

## Клинические проблемы репродуктологии неонатального периода

С. И. Елгина, Г. А. Ушакова

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Росздрова, кафедра акушерства и гинекологии №1, г. Кемерово

### Clinical issues of reproductology in the neonatal period

S. I. Yolgina, G. A. Ushakova

State Educational Institution of Higher Professional Training «Kemerovo State Medical Academy of Russia's Health Care», Obstetrics and Gynaecology Department No 1, Kemerovo

#### Резюме

Целью исследования явилось изучение лабораторных и клинических показателей состояния репродуктивной системы новорожденных.

Исследованы гормоны, характеризующие функциональное состояние репродуктивной системы на момент рождения ребенка: гипофиз – гонады – щитовидная железа – надпочечники. Изучены основные антропометрические показатели, соматическое здоровье, строение наружных гениталий как клинические маркеры системы репродукции новорожденных.

Разработана оценочно-прогностическая программа риска нарушения становления репродуктивной системы в постнатальном периоде «Репродуктивный прогноз детей». Предложена организационная и функциональная модель профилактики нарушений становления репродуктивной системы девочек в постнатальном периоде.

**Ключевые слова:** репродуктивное здоровье, новорожденные, неонатальный период.

#### Summary

The aim of the research was to study laboratory and clinical findings of the newborns' reproductive system status. Hormones characterising the functions of the reproductive system at the moment of baby's birth: hypophysis — gonads — thyroid — adrenals have been investigated. Main anthropometric indices, somatic health, the structure of external genitals have been studied as clinical markers of the newborns' reproductive system.

The assessment-prognostic programme for evaluating the risk of disturbances in the formation of girls' reproductive system in the postnatal period: «Reproductive Prognosis for Children» has been developed. The organisational and functional pattern for preventing the disturbances in the formation of girls' reproductive system in the postnatal period was suggested.

**Keywords:** reproductive health, newborns, neonatal period.

#### Введение

К моменту рождения репродуктивная система ребенка морфологически сформирована и в определенной степени апробирована функционально [1, 2, 3, 4, 5].

В период внутриутробного развития формируется основа репродуктивного здоровья и, часто — нездоровья человека. «Перинатальный след» патологии репродуктивной системы имеет место, по-видимому, гораздо чаще, чем мы себе представляем. Это связано с тем, что реализация патологии носит отсроченный характер — в период полового созревания или даже позднее.

Основными клиническими проблемами репродуктологии неонатального периода являются: методы диагностики состояния репродуктивной системы новорожденного — клиничес-

кие и лабораторные, состояние репродуктивной системы здоровых доношенных новорожденных; недоношенных новорожденных; новорожденных при осложненной беременности и от матерей с экстрагенитальной патологией; новорожденных с патологией перинатального периода; возможность репродуктивного прогноза при рождении ребенка и степень его точности; перспективы профилактики нарушений фетальной репродуктивной системы и ее коректность; возможность и эффективность диспансерного наблюдения за становлением репродуктивной системы ребенка, начиная с рождения.

По аналогии с другими возрастными биологическими периодами жизни за основу диагностики состояния репродуктивной системы новорожденных можно принять исследование основных нейроэндокринных осей и их гормональных маркеров: гипоталамус — гипофиз —

С. И. Елгина — к. м. н., доцент;

Г. А. Ушакова — д. м. н., профессор.

гонады; гипоталамус — гипофиз — щитовидная железа; гипоталамус — гипофиз — надпочечники.

При этом следует ответить на вопросы: имеют ли новорожденные свои собственные гормоны, отличающиеся от материнских; имеются ли половые различия в содержании гормонов; насколько зависимы гипофизарные и гормоны периферических желез новорожденного от функции плаценты; сформированы ли взаимоотношения между гипофизом и периферическими железами ребенка на момент рождения. Ответы на эти вопросы позволяют оценить функциональную зрелость репродуктивной системы плода к моменту рождения, ее готовность к дальнейшему становлению в постнатальном периоде.

Целью исследования явилось изучение лабораторных и клинических показателей состояния репродуктивной системы новорожденных и путей профилактики нарушений ее становления в постнатальном периоде.

### Методы исследования

Обследовано 94 доношенных новорожденных (50 девочек и 44 мальчика) у здоровых матерей от физиологической беременности. Для определения функционального состояния системы гипофиз — гонады исследованы фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий (ЛГ), тестостерон, эстрадиол, прогестерон; системы гипофиз — щитовидная железа — тиреотропный гормон (ТТГ), трийодтиронин (Т3), тироксин (Т4); надпочечников — кортизол.

Объектом исследования на гормоны была сыворотка материнской и пуповинной крови. Кровь у матери брали из локтевой вены в конце III-го периода родов. У новорожденных забиралась смешанная артерио-венозная кровь из пуповины сразу после рождения. Взято 188 гормональных проб и проведено 3760 гормональных исследований методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы ЗАО «Алкор-био» (г. Санкт-Петербург) и «HUMAN» (Germany).

Общеклиническое обследование 171 новорожденной девочки проводилось неонатологом и включало в себя исследование по системам и органам, а также основные антропометрические измерения: длина, масса тела, окружность головки и грудной клетки. При оценке состояния наружных гениталий у девочек учтены: замкнутость или зияние половой щели, развитие больших и малых половых губ, клитора, отклонения и пороки в развитии.

Полученные данные обработаны с помощью пакета прикладных программ «Statistic for Windows 6.0» [6]. Рассчитывались среднеариф-

метические значения количественных показателей ( $M \pm m$ ). Проверка гипотезы о равенстве генеральных средних в двух сравниваемых группах проводилась с помощью непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни для независимых выборок.

Исследование взаимосвязи между количественными показателями гормонов матери, новорожденного и плаценты осуществлялось при помощи непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмана.

При разработке прогностической программы нарушения становления репродуктивной системы новорожденных в постнатальном периоде использовали метод пошагового дискриминантного анализа (модуль «Analyze of Discriminate»).

### Результаты исследования и обсуждение

Данные о содержании гонадотропных, гонадных, тиреотропного, тиреодных гормонов, кортизола матери и новорожденных обоего пола представлены в табл. 1.

*Функциональное состояние гонадотропно-гонадной системы доношенных новорожденных (сравнение с материнскими гормонами).* ЛГ новорожденных девочек значимо ниже ( $1,35 \pm 0,38$  МЕ/л и  $4,98 \pm 1,12$  МЕ/л,  $p < 0,0001$ ), а эстрадиол и тестостерон значимо выше материнских (соответственно  $62,38 \pm 6,28$  нмоль/л и  $44,15 \pm 5,54$  нмоль/л,  $p = 0,0166$ ;  $28,21 \pm 1,93$  нмоль/л и  $16,49 \pm 8,00$  нмоль/л,  $p < 0,0001$ ).

У новорожденных мальчиков содержание эстрадиола и тестостерона значимо превышает материнские (соответственно  $71,82 \pm 5,61$  нмоль/л и  $50,62 \pm 5,32$  нмоль/л,  $p = 0,0011$ ;  $32,20 \pm 1,63$  нмоль/л и  $20,23 \pm 2,97$  нмоль/л,  $p < 0,0001$ ).

Не выявлено значимых различий в содержании прогестерона у матерей и новорожденных обоего пола.

*Половые различия в содержании гонадотропных и половых гормонов новорожденных.* ФСГ и ЛГ новорожденных девочек ниже, чем у мальчиков (соответственно  $0,64 \pm 0,19$  МЕ/л и  $2,13 \pm 1,16$  МЕ/л,  $p < 0,0001$ ;  $1,35 \pm 0,38$  МЕ/л и  $2,39 \pm 0,49$  МЕ/л,  $p < 0,0001$ ).

Половые различия в содержании эстрадиола, тестостерона, прогестерона отсутствуют.

*Связи гонадотропных и половых гормонов с функцией плаценты.* Известно, что плацента продуцирует как гонадотропные, так и стероидные половые гормоны.

В связи с этим чрезвычайно важно исследовать корреляции гормонов, определяемых в пуповинной крови, с хориальным гонадотропином (чХГ) плаценты. У новорожденных девочек корреляции не установлены между чХГ и

ФСГ ( $r=-0,1650$ ,  $p=0,2521$ ), чХГ и ЛГ ( $r=0,1089$ ,  $p=0,4515$ ), чХГ и эстрадиолом ( $r=-0,2015$ ,  $p=0,1605$ ), чХГ и прогестероном ( $r=-0,0378$ ,  $p=0,7944$ ). Установлена статистически значимая слабой силы обратная взаимосвязь между чХГ и тестостероном ( $r=-0,3891$ ,  $p=0,0052$ ).

При исследовании связи между чХГ с гонадотропными, гонадными гормонами у новорожденных мальчиков корреляции не установлены между чХГ и ФСГ ( $r=0,0007$ ,  $p=0,9966$ ), чХГ и ЛГ ( $r=0,1304$ ,  $p=0,3989$ ), чХГ и эстрадиолом ( $r=0,2167$ ,  $p=0,1578$ ), чХГ и тестостероном ( $r=-0,2791$ ,  $p=0,0665$ ), чХГ и прогестероном ( $r=0,2975$ ,  $p=0,0498$ ).

**Формирование взаимосвязи в системе гипофиз – гонады доношенных новорожденных.** При исследовании корреляций у новорожденных девочек взаимосвязи между ФСГ и эстрадиолом ( $r=0,2792$ ,  $p=0,0496$ ), ФСГ и тестостероном ( $r=0,1123$ ,  $p=0,4377$ ), ФСГ и прогестероном ( $r=-0,1287$ ,  $p=0,3729$ ) не установлено. Не выявлено взаимосвязи между ЛГ и эстрадиолом ( $r=0,1278$ ,  $p=0,3766$ ), ЛГ и тестостероном ( $r=-0,2064$ ,  $p=0,1504$ ), ЛГ и прогестероном ( $r=-0,1440$ ,  $p=0,3184$ ).

У мальчиков также не установлены корреляции между ФСГ и эстрадиолом ( $r=0,1371$ ,  $p=0,3749$ ), ФСГ и тестостероном ( $r=-0,1919$ ,  $p=0,2121$ ), ФСГ и прогестероном ( $r=-0,0721$ ,  $p=0,6417$ ). Не выявлено взаимосвязи между ЛГ и эстрадиолом ( $r=-0,0397$ ,  $p=0,7982$ ), ЛГ и тестостероном ( $r=-0,2089$ ,  $p=0,1736$ ), ЛГ и прогестероном ( $r=0,0253$ ,  $p=0,8703$ ).

**Функциональное состояние тиреотропно-тиреоидной системы доношенных новорож-**

**денных (сравнение с материнскими гормонами).** ТТГ у новорожденных девочек значимо выше, а Т3, Т4 значимо ниже материнских (соответственно  $5,98\pm 0,54$  мМЕ/л и  $2,51\pm 0,30$  мМЕ/л,  $p<0,0001$ ;  $1,41\pm 0,13$  нмоль/л и  $2,56\pm 0,20$  нмоль/л,  $p<0,0001$ ;  $138,91\pm 9,36$  нмоль/л и  $207,12\pm 13,65$  нмоль/л,  $p=0,0001$ ).

Различия тиреотропно-тиреоидных гормонов у новорожденных мальчиков в сравнении с материнскими такие же, как и при рождении девочек. ТТГ у новорожденных мальчиков значимо выше, а Т3, Т4 значимо ниже материнских (соответственно  $7,66\pm 0,51$  мМЕ/л и  $3,75\pm 0,54$  мМЕ/л,  $p<0,0001$ ;  $1,21\pm 0,10$  нмоль/л и  $2,48\pm 0,16$  нмоль/л,  $p<0,0001$ ;  $146,64\pm 10,10$  нмоль/л и  $207,43\pm 11,19$  нмоль/л,  $p=0,0001$ ).

Низкие показатели гормонов Т3, Т4 в пуповинной крови новорожденных в сравнении с материнскими связаны с меньшей функциональной активностью фетальной щитовидной железы.

**Половые различия в содержании тиреотропного и тиреоидных гормонов доношенных новорожденных.** ТТГ новорожденных девочек значимо ниже, чем у мальчиков – соответственно  $5,98\pm 0,54$  мМЕ/л и  $7,66\pm 0,51$  мМЕ/л,  $p=0,0014$ .

Половые различия в содержании гормонов щитовидной железы отсутствуют.

**Формирование взаимосвязи в системе гипофиз – щитовидная железа доношенных новорожденных.**

При исследовании корреляций у новорожденных девочек взаимосвязи между ТТГ и Т3 ( $r=-0,2123$ ,  $p=0,1389$ ), ТТГ и Т4 ( $r=0,2135$ ,  $p=0,1365$ ) выявлено не было.

Таблица 1. Содержание гонадотропных, гонадных, тиреотропного, тиреоидных гормонов, кортизола в сыворотке материнской и пуповинной крови новорожденных

Гормональные показатели	Новорожденные девочки, М±m		Новорожденные мальчики, М±m		Значимость различий, p		
	материнская кровь (n=50)	пуповинная кровь (n=50)	материнская кровь (n=44)	пуповинная кровь (n=44)	p	p	p
	1	2	3	4	1;2	3;4	2;4
ФСГ, МЕ/л	1,90±0,41	0,64±0,19	1,44±0,35	2,13±1,16	0,6410	0,5178	<0,0001
ЛГ, МЕ/л	4,98±1,12	1,35±0,38	2,89±0,49	2,39±0,49	<0,0001	0,3565	<0,0001
Эстрадиол, нмоль/л	44,15±5,54	62,38±6,28	50,62±5,32	71,82±5,61	0,0166	0,0011	0,3713
Тестостерон, нмоль/л	16,49±8,00	28,21±1,93	20,23±2,97	32,20±1,63	<0,0001	<0,0001	0,2836
Прогестерон, нмоль/л	405,94±52,73	386,59±51,70	497,15±54,51	402,99±42,36	0,8849	0,0721	0,2268
чХГ, МЕ/л	50793,10±10795,27	1809,17±660,20	16105,55±3238,77	783,21±361,79	<0,0001	<0,0001	0,1082
ТТГ, мМЕ/л	2,51±0,30	5,98±0,54	3,75±0,54	7,66±0,51	<0,0001	<0,0001	0,0014
Т3, нмоль/л	2,56±0,20	1,41±0,13	2,48±0,16	1,21±0,10	<0,0001	<0,0001	0,5545
Т4, нмоль/л	207,12±13,65	138,91±9,36	207,43±11,19	146,64±10,10	0,0001	0,0001	0,3283
Кортизол, нмоль/л	1541,17±149,17	413,78±46,24	1498,26±231,19	403,42±24,11	<0,0001	<0,0001	0,0645

Таблица 2. Антропометрические показатели новорожденных девочек

Антропометрические показатели новорожденных девочек, n=171	Min	Max	M	$\pm \sigma$	$\pm m$
Масса тела, г	2400	4390	3350,0	422,0	35,9
Длина тела, см	48	58	52,6	2,04	0,17
Окружность головки, см	28	36	33,03	1,45	0,12
Окружность груди, см	30	36	33,49	1,34	0,11

У новорожденных мальчиков не установлено взаимосвязи между ТТГ и Т3 ( $r=-0,1555$ ,  $p=0,3134$ ), однако выявлена статистически значимая слабая прямая связь между ТТГ и Т4 ( $r=0,3285$ ,  $p=0,0295$ ).

*Функциональное состояние надпочечников у доношенных новорожденных девочек и мальчиков.* Кортизол у новорожденных, как девочек, так и мальчиков значимо ниже, чем у матерей – соответственно  $413,78 \pm 46,24$  и  $1541,17 \pm 149,17$ ,  $p < 0,0001$ ,  $403,42 \pm 24,11$  и  $1498,26 \pm 231,19$ ,  $p < 0,0001$ .

Половые различия в содержании кортизола не обнаружены.

Таким образом, исследованием функционального состояния репродуктивной системы новорожденных явились данные о ее состоянии у здоровых доношенных новорожденных от здоровых матерей и неосложненной беременности.

Полученные гормональные показатели (ФСГ, ЛГ, эстрадиол, тестостерон, прогестерон, ТТГ, Т3, Т4, кортизол) можно использовать как маркеры при оценке состояния системы репродукции у новорожденных.

К моменту рождения гонадотропно-гонадная система девочки функционирует в относительно самостоятельном от матери режиме – большинство гонадотропных и половых гормонов девочек статистически значимо отличается от материнских. У мальчиков эта независимость от материнского организма выражена менее отчетливо – статистически значимые отличия имеются только между тестостероном и эстрадиолом.

Уже к моменту рождения ребенка имеются некоторые половые различия в функциональном состоянии гонадотропно-гонадной системы – содержание ФСГ, ЛГ у мальчиков статистически значимо выше, чем у девочек. Взаимоотношения между гипофизом и половыми гормонами у новорожденных обоего пола не сформированы. По-видимому, это происходит в постнатальном периоде.

Тиреотропно-тиреоидная система к моменту рождения функционирует в определенной степени автономно. Об этом свидетельствуют статистически значимые различия между содержанием материнских и плодовых ТТГ, Т3,

Т4. Тиреотропно-тиреоидная система новорожденных характеризуется половыми различиями только в содержании ТТГ и отсутствием их в содержании тиреоидных гормонов. Взаимосвязь в системе гипофиз – щитовидная железа не установлена.

Надпочечникам плода принадлежит чрезвычайно важная роль при формировании как организма в целом, так и отдельных его систем, в том числе репродуктивной. Надпочечники плода к моменту рождения функционируют от матери в самостоятельном режиме. Половые различия не установлены.

*Клиническая оценка состояния репродуктивной системы новорожденных* представляет большие трудности, так как не разработаны информативные клинические критерии. По аналогии с другими возрастными биологическими периодами жизни за относительные показатели состояния репродуктивной системы предложена оценка антропометрических данных, состояние соматического здоровья, наружных гениталий новорожденных.

Антропометрические показатели новорожденных девочек представлены в табл. 2.

К группе высокого риска нарушения становления системы репродукции отнесены новорожденные с нарушениями основных антропометрических показателей (длина и масса тела); большие на момент рождения и имеющие отклонения в строении наружных половых органов.

Число новорожденных девочек, масса тела которых была менее 3000г, составило 26 (18,8%), более 4000 г – 10 (7,3%). Длина тела менее 50 см была у 8 девочек (5,8%), более 55 см – у 12 (8,7%).

Из 171 обследованной девочки соматически здоровыми были 71 (41,5%), у 100 новорожденных (58,5%) имело место то или иное заболевание, среди которых ишемия мозга составила 56,7%, внутриутробная гипоксия – 19,9%, инфекционные болезни, специфические для перинатального периода – 9,4%, гемолитическая болезнь новорожденного – 4,7%.

Отклонение в строении наружных половых органов выявлено у 18 девочек (10,5%) и представлены тремя основными формами: изолированное недоразвитие больших половых губ, недоразвитие малых половых губ, сочетание

недоразвития малых и больших половых губ. Пороков в развитии половых органов выявлено не было.

На основании отклонений от стандартов физического развития, соматического здоровья, состояния наружных гениталий определена частота ожидаемого риска нарушений становления репродуктивной системы в постнатальном периоде. Установлено, что у девочек этот показатель составляет 73,1 на 100 новорожденных.

Установление связи между частотой ожидаемого нарушения становления репродуктивной системы в постнатальном периоде с перинатальными факторами риска позволило разработать оценочно-прогностическую программу нарушения становления репродуктивной системы новорожденных в постнатальном периоде, включая компьютерную версию «Репродуктивный прогноз детей». Ретроспективная проверка программы на группе девочек 14-15 лет с нарушениями репродуктивной системы показала его высокую точность – 40,3 %.

Одной из важных, но нерешенных проблем является организация мониторинга за становлением репродуктивной системы в постнатальном периоде, начиная с рождения. Основным принципом организации специализированной гинекологической помощи должно быть сохранение репродуктивного здоровья каждой девочки, начиная с рождения, включая все последующие этапы становления репродуктивной системы.

В условиях сплошной диспансеризации детей осуществить профилактику нарушений становления репродуктивной системы каждой девочки можно, используя современные средства вычислительной техники [7, 8].

Организационно система профилактики нарушений репродуктивного здоровья девочек включает в себя акушерские стационары, детские поликлиники, женские консультации [9]. В организационной структуре определены диспансеризуемые контингенты и программы их обследования; ведущие учреждения, осуществляющие наблюдение; ответственные за диспансеризацию и их функциональные задачи.

Функциональная структура динамического наблюдения включает в себя организацию медицинских осмотров, необходимое обследование, определение групп дифференцированного наблюдения по оценочно-прогностическим программам, выполнение рекомендаций по диспансерному наблюдению, включая диагностические и лечебно-профилактические мероприятия.

Внедрение предложенной системы профилактики нарушений репродуктивного здоровья

у девочек на региональном уровне показало ее реальность, доступность и высокую эффективность.

## Выводы

О функциональном состоянии репродуктивной системы новорожденных можно судить, исследуя системы гипофиз – гонады, гипофиз – щитовидная железа, надпочечники.

Клиническая оценка состояния системы репродукции новорожденных основана на оценке физического развития, состояния здоровья и наружных половых гениталий.

На основании проведенного исследования составлена оценочно-прогностическая программа риска нарушения становления репродуктивной системы девочек в постнатальный период, включая компьютерную версию «Репродуктивный прогноз детей».

Полученные гормональные маркеры состояния репродуктивной системы новорожденных, оценочно-прогностическая программа «Репродуктивный прогноз детей» могут быть основой мониторинга за становлением репродуктивной системы в постнатальном периоде, начиная с рождения, профилактики возможных нарушений и своевременной их коррекции.

## Литература

1. Бабичев В. Н. Нейроэндокринология репродуктивной системы (состояние физиологических исследований и перспективы их применения в клинической практике). Проблемы эндокринологии 1998; 1:3.
2. Гуркин Ю. А. Гинекология подростков: руководство для врачей. СПб.; 2000.
3. Кокolina В. Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков. М: Медицина; 2001.
4. Савельева Г. М., Сичинава Л. Г., Панина О. Б. Актуальные проблемы перинатологии. Материалы II Российского форума «Мать и Дитя», 18-22 сентября 2000, Москва, Россия; 2000.
5. Сидельникова В. М. Эндокринология беременности. М: Медицина; 2007.
6. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ «STATISTICA». М: Медиа Сфера; 2002.
7. Елгина С. И., Ушакова Г. А., Вайгауз А. М. Репродуктивный прогноз детей: свидетельство об официальной регистрации программ для ЭВМ ФС по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам № 2007610979 от 5 марта 2007 года Официальный бюллетень «Программы для ЭВМ. Базы данных и топологии интегральных схем» 2007; 3 (60):17.
8. Елгина, С. И., Ушакова Г. А., Вайгауз А. М. Стандарты и оценочные таблицы физического и полового развития девочек от 1 года до 17 лет: свидетельство об официальной регистрации программ для ЭВМ ФС по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам № 2007611462 от 6 апреля 2007 года Официальный бюллетень «Программы для ЭВМ. Базы данных и топологии интегральных схем» 2007; 2 (59):227.
9. Елгина С. И., Ушакова Г. А. Профилактика нарушений становления репродуктивной системы девочек. Кемерово; 2007