреоза или надпочечниковой недостаточности у недоношенных новорожденных. В связи с этим дальнейшее изучение и понимание функционирования щитовидной железы и надпочечников у плода и новорожденных позволит лучше выявлять и управлять нарушениями этих органов у недоношенных детей.

Введение

Гормоны щитовидной железы и надпочечников необходимы для своевременной закладки и правильного развития органов и тканей плода; они участвуют в координировании гуморальных связей между матерью и плодом [1–3]. В перинатальном периоде они также определяют адаптацию ребёнка к внеутробным условиям жизни [4]. В последние десятилетия существенно повысилась выживаемость недоношенных новорожденных, хотя у них продолжают выявляться нарушения функции надпочечников и щитовидной железы, которые сопряжены с повышенным риском нарушений развития и гибели [5, 6]. Поскольку физиологические процессы у недоношенных новорожденных отличаются от рождённых в срок и от детей более старшего возраста, нормальные физиологические уровни гормонов у детей с разным гестационным возрастом (ГВ) пока не определены, что затрудняет проблему лечения эндокринных нарушений у недоношенных новорожденных [7–11]. В этом обзоре суммированы последние данные о роли надпочечников и щитовидной железы у и плода и в раннем перинатальном пе-

риоде, а также обсуждаются клинические состояния у недоношенных младенцев, связанные с этими эндокринными органами.

Надпочечники плода

Во внутриутробном и перинатальном периоде надпочечники претерпевают существенные изменения по размеру, строению и функционированию. Мозговое вещество надпочечников развивается из нейроэктодермы, а кора оказывается мезодермального происхождения. Зачатки надпочечников обнаруживаются уже на 3–4-й неделе беременности [12, 13]. Надпочечник плода состоит из трёх функциональных зон: фетальной зоны (ФЗ), переходной зоны и внешней дефинитивной зоны. ФЗ вырабатывает преимущественно андрогены, в переходной зоне содержатся ферменты для синтеза кортизола, а в дефинитивной зоне происходит синтез минералокортикоидов. ФЗ становится хорошо дифференцированной и функционально активной к 9–12-й неделям беременности [12]. Надпочечник быстро растёт, и к моменту родов железистая масса составляет примерно 8 г, 80 % которой приходится на ФЗ, что в 10–20 раз больше, чем в надпочечнике взрослого че-

ловека [14]. Вскоре после рождения происходит быстрая инволюция ФЗ и активный рост дефинитивной зоны, которая дифференцируется на клубочковую, пучковую и сетчатую зоны коры [1, 14].

Надпочечник плода вырабатывает пять ферментов стероидогенеза: 17-гидроксилазу и 17,20-десмолазу (CYP17 или P450c17), 21-гидроксилазу (CYP21A2 или P450c21), фермент, отщепляющий боковую цепь холестерина (CYP11A1 или P450scc), альдостерон-синтазу (CYP11B2 или P450c11) и 3β-гидроксистероиддегидрогеназу (3βHSD) [12]. Основными стероидами, вырабатываемыми фетальными надпочечниками, являются дегидроэпиандростерон (DHEA) и дегидроэпиандростерона сульфат (DHEA-S) [14], кортизол и альдостерон синтезируются в незначительном количестве (рис. 1). Фетальный стероидогенез запрограммирован на выработку неактивных продуктов и в форме DHEA обеспечивает субстратом синтез плацентарного эстрогена и эстрадиола [14]. Существует комплементарная активность по синтезу стероидов между плацентарным и фетальным отделами [15] (рис. 1, 2).

До 30-й недели гестации надпочечники плода не способны полноценно синтезировать кортизол *de novo* [14, 16]. Ближе к рождению скорость секреции кортизола по отношению к массе тела становится сопоставимой с секрецией у взрослого [12, 14]. Примерно две трети фетального циркулирующего кортизола образуются надпочечниками плода и одна треть — за счёт плацентарного транспорта. В тканях плода кортизол конвертируется в кортизон ферментом 11 β -гидроксистероид-дегидрогеназой (11 β HSD), и к середине беременности уровень кортизона в крови плода в 4–5 раз выше концентраций кортизола [18].

Фетальный стероидогенез регулируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковыми (ГН) связями. Обратный контроль синтеза адренокортикотропного гормона (АКТГ) быстро формируется во второй половине беременности и в раннем неонатальном периоде [12].

Надпочечниковые стероиды плода играют ключевую роль в сохранении беременности, поддержании внутриматочного гомеостаза, созревании плода и наступлении родов [14].

Щитовидная железа плода

Закладка щитовидной железы происходит уже на 16–17-й день беременности в эпителии глоточной мембраны [12], из которой формируется щитовидный проток; нижняя часть щитовидного протока дифференцируется в щитовидную железу [12].

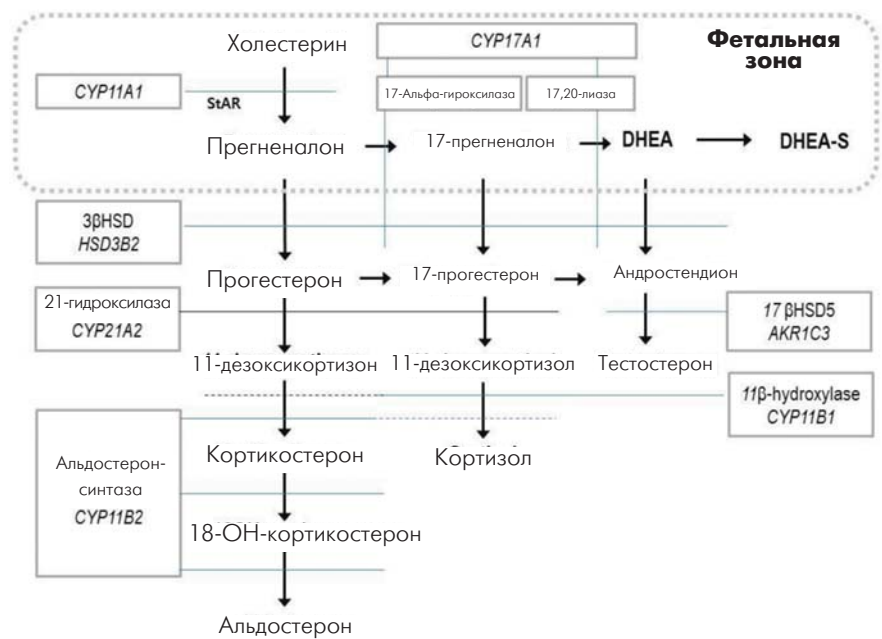


Рис. 1. Биосинтез стероидов. В фетальной зоне коры надпочечника плода происходят процессы, на рисунке выделенные пунктирной рамкой. DHEA — дигидроэпиандростерон; DHEA-S — дигидроэпиандростерона сульфат; 11 β HSD — 11 β -гидроксистероид-дегидрогеназа

Эмбриогенез щитовидной железы человека завершается к 10–12-й неделе гестации [19], и с этого времени в крови плода определяются и тироксин (Т4), и трийодтиронин (Т3). Однако большая часть тиреоидных гормонов плода попадает к нему через плаценту от матери [20]. В течение беременности уровень тиреоидных гормонов в крови плода постепенно нарастает. Тиреоглобулин определяется в щитовидной железе плода уже на 5-й неделе гестации, однако его полноценная секреция устанавливается намного позже [21, 22]. Начиная с

10–11-й недели фетальная щитовидная железа уже способна захватывать йод, но компенсаторное снижение этого захвата в ответ на избыточное поступление йода возможно только после 36–40-й недели гестации [23].

Уже на 12-й неделе развития у плода можно определить концентрации тиреотропного гормона (ТТГ). К моменту родов уровень ТТГ у плода повышается до 6–8 мЕд/л [24]. С 25-й недели гестации щитовидная железа плода уже способна отвечать на стимулирующее влияние ТТГ [24]. Созревание отрицательной обрат-

Таблица 1. Опубликованные исследования по изучению надпочечниковой недостаточности у недоношенных новорожденных					
Автор (год)	Кол-во	Гестационный возраст	Возраст после рождения (дни)	Кортизол сыворотки (мкг/дл)	Терапия
Seri (2001) [78]	21	26,9 ± 3,9 ^с	11,3 ± 13,1 ^с	НД	ГК 2 мг/кг/сут: 16 детей ГК 3–6 мг/кг/сут: 5 детей
Noori (2006) [79]	24	26 (23–34) [§]	2 (1–24) [§]	НД	Дексаметазон 0,1 мг/кг, затем 0,05 мг/кг внутривенно каждые 12 часов — 5 доз
Ng (2006) [80]	ГК (24) плацебо (24)	< 32	11 (8–15) [§]	НД	ГК 1 мг/кг каждые 8 часов — 5 дней
Masumoto (2008) [38]	11	26,8 ± 2,4 ^с	13,1 ± 4,1 ^с	6,6 ± 4,5 ^с	ГК 1–2 мг/кг
Choi (2011) [81]	12	30,6 ± 2,4 ^с	19 ± 7 ^с	11,6 ± 4,1 ^с	ГК 4 мг/кг/сут 1–2 дня → 2 мг/кг/сут 1–2 дня → 1 мг/кг/сут 1–2 дня
Lee (2011) [82]	16	28 ± 2 ^с	20 ± 11 ^с	5,6 ± 2,5 ^с	НД
Lee (2013) [83]	44	26,0 ± 1,9 ^с	16,5 (5–158) [§]	НД	ГК нагрузочная доза: 3–5 мг/кг/сут → 3 мг/кг/сут → 1 мг/кг/сут

ГК — гидрокортизон; НД — нет данных.
* Возраст начала терапии кортикостероидами.
[†] Уровень кортизола в сыворотке на момент манифестации надпочечниковой недостаточности.
^с Среднее ± стандартное отклонение.
[§] Медиана (диапазон значений).

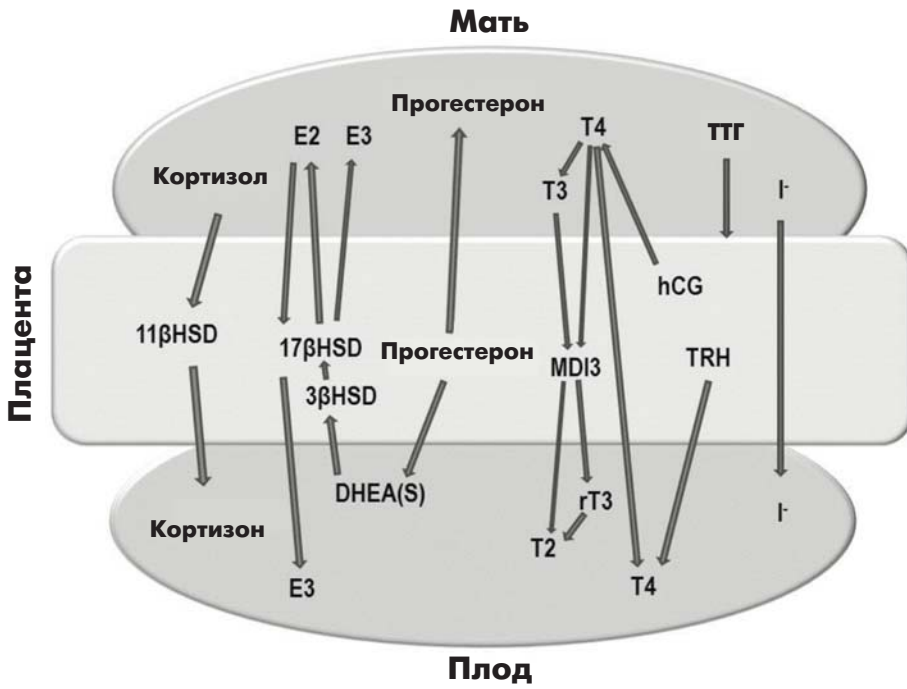


Рис. 2. Эндокринные взаимодействия между организмом матери, плацентой и плодом. DHEA — дегидроэпиандростерон; E2 — эстрадиол; E3 — эстрон; MDI3 — моноамин-дейодиназа 3 типа; T2 — 3,5-дйодотиронин; T3 — трийодтиронин; T4 — тироксин; rT3 — реверсивный трийодтиронин; TRH — тиротропин-релизинг гормон; hCG — хорионический гонадотропин человека; 11βHSD — 11β-гидроксистероид-дегидрогеназа; 17βHSD — 17β-гидроксистероид-дегидрогеназа; 3βHSD — 3β-гидроксистероид-дегидрогеназа

ной связи контроля синтеза тиреоидных гормонов происходит примерно к середине беременности [23, 24] (рис. 3).

В период гестации у плода низкие циркулирующие уровни T4 и активного метаболита T3 и высо-

кие концентрации неактивных форм, реверсивного T3 (rT3) и сульфата T3. Такое соотношение обусловлено незрелостью гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной связи и координацией систем дейодиназ. Во внутриутробном пе-

риоде снижена активность дейодиназы 1 типа (D1), которая катализирует конверсию T4 в T3, и повышены концентрации дейодиназ 2 типа (D2) (конвертирует T4 в T3) и 3 типа (D3) (инактивирует T4 путём образования rT3) [25]. Несмотря на низкий циркулирующий уровень T3, к 20–26-й неделе развития уровни этого гормона в тканях головного мозга плода достигают 60–80 % от концентраций у взрослого человека. Физиологическое значение низких циркулирующих уровней T3 не установлено, однако существует предположение, что они препятствуют тканевому термогенезу и потенцируют анаболическое состояние быстро растущего плода [26].

Плацента регулирует транспорт гормонов и лекарственных препаратов от матери к плоду — процесс, который влияет на щитовидную железу плода (рис. 2).

Передняя доля гипофиза у плода

К 5-й неделе гестации от примитивной ротовой ямки отделяется карман Ратке [27]. Костное ложе турецкого седла уже формируется к 7-й неделе, а гипоталамо-гипофизарная сеть сосудов — к 12-й неделе развития плода. Созрева-

Автор (год)	Заместительная терапия тиреоидными гормонами (n)	ГВ (недели)	Наблюдение	Исходы
Chowdhry (1984) [84]	L-T4 10–15 мкг/кг, в/м С терапией (12), без терапии (11)	25–28	1 год	Нет различий между группами по психическим, двигательным и общим неврологическим исходам
Amato (1988) [85]	L-T4 50 мкг/доза, в/в; через 1 и 24 часа после рождения	29–34	Ближайший период	Нет различий по смертности, пиковому, FiO ₂ , дней на ИВЛ
Smith (2000) [86]	L-T4, 10 мкг/кг, в/в или 20 мкг/кг, внутрь С терапией (29) Без терапии (18)	< 32	Ближайший период	Нет различий по хроническим заболеваниям легких и другим осложнениям недоношенности
Biswas (2003) [87]	T3, в/в 6 мкг/кг/сут С терапией (125) Без терапии (128)	< 30	Ближайший период	Нет различий по смертности и потребности в ИВЛ в первые 2 недели, по БЛД и данным УЗИ мозга
van Wassenaer (1997) [38]	L-T4 8 мкг/кг, в/в (100) Плацебо (100)	< 30	2 года	ГВ < 27 нед.: лучшие исходы в группе T4 GA > 27 нед.: лучшие исходы в группе плацебо
van Wassenaer (2002) [89]		5,7 лет		ГВ < 29 нед.: лучшие исходы в группе T4 ГВ > 29 нед.: больше проблем в группе T4
van Wassenaer (2005) [90]		10,5 лет		ГВ < 27 нед.: лучше обучение в школе ГВ < 28 нед.: лучше моторное развитие GA > 29 нед.: неблагоприятные исходы
van Wassenaer-Leemhuis (2014) [91]	Плацебо (13) Йодид (14) Болюс L-T4 4 мкг/кг/сут (10) L-T4 длительно 4 мкг/кг/сут (18) L-T4 болюсно 8 мкг/кг/сут (11) L-T4 длительно 8 мкг/кг/сут (15) L-T4 болюсно 16 мкг/кг/сут (3) L-T4 длительно 16 мкг/кг/сут (5)	< 28	36 мес.	Тиреоидные гормоны не дали преимуществ в неврологическом развитии

ГВ — гестационный возраст; L-T4 — левотироксин; в/м — внутримышечно; в/в — внутривенное введение; БЛД — бронхо-легочная дисплазия; ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

ние воротной сосудистой системы продолжается до 30–35-й недели [12].

Роль эндокринной системы новорожденного в адаптации ко внеутробным условиям жизни

После родов ребёнок должен самостоятельно дышать, бороться с гипотермией, гипогликемией и гипокалиемией. Эти процессы обеспечиваются гормонами его надпочечников и щитовидной железы, которые быстро реагируют на изменившиеся условия существования.

Выброс кортизола

До 30-й недели гестации уровень кортизола в крови плода относительно низкий — 5–10 мкг/мл, но быстро повышается до ~20 мкг/мл к 36-й неделе и до 45 мкг/мл к моменту родов. В течение нескольких часов после родов он достигает пика в ~200 мкг/мл [4, 28]. Этот выброс кортизола обусловлен снижением конверсии кортизола в кортизон и одновременным усилением секреции кортизола надпочечниками плода. У детей, рождённых при помощи кесарева сечения, такого выраженного пика секреции кортизола не наблюдается [29]. Отсутствует он и у недоношенных детей в связи с незрелостью ответа надпочечников [29].

Выброс кортизола способствует созреванию сурфактанта в лёгких, усиливает метилирование норэпинефрина до эпинефрина, повышает конверсию Т4 в Т3, ускоряет созревание Баталова протока, индуцирует созревание некоторых ферментных и транспортных систем в кишечнике и печени [12]. В пренатальном периоде пусковым механизмом в стимуляции надпочечников служит воспалительный процесс (хориоамнионит) [30, 31].

Внеутробная адаптация щитовидной железы

В процессе родов новорожденный должен быстро перейти из неактивного тиреоидного состояния, характерного для плода, в состояние относительной гиперактив-

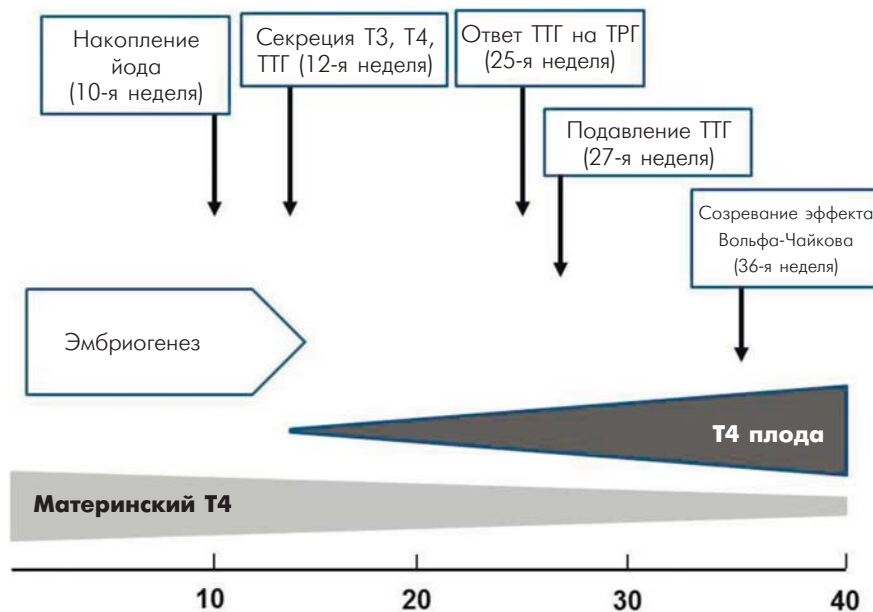


Рис. 3. Примерные сроки развития щитовидной железы плода. Т4 — тироксин; Т3 — трийодтиронин; ТТГ — тиреотропный гормон гипофиза; ТРГ — тиротропин-релизинг гормон

ности щитовидной железы; это вызывается резким скачком секреции ТРГ и ТТГ под воздействием низкой температуры окружающей среды. Выброс ТРГ и ТТГ непродолжителен и длится около 30 минут [32], затем сывороточные концентрации ТТГ постепенно снижаются к 3–5-му дню жизни, а концентрации свТ4 остаются повышенными в течение нескольких недель [33]. В экспериментах на животных было показано, что не острая блокада щитовидной железы, а длительное её подавление ещё до рождения влияет на термогенез и работу сердечно-сосудистой системы у новорожденного потомства [34]. Таким образом, щитовидная железа скорее участвует в подготовке к рождению, чем в эндокринной адаптации после него. У недоношенных детей выброс ТТГ сглажен, что сопровождается очень низкими плазменными концентрациями Т3 и Т4 в сравнении с доношенными новорожденными.

Надпочечники недоношенных новорожденных

Основная функция надпочечников в постнатальном периоде заключается в регулировании белкового, жирового и углеводного об-

мена, поддержании сосудистых реакций на действие циркулирующих вазоконстрикторов, уменьшении проницаемости капилляров при воспалении, регулировании внеклеточного объёма жидкости и подавлении воспалительных процессов, а также модулировании процессов в центральной нервной системе [5].

У недоношенных новорожденных состояние коры надпочечников в значительной степени зависит от гестационного срока [35]. Однако у детей с ГВ менее 30 недель скорость секреции кортизола сопоставима с таковой у детей более старшего возраста и взрослых. Однако у недоношенных детей отсутствует стимуляция выброса кортизола при патологических состояниях [36]. Хотя в коре надпочечников фермент 3 β HSD не экспрессируется ранее 23-й недели гестации, у новорожденных с гестационным возрастом 24–28 недель активность 3 β HSD оказывается не сниженной [37]. Концентрации в крови кортизола и других стероидных гормонов у недоношенных с поздней надпочечниковой недостаточностью оказываются не ниже, чем у здоровых недоношенных [38]. Таким образом, несмотря на отсутствие абсолютного дефи-

цита кортизола у недоношенных новорожденных, их способность реагировать на клинический стресс оказывается в разной степени сниженной.

1. Надпочечниковая недостаточность

у недоношенных новорожденных

Системная гипотензия — частое осложнение у ослабленных недоношенных детей. Причины её развития различны. Многие исследования среди новорожденных с очень низким весом показали, что гипотензия хорошо управляется введением глюкокортикоидов, даже при отсутствии реакции на увеличение объёма циркулирующей жидкости и вазопрессоров [39, 40]. Согласно данным недавних исследований, гипотония недоношенных новорожденных обусловлена незрелостью гипоталамо-гипофизарных надпочечниковых связей [36, 38].

Транзиторная надпочечниковая недостаточность недоношенных (ТНН) — термин, применяемый для описания клинической ситуации, когда у недоношенного новорожденного сразу после рождения при нормальном или усиленном гипофизарном ответе наблюдается неадекватная секреция кортизола [41, 42]. ТНН часто сопровождается артериальной гипотонией. Нормальная функция надпочечников обычно восстанавливается ко второй неделе жизни ребёнка. Иногда у недоношенных детей даже после второй недели жизни развивается циркуляторный коллапс, купирующийся введением глюкокортикоидов [38]. Причиной поздней надпочечниковой недостаточности недоношенных (НН) может быть недостаточная секреция кортизола в условиях клинического стресса [38]. Клинические проявления НН включают в себя гипотензию, олигурию, гипонатриемию, отёк лёгких, повышение потребности в кислороде в отсутствие инфекции, гиповолемию, анемию и повторное раскрытие артериального протока.

Чёткие диагностические критерии НН отсутствуют. Диагноз может быть предположительно поставлен на основании клинических проявлений, низкого циркулирующего уровня кортизола в сыворотке, быстрого купирования симптомов надпочечниковой недостаточности в ответ на введение глюкокортикоидов. Обычно диагноз НН ставится при концентрации кортизола в сыворотке менее 15 мкг/дл [43, 44]. Для диагностики НН также используется недостаточный прирост кортизола, менее 9 мкг/дл, в ответ на стимуляцию низкими дозами адренокортикотропного гормона (АКТГ) (1 мкг/кг синтетического АКТГ). Однако у недоношенных детей на 5–7-й день жизни ни низкий базальный уровень кортизола сыворотки (менее 15 мкг/дл), ни его простимулированный прирост менее 9 мкг/дл не сопровождались признаками относительной надпочечниковой недостаточности [45]. Некоторые авторы у недоношенных новорожденных с целью оценки ГН связи рекомендуют проводить стимулирующий тест с кортикотропин-релизинг-гормоном (КРГ) (1 мкг/кг чКРГ) и определением стимулированных уровней кортизола в сыворотке или слюне [46, 47].

Для лечения НН предпочтение отдаётся гидрокортизону в сравнении с дексаметазоном, поскольку первый в меньшей степени подавляет рост и обладает как глюкокортикоидной, так и минералокортикоидной активностью. При НН используются разные дозы и разная длительность приёма гидрокортизона (табл. 1). Для оптимальной диагностики и лечения НН необходимо проведение дальнейших исследований.

2. Скрининг врожденной дисфункции коры надпочечников

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН), которая вызвана дефицитом фермента 21-гидроксилазы, — наследственное метаболическое заболевание, которое встречается с частотой один

случай на 16 тыс. новорожденных [48, 49]. Своевременная диагностика и лечение этого заболевания позволяет предотвратить неправильное половое развитие у девочек и снизить заболеваемость и летальность вследствие соль-теряющего криза у детей обоих полов. Большинство скрининговых программ включает в себя определение 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) в высушенной капле крови новорожденного; однако определение 17-ОНП у недоношенных даёт высокую частоту ложноположительных результатов [50].

Механизм повышения 17-ОНП у недоношенных детей неясен, поскольку 21-гидроксилаза и 3βHSD активно экспрессируются уже в середине гестации [1]. Повышение 17-ОНП, возможно, обусловлено усиленной конверсией холестерина в прегненолон вследствие повышения АКТГ в условиях постнатального стресса [51], снижением конверсии 11-деоксикортизола в кортизол вследствие замедленной экспрессии 11β-гидроксилазы [52] и уменьшением экскреции стероидных метаболитов почками [50]. Другим возможным объяснением служит перекрёстное реагирование 17-ОНП и других стероидных метаболитов, таких как 17-гидроксипрегненолон и его сульфаты [53, 54].

Применение глюкокортикоидов в период беременности также может влиять на результаты скрининга ВДКН, поскольку экзогенные кортикостероиды, принимаемые матерью, подавляют ГН системе плода [55, 56]. Поскольку бетаметазон и дексаметазон примерно одинаково проникают через плаценту, они могут снижать уровни 17-ОНП в крови новорожденного и давать ложноотрицательные результаты скрининга на ВДКН.

При скрининге на ВДКН недоношенных детей частота как ложно положительных, так и ложноотрицательных результатов высока. У детей с повышенным уровнем 17-ОНП рекомендуется проведение повторного скрининга и тщательное медицинское наблюдение [57].

Функция щитовидной железы у недоношенных новорожденных

У недоношенных младенцев часто обнаруживается сглаженный постнатальный прирост ТТГ и низкие сывороточные уровни Т4, что обычно характеризуется как гипотироксинемия недоношенных [58]. В отличие от типичного врождённого гипотиреоза, при исходном скрининге недоношенных выявляется нормальный уровень ТТГ, который затем повышается медленнее, чем у доношенных детей [59].

1. Гипотироксинемия и замедленный прирост ТТГ

Транзиторная гипотироксинемия недоношенных (ТГН) развивается у детей, рождённых ранее 30-й недели гестации, и характеризуется низкими циркулирующими уровнями тиреоидных гормонов при нормальном уровне ТТГ [58]. Основные факторы ТГН — незрелость гипоталамо-гипофизарно-тиреоидных связей, гормонального синтеза и метаболизма тиреоидных гормонов, системные заболевания, а также избыток или недостаточное поступление йода [60, 62]. Сглаженный выброс ТТГ после рождения считается основной причиной этого состояния [61].

Длительность и выраженность ТГН зависит от гестационного возраста ребёнка, но обычно разрешается через 2–3 недели после рождения, по мере созревания гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной связи [63]. Несмотря на отсутствие консенсуса относительно референсных уровней тиреоидных гормонов у недоношенных детей, это состояние регистрируется у 35–85 % глубоко недоношенных новорожденных [64].

Хотя даже транзиторные низкие уровни тиреоидных гормонов у недоношенных новорожденных сопряжены с высокой частотой поражений головного мозга и когнитивными расстройствами, в клинических исследованиях не были доказаны преимущества заместительной терапии (табл. 2). Один метаанализ также не дока-

зал, что профилактическое введение левотироксина недоношенным младенцам улучшает их неврологическое или физическое развитие, а также влияет на заболеваемость или смертность [65].

Заболеваемость стойким гипотиреозом не различается у доношенных и недоношенных детей [59]. Замедленное повышение ТТГ выявляется примерно у 12 % недоношенных [63, 64]. Чаще всего оно наступает между второй и шестой неделями жизни. Хотя причины позднего повышения ТТГ могут быть различны, в качестве наиболее вероятной рассматривается избыточное или недостаточное поступление йода. Суточная потребность в йоде у недоношенных младенцев примерно в два раза выше, чем у детей, рождённых в срок [66]. В европейских исследованиях йодный дефицит выявлен у большинства недоношенных детей [67–69]. Избыток йода тоже тормозит повышение ТТГ [70, 71]. Благодаря наличию натрий-йодистому симпортеру в молочной железе, избыточное потребление йода кормящей матерью может передаваться ребёнку с грудным молоком [72]. Другим источником избытка йода может быть проникновение йодсодержащих антисептических средств через тонкую кожу младенца [73]. Подавление активности натрий-йодистого симпортера в щитовидной железе плода (другими словами, ускользание от эффекта Вольфа-Чайкова) возможно не ранее 35-й недели гестации [12], поэтому у недоношенных детей щитовидная железа оказывается уязвима к избыточному поступлению йода. Известно, что дофамин может подавлять высвобождение ТРГ гипоталамусом, поэтому на результаты тестов тиреоидных гормонов может влиять и проведение трансфузионной терапии [74].

2. Скрининг на врождённый гипотиреоз у недоношенных

Рутинный скрининг врождённого гипотиреоза может оказаться неэффективным у недоношенных новорожденных с замедленным

повышением ТТГ. Современные рекомендации по скринингу указывают на его повторное проведение у всех недоношенных детей [75, 76]. Повторное определение ТТГ проводится либо на второй неделе жизни, либо через две недели от момента первого скрининга. Однако повторный скрининг официально принят не везде в связи с тем, что повышение ТТГ обычно транзиторно [77]. Необходимо дальнейшее изучение причин и клинических последствий замедленного повышения ТТГ у недоношенных детей.

Литература

- Mesiano S, Jaffe RB. Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex // *Endocr Rev* 1997; 18: 378–403.
- Fisher DA. Fetal thyroid function: diagnosis and management of fetal thyroid disorders // *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40: 16–31.
- Ng PC. The fetal and neonatal hypothalamic-pituitary-adrenal axis // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82: F250–4.
- Hillman NH, Kallapur SG, Jobe AH. Physiology of transition from intrauterine to extrauterine life // *Clin Perinatol* 2012; 39: 769–83.
- Watterberg KL. Adrenocortical function and dysfunction in the fetus and neonate // *Semin Neonatol* 2004; 9: 13–21.
- La Gamma EF, van Wassenaer AG, Ares S, Golombek SG, Kok JH, Quero J, et al. Phase 1 trial of 4 thyroid hormone regimens for transient hypothyroxinemia in neonates of < 28 weeks' gestation // *Pediatrics* 2009; 124: e258–68.
- Heckmann M, Wudy SA, Haack D, Pohlandt F. Reference range for serum cortisol in well preterm infants // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81: F171–4.
- Heckmann M, Hartmann MF, Kampschulte B, Gack H, Bodeker RH, Gortner L, et al. Cortisol production rates in preterm infants in relation to growth and illness: a noninvasive prospective study using gas chromatography-mass spectrometry // *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5737–42.
- Ng PC. Is there a "normal" range of serum cortisol concentration for preterm infants? // *Pediatrics* 2008; 122: 873–5.
- Calixto C, Martinez FE, Jorge SM, Moreira AC, Martinelli CE Jr. Correlation between plasma and salivary cortisol levels in preterm infants // *J Pediatr* 2002; 140: 116–8.
- Williams FL, Simpson J, Delahunty C, Ogston SA, Bongers-Schokking JJ, Murphy N, et al. Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants // *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5314–20.

12. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. Williams textbook of endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders, 2008.
13. Hanley NA, Rainey WE, Wilson DI, Ball SG, Parker KL. Expression profiles of SF-1, DAX1, and CYP17 in the human fetal adrenal gland: potential interactions in gene regulation // *Mol Endocrinol* 2001; 15: 57–68.
14. Ishimoto H, Jaffe RB. Development and function of the human fetal adrenal cortex: a key component in the fetoplacental unit // *Endocr Rev* 2011; 32: 317–55.
15. Pasqualini JR. Enzymes involved in the formation and transformation of steroid hormones in the fetal and placental compartments // *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 401–15.
16. Rainey WE, Rehman KS, Carr BR. Fetal and maternal adrenals in human pregnancy // *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004; 31: 817–35.
17. Benediktsson R, Calder AA, Edwards CR, Seckl JR. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: a key regulator of fetal glucocorticoid exposure // *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46: 161–6.
18. Murphy BE, Clark SJ, Donald IR, Pinsky M, Vedady D. Conversion of maternal cortisol to cortisone during placental transfer to the human fetus // *Am J Obstet Gynecol* 1974; 118: 538–41.
19. Ballabio M, Nicolini U, Jowett T, Ruiz de Elvira MC, Ekins RP, Rodeck CH. Maturation of thyroid function in normal human fetuses // *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 31: 565–71.
20. Contempre B, Jauniaux E, Calvo R, Jurkovic D, Campbell S, de Escobar GM. Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy // *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1719–22.
21. De Nayer P, Cornette C, Vanderschueren M, Eggermont E, Devlieger H, Jaeken J, et al. Serum thyroglobulin levels in preterm neonates // *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984; 21: 149–53.
22. Sobrero G, Munoz L, Bazzara L, Martin S, Silvano L, Iorkansky S, et al. Thyroglobulin reference values in a pediatric infant population // *Thyroid* 2007; 17: 1049–54.
23. Krassas GE, Rivkees SA, Kiess W. Diseases of the thyroid in childhood and adolescence. Basel: S Karger AG, 2007.
24. Thorpe-Beeston JG, Nicolaidis KH, Felton CV, Butler J, McGregor AM. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus // *N Engl J Med* 1991; 324: 532–6.
25. Kester MH, Martinez de Mena R, Obregon MJ, Marinkovic D, Howatson A, Visser TJ, et al. Iodothyronine levels in the human developing brain: major regulatory roles of iodothyronine deiodinases in different areas // *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3117–28.
26. Sperling MA. Pediatric endocrinology. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 2008.
27. Polk DH, Reviczky A, Lam RW, Fisher DA. Thyrotropin-releasing hormone in ovine fetus: ontogeny and effect of thyroid hormone // *Am J Physiol* 1991; 260(1 Pt 1): E53–8.
28. Liggins GC. The role of cortisol in preparing the fetus for birth // *Reprod Fertil Dev* 1994; 6: 141–50.
29. Bird JA, Spencer JA, Mould T, Symonds ME. Endocrine and metabolic adaptation following caesarean section or vaginal delivery // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996; 74: F132–4.
30. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops // *Pediatrics* 1996; 97: 210–5.
31. Watterberg KL, Scott SM, Naeye RL. Chorioamnionitis, cortisol, and acute lung disease in very low birth weight infants // *Pediatrics* 1997; 99: E6.
32. Feingold SB, Brown RS. Neonatal thyroid function // *NeoReviews* 2010; 11: e640–6.
33. Fisher DA, Nelson JC, Carlton EI, Wilcox RB. Maturation of human hypothalamic-pituitary-thyroid function and control // *Thyroid* 2000; 10: 229–34.
34. Honour JH, Wickramaratne K, Valman HB. Adrenal function in preterm infants // *Biol Neonate* 1992; 61: 214–21.
35. Bolt RJ, Van Weissenbruch MM, Popp-Snijders C, Sweep FG, Lafeber HN, Delemarre-van de Waal HA. Maturity of the adrenal cortex in very preterm infants is related to gestational age // *Pediatr Res* 2002; 52: 405–10.
36. Fernandez EF, Montman R, Watterberg KL. ACTH and cortisol response to critical illness in term and late preterm newborns // *J Perinatol* 2008; 28: 797–802.
37. Nykanen P, Heinonen K, Riepe FG, Sippell WG, Voutilainen R. Serum concentrations of adrenal steroids and their precursors as a measure of maturity of adrenocortical function in very premature newborns // *Horm Res Paediatr* 2010; 74: 358–64.
38. Masumoto K, Kusuda S, Aoyagi H, Tamura Y, Obonai T, Yamasaki C, et al. Comparison of serum cortisol concentrations in preterm infants with or without late-onset circulatory collapse due to adrenal insufficiency of prematurity // *Pediatr Res* 2008; 63: 686–90.
39. Colasurdo MA, Hanna CE, Gilhooly JT, Reynolds JW. Hydrocortisone replacement in extremely premature neonates with cortisol insufficiency [abstract] // *Clin Res* 1989; 37: 180A.
40. Ward RM, Kimura RE, Rich-Denson C. Addisonian crisis in extremely premature neonates [abstract] // *Clin Res* 1991; 39: 11A.
41. Ng PC, Lam CW, Fok TF, Lee CH, Ma KC, Chan IH, et al. Refractory hypotension in preterm infants with adrenocortical insufficiency // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84: F122–4.
42. Ng PC, Lee CH, Lam CW, Ma KC, Fok TF, Chan IH, et al. Transient adrenocortical insufficiency of prematurity and systemic hypotension in very low birthweight infants // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F119–26.
43. Fernandez E, Schrader R, Watterberg K. Prevalence of low cortisol values in term and near-term infants with vasopressor-resistant hypotension // *J Perinatol* 2005; 25: 114–8.
44. Langer M, Modi BP, Agus M. Adrenal insufficiency in the critically ill neonate and child // *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 448–53.
45. Sari FN, Dizdar EA, Oguz SS, Andiran N, Erdeve O, Uras N, et al. Baseline and stimulated cortisol levels in preterm infants: is there any clinical relevance? // *Horm Res Paediatr* 2012; 77: 12–8.
46. Ng PC, Wong GW, Lam CW, Lee CH, Wong MY, Fok TF, et al. The pituitary-adrenal responses to exogenous human corticotropin-releasing hormone in preterm, very low birth weight infants // *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 797–9.
47. Matsukura T, Kawai M, Marumo C, Iwanaga K, Yoshida K, Shibata M, et al. Diagnostic value of salivary cortisol in the CRH stimulation test in premature infants // *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 890–6.
48. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Endocr Rev* 2000; 21: 245–91.
49. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia // *N Engl J Med* 2003; 349: 776–88.
50. Nordenstrom A, Wedell A, Hagenfeldt L, Marcus C, Larsson A. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: 17-hydroxyprogesterone levels and CYP21 genotypes in preterm infants // *Pediatrics* 2001; 108: E68.
51. Huysman MW, Hokken-Koelega AC, De Ridder MA, Sauer PJ. Adrenal function in sick very preterm infants // *Pediatr Res* 2000; 48: 629–33.
52. Hingre RV, Gross SJ, Hingre KS, Mayes DM, Richman RA. Adrenal steroidogenesis in very low birth weight preterm infants // *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 266–70.
53. Krasowski MD, Drees D, Morris CS, Maakestad J, Blau JL, Ekins S. Cross-reactivity of steroid hormone immunoassays: clinical significance and two-dimensional molecular similarity prediction // *BMC Clin Pathol* 2014; 14: 33.
54. Riepe FG, Mahler P, Sippell WG, Partsch CJ. Longitudinal study of plasma pregnenolone and 17-hydroxypregnenolone in full-term and preterm neonates at birth and during the early neonatal period // *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4301–6.
55. Kari MA, Raivio KO, Stenman UH, Voutilainen R. Serum cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and steroid-binding globulins in preterm neonates: effect of gestational age and dexamethasone therapy // *Pediatr Res* 1996; 40: 319–24.
56. Gatelais F, Berthelot J, Beringue F, Descamps P, Bonneau D, Limal JM, et al. Effect of single and multiple courses of prenatal corticosteroids on 17-hydrox-

- progesterone levels: implication for neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia // *Pediatr Res* 2004; 56: 701–5.
57. Chung HR, Shin CH, Yang SW, Yun KA, Lee YA, Park SE, et al. Interpretation of screening for congenital adrenal hyperplasia in preterm infants // *Korean J Pediatr* 2008; 51: 616–21.
 58. Uhrmann S, Marks KH, Maisels MJ, Friedman Z, Murray F, Kulin HE, et al. Thyroid function in the preterm infant: a longitudinal assessment // *J Pediatr* 1978; 92: 968–73.
 59. Mandel SJ, Hermos RJ, Larson CA, Prigozhin AB, Rojas DA, Mitchell ML. Atypical hypothyroidism and the very low birthweight infant // *Thyroid* 2000; 10: 693–5.
 60. van Wassenaer AG, Kok JH. Hypothyroxinaemia and thyroid function after preterm birth // *Semin Neonatol* 2004; 9: 3–11.
 61. Frank JE, Faix JE, Hermos RJ, Mullaney DM, Rojan DA, Mitchell ML, et al. Thyroid function in very low birth weight infants: effects on neonatal hypothyroidism screening // *J Pediatr* 1996; 128: 548–54.
 62. Savin S, Cvejic D, Nedic O, Radosavljevic R. Thyroid hormone synthesis and storage in the thyroid gland of human neonates // *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 521–8.
 63. Chung HR, Shin CH, Yang SW, Choi CW, Kim BI, Kim EK, et al. High incidence of thyroid dysfunction in preterm infants // *J Korean Med Sci* 2009; 24: 627–31.
 64. Scratch SE, Hunt RW, Thompson DK, Ahmadzai ZM, Doyle LW, Inder TE, et al. Free thyroxine levels after very preterm birth and neurodevelopmental outcomes at age 7 years // *Pediatrics* 2014; 133: e955–63.
 65. Osborn DA, Hunt RW. Prophylactic postnatal thyroid hormones for prevention of morbidity and mortality in preterm infants // *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD005948.
 66. Delange F. Optimal iodine nutrition during pregnancy, lactation and the neonatal period // *Int J Endocrinol Metab* 2004; 2: 1–12.
 67. Ares S, Escobar-Morreale HF, Quero J, Duran S, Presas MJ, Herruzo R, et al. Neonatal hypothyroxinemia: effects of iodine intake and premature birth // *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1704–12.
 68. Ibrahim M, de Escobar GM, Visser TJ, Duran S, van Toor H, Strachan J, et al. Iodine deficiency associated with parenteral nutrition in extreme preterm infants // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F56–7.
 69. van Wassenaer AG, Stulp MR, Valianpour F, Tamminga P, Ris Stalpers C, de Randamie JS, et al. The quantity of thyroid hormone in human milk is too low to influence plasma thyroid hormone levels in the very preterm infant // *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56: 621–7.
 70. Chung HR, Shin CH, Yang SW, Choi CW, Kim BI. Subclinical hypothyroidism in Korean preterm infants associated with high levels of iodine in breast milk // *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4444–7.
 71. Larson C, Hermos R, Delaney A, Daley D, Mitchell M. Risk factors associated with delayed thyrotropin elevations in congenital hypothyroidism // *J Pediatr* 2003; 143: 587–91.
 72. De La Vieja A, Dohan O, Levy O, Carrasco N. Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology // *Physiol Rev* 2000; 80: 1083–105.
 73. Aitken J, Williams FL. A systematic review of thyroid dysfunction in preterm neonates exposed to topical iodine // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99: F21–8.
 74. Van den Berghe G, de Zegher F. Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment // *Crit Care Med* 1996; 24: 1580–90.
 75. Leger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism // *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 363–84.
 76. Leger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism // *Horm Res Paediatr* 2014; 81: 80–103.
 77. Woo HC, Lizarda A, Tucker R, Mitchell ML, Vohr B, Oh W, et al. Congenital hypothyroidism with a delayed thyroid-stimulating hormone elevation in very premature infants: incidence and growth and developmental outcomes // *J Pediatr* 2011; 158: 538–42.
 78. Seri I, Tan R, Evans J. Cardiovascular effects of hydrocortisone in preterm infants with pressor-resistant hypotension // *Pediatrics* 2001; 107: 1070–4.
 79. Noori S, Siassi B, Durand M, Acherman R, Sardesai S, Ramanathan R. Cardiovascular effects of low-dose dexamethasone in very low birth weight neonates with refractory hypotension // *Biol Neonate* 2006; 89: 82–7.
 80. Ng PC, Lee CH, Bnur FL, Chan IH, Lee AW, Wong E, et al. A double-blind, randomized, controlled study of a "stress dose" of hydrocortisone for rescue treatment of refractory hypotension in preterm infants // *Pediatrics* 2006; 117: 367–75.
 81. Choi EJ, Sohn JA, Lee EH, Lee JY, Lee HJ, Chung HR, et al. Clinical picture of adrenal insufficiency-associated hypotension in preterm infants // *J Korean Soc Neonatol* 2011; 18: 82–8.
 82. Lee JA, Choi CW, Kim EK, Kim HS, Kim BI, Choi JH. Late-onset hypotension and late circulatory collapse due to adrenal insufficiency in preterm infants with gestational age less than 32 weeks // *J Korean Soc Neonatol* 2011; 18: 211–20.
 83. Lee WJ, Kim MY, Cho HJ, Lee JS, Son DW. Clinical features of late-onset circulatory collapse in preterm infants // *Korean J Perinatol* 2013; 24: 148–57.
 84. Chowdhry P, Scanlon JW, Auerbach R, Abbassi V. Results of controlled double-blind study of thyroid replacement in very low-birth-weight premature infants with hypothyroxinemia // *Pediatrics* 1984; 73: 301–5.
 85. Amato M, Pasquier S, Carasso A, Von Muralt G. Postnatal thyroxine administration for idiopathic respiratory distress syndrome in preterm infants // *Horm Res* 1988; 29: 27–30.
 86. Smith LM, Leake RD, Berman N, Villanueva S, Brasel JA. Postnatal thyroxine supplementation in infants less than 32 weeks' gestation: effects on pulmonary morbidity // *J Perinatol* 2000; 20: 427–31.
 87. Biswas S, Buffery J, Enoch H, Bland M, Markiewicz M, Walters D. Pulmonary effects of triiodothyronine (T3) and hydrocortisone (HC) supplementation in preterm infants less than 30 weeks gestation: results of the THORN trial: thyroid hormone replacement in neonates // *Pediatr Res* 2003; 53: 48–56.
 88. van Wassenaer AG, Kok JH, de Vijlder JJ, Briet JM, Smit BJ, Tamminga P, et al. Effects of thyroxine supplementation on neurologic development in infants born at less than 30 weeks' gestation // *N Engl J Med* 1997; 336: 21–6.
 89. van Wassenaer AG, Briet JM, van Baar A, Smit BJ, Tamminga P, de Vijlder JJ, et al. Free thyroxine levels during the first weeks of life and neurodevelopmental outcome until the age of 5 years in very preterm infants // *Pediatrics* 2002; 110: 534–9.
 90. van Wassenaer AG, Westera J, Houtzager BA, Kok JH. Ten-year follow-up of children born at < 30 weeks' gestational age supplemented with thyroxine in the neonatal period in a randomized, controlled trial // *Pediatrics* 2005; 116: e613–8.
 91. van Wassenaer-Leemhuis A, Ares S, Golombek S, Kok J, Paneth N, Kase J, et al. Thyroid hormone supplementation in preterm infants born before 28 weeks gestational age and neurodevelopmental outcome at age 36 months // *Thyroid* 2014; 24: 1162–9.