

Р.А. Абраров

**ДОЛГОСРОЧНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ НЕДОНОШЕННОСТИ:
ОСОБЕННОСТИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА
И УРОВНЯ КОРТИЗОЛА В СЛЮНЕ**

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа, РФ



В представленном обзоре литературы проанализированы особенности вариабельности сердечного ритма (ВСР) и уровня кортизола в слюне у детей, родившихся недоношенными, начиная с первых месяцев жизни до окончания подросткового возраста. Показано, что повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы взаимосвязано с повышенным уровнем кортизола в слюне. В связи с вышеизложенным нами проводится изучение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у детей и подростков, родившихся недоношенными, во взаимосвязи с показателями ВСР, уровня кортизола в слюне с целью разработки научно обоснованной системы профилактических мероприятий и диагностических алгоритмов прогнозирования риска формирования артериальной гипертензии и нарушений липидного обмена.

Ключевые слова: недоношенность, вариабельность сердечного ритма, вегетативная нервная система, кортизол в слюне, сердечно-сосудистые заболевания.

Цит.: Р.А. Абраров. Долгосрочные последствия недоношенности: особенности вариабельности сердечного ритма и уровня кортизола в слюне. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (1): 199–203.

R.A. Abrarov

**THE LONG-TERM EFFECTS OF PREMATURITY: PECULIARITIES
OF HEART RATE VARIABILITY AND SALIVA CORTISOL LEVELS**

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

This literature review analyses peculiarities of heart rate variability (HRV) and saliva cortisol levels in children born prematurely, starting from the first months of life until the end of adolescence. It was shown that an increase in activity of the sympathetic part of the autonomic nervous system is interconnected with an increase in saliva cortisol levels. Due to these facts, authors are studying the risk factors for cardiovascular diseases in children and adolescents born prematurely, in interrelation with HRV indicators, saliva cortisol levels, in order to develop a scientifically based system of preventive measures and diagnostic algorithms for predicting the risk of arterial hypertension and lipid metabolism disorders formation.

Keywords: prematurity, heart rate variability, autonomic nervous system, saliva cortisol levels, cardiovascular diseases.

Quote: R.A. Abrarov. The long-term effects of prematurity: peculiarities of heart rate variability and saliva cortisol levels. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2020; 99 (1): 199–203.

По данным ВОЗ, одной из ведущих причин смертности населения в экономически развитых странах мира являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). В официальной статистике России они обозначаются как болезни системы кровообращения (БСК). Несмотря на снижение показателей смертности от БСК

начиная с 2003 г., смертность от этих заболеваний в стране остается на высоком уровне [1]. В последние годы получены убедительные доказательства того, что атеросклеротический процесс, приводящий к ССЗ, начинается в детском и подростковом возрасте и развивается на протяжении жизни под влиянием генетических и

Контактная информация:

Абраров Руслан Александрович – аспирант каф. госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ
Адрес: Россия, 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3
Тел.: (963) 897-07-93, E-mail: ruslan908@rambler.ru
Статья поступила 24.04.19, принята к печати 20.01.20.

Contact Information:

Abrarov Ruslan Alexandrovich – postgraduate student of the Hospital Pediatrics Department, Bashkir State Medical University
Address: Russia, 450008, Republic of Bashkortostan, Ufa, Lenina str., 3
Tel.: (963) 897-07-93, E-mail: ruslan908@rambler.ru
Received on Apr. 24, 2019, submitted for publication on Jan. 20, 2020.

модифицируемых факторов риска. Данные длительных проспективных исследований показывают, что основные факторы риска ССЗ, нередко возникающие в детстве, носят относительно стабильный характер, поскольку их наличие подтверждается при повторных исследованиях, проведенных уже во взрослом состоянии. Риск развития артериальной гипертензии (АГ) у взрослого населения увеличивается в 2–3 раза при выявлении повышенного артериального давления (АД) в детском или подростковом возрасте [2]. Несмотря на широкое внедрение превентивных мер в отношении невынашивания, в течение последних 40 лет частота преждевременных родов во всех странах менялась мало и составляет около 10% от числа всех родившихся детей [3]. В последние десятилетия особенно растет беспокойство специалистов возможными отдаленными нарушениями развития, связанными с недоношенностью, причем некоторые из них проявляются в подростковом периоде. На основании результатов многочисленных клинических исследований показано, что степень дисфункции внутренних органов и систем организма напрямую коррелирует с гестационным возрастом ребенка и массой тела при рождении [4]. У детей и подростков, родившихся недоношенными, наблюдается предрасположенность к ССЗ [5–7]. Точная причина более высокого риска формирования ССЗ среди них на сегодняшний день не установлена [8].

Важную роль в формировании ССЗ среди детей и подростков играет повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС), что способствует увеличению минутного объема кровообращения, повышению сосудистого сопротивления, задержке жидкости, ремоделированию сердца и сосудов [9]. В реакции организма человека на стресс участвуют две основные системы: симпатический отдел ВНС и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС). Симпатический отдел ВНС играет главную роль в реакции организма на острый стресс, ГГНС реагирует медленнее, регулируя секрецию глюкокортикоидов, включая кортизол, и играет главную роль в реакции организма на хронический стресс [10, 11].

Особенности вариабельности сердечного ритма у детей и подростков, родившихся недоношенными

Анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) является неинвазивным методом обследования, позволяющим оценить влияние симпатического и парасимпатического отделов ВНС на сердечный ритм и способность синоатриального узла адаптироваться к внешним сигналам [12–15]. Формирование ВНС происходит во время беременности и в первые месяцы после рождения, стресс в эти периоды, например, преждевременные роды, может привести к долгосрочному программированию ВНС [11, 16, 17]. Для детей, родившихся недоношенными и с задержкой внутриутробного развития, характерны гемодина-

мические изменения в антенатальном периоде: повышение активности симпатического отдела ВНС и периферического сопротивления сосудов, а также снижение сопротивления коронарных и церебральных артерий. Они необходимы для обеспечения достаточной оксигенации жизненно важных органов (головной мозг и сердце). Эти защитные изменения считаются необходимыми для выживания в антенатальном периоде, но после рождения они могут стать основой формирования ССЗ [18]. Таким образом, изменения ВСР у детей и подростков, родившихся недоношенными, можно объяснить с позиции гипотезы фетального программирования (гипотезы Баркера) [19].

По данным С.Y.L. Aye et al. (2018), у недоношенных новорожденных в первый день жизни наблюдалось снижение показателей временного анализа ВСР по сравнению с родившимися в срок ($p < 0,001$), что свидетельствует об увеличении влияния симпатического отдела и о снижении влияния парасимпатического отдела ВНС на сердечный ритм [12]. В течение первых дней после рождения у недоношенных новорожденных преобладают показатели спектрального анализа ВСР, отражающие активность симпатического отдела ВНС (LF, мс^2 – мощность спектра в диапазоне низкочастотных колебаний); показатели, отражающие активность парасимпатического отдела ВНС (HF, мс^2 – мощность спектра в диапазоне высокочастотных колебаний), очень низкие или отсутствуют; активность парасимпатического отдела ВНС не повышается даже во время сна. Созревание ВНС в последующие дни характеризуется повышением активности парасимпатического отдела [20]. Увеличение влияния симпатического отдела и снижение влияния парасимпатического отдела ВНС на сердечный ритм у детей, родившихся недоношенными, наблюдались в течение первого года жизни [21] и в подростковом возрасте [22]. Среди детей, родившихся недоношенными, выявлены статистически значимые взаимосвязи гестационного возраста с параметрами ВСР в периоде новорожденности [20, 23] и в подростковом возрасте [22]. Недоношенные дети с изменениями ВСР подвержены высокому риску синдрома внезапной детской смерти [24].

Для детей, родившихся недоношенными, характерны различные психологические нарушения, такие как тревожные расстройства, истощение, депрессия, которые, в свою очередь, могут быть связаны с изменениями в ВНС [11, 25].

Нами проанализированы данные литературы о взаимосвязях показателей ВСР и факторов риска ССЗ. ВНС контролирует сердечный ритм и АД [18]. Показатели ВСР применяются для прогнозирования риска формирования ССЗ [12]. Повышение активности симпатического отдела ВНС является ключевым патофизиологическим механизмом формирования АГ. Важно отметить, что увеличение влияния симпатического отдела ВНС наблюдалось у лиц с прегипертензией, отягощенной наследственностью по ССЗ и даже может быть выявлено в детском

возрасте. Неинвазивная оценка состояния ВНС может способствовать раннему выявлению лиц, подверженных риску формирования АГ в молодом возрасте [26]. По данным L.R. Wulsin et al. (2015), показатели ВСР, зарегистрированные в детском возрасте, можно применять для прогнозирования риска формирования ССЗ, АГ, гипергликемии в течение последующих 12 лет после обследования [27]. Результаты регрессионного анализа свидетельствуют о том, что снижение показателей временного анализа ВСР и повышение коэффициента вагосимпатического баланса LF/HF, свидетельствующие о повышении активности симпатического отдела ВНС, у детей 6–18 лет, статистически значимо взаимосвязаны с повышенным риском формирования АГ и высокого нормального АД независимо от массы тела [28]. По данным B.Q. Farah et al. (2014), повышение активности симпатического отдела и снижение активности парасимпатического отдела ВНС у юношей подросткового возраста взаимосвязаны с повышением АД и гиподинамией. У подростков с 2 или более факторами риска ССЗ показатели временного анализа ВСР, показатели спектрального анализа ВСР, отражающие активность парасимпатического отдела ВНС, были статистически значимо ниже, а показатели спектрального анализа ВСР, отражающие активность симпатического отдела ВНС, коэффициент вагосимпатического баланса LF/HF были статистически значимо выше, чем у подростков, у которых данные факторы риска не были зарегистрированы ($p < 0,05$) [29]. По данным S.M. Rodriguez-Colon et al. (2015), у подростков наблюдаются статистически значимые взаимосвязи показателей АД, триглицеридов с показателями ВСР: отрицательные – с показателями временного анализа ВСР; положительные – с коэффициентом вагосимпатического баланса LF/HF. Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи повышения активности симпатического отдела ВНС с повышением показателей АД, триглицеридов [30].

Особенности уровня кортизола в слюне у детей и подростков, родившихся недоношенными

На сегодняшний день преждевременные роды рассматриваются как ответ на нейроэндокринный стресс. Взаимосвязь экономического статуса и преждевременных родов обусловлена психологическим дистрессом в течение беременности. Материнский стресс активирует ГГНС, что способствует повышению уровня кортизола на 15-й неделе беременности, стимулируя плацентарную секрецию кортикотропин-рилизинг-гормона, взаимодействующего с простагландином и окситоцином, приводя к родам. Уровень кортикотропин-рилизинг-гормона может считаться маркером преждевременного рождения [3]. Предполагается, что воздействие больших концентраций глюкокортикоидов на плод внутриутробно является одним из ключевых механизмов, приводящих к формированию различных хронических заболеваний в течение

жизни. 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназа, тип 2 – фермент, защищающий плод от высоких концентраций кортизола. Однако стресс матери во время беременности, различные заболевания приводят к уменьшению активности данного фермента и активации ГГНС матери, что ведет к повышенному поступлению материнского кортизола через плаценту к плоду, будучи одним из механизмов преждевременных родов. Отдаленные последствия проявляются нарушением функционирования ГГНС ребенка и повышенным риском формирования ССЗ [31, 32]. Среди детей, родившихся недоношенными, предрасположенность к стрессам сохраняется вплоть до взрослого возраста, что главным образом связано с ранним программированием ГГНС [33]. В первые недели жизни у детей, родившихся недоношенными, наблюдается угнетение ГГНС, у некоторых из них проявляются клинические признаки адренокортикальной недостаточности. Но в более позднем возрасте для них характерна активация этой системы, что приводит к повышению АД, инсулинорезистентности и риску развития сахарного диабета 2-го типа [32].

Уровень кортизола в слюне часто используется в качестве биологического маркера стресса для оценки реактивности ГГНС в многочисленных исследованиях, включая недоношенных детей [33, 34]. Среди детей, родившихся недоношенными, выявлены сильные статистически значимые корреляции уровня кортизола в слюне с уровнями кортизола в сыворотке и плазме крови [34]. У детей в возрасте 8 и 18 месяцев, родившихся на сроке беременности 24–28 недель, уровень кортизола в слюне был статистически значимо выше, чем у родившихся в срок [35]. У детей в возрасте 7 лет, родившихся недоношенными, перед сном уровень кортизола в слюне был статистически значимо выше ($p = 0,034$), чем у родившихся в срок [36]. Повышенная активность ГГНС у детей, родившихся недоношенными, сохраняется до взрослого возраста [32]. Установлено, что повышенная секреция кортизола повышает риск формирования ССЗ [8]. Кортизол повышает АД [37]. По данным Ю.В. Марушко и соавт. (2012), повышенная секреция кортизола играет значимую роль в формировании и стабилизации АГ у детей [38].

Взаимосвязи ВСР и уровня кортизола в слюне у детей и подростков, родившихся недоношенными

В реакции организма человека на стресс ГГНС и ВНС тесно взаимосвязаны. Обе системы регулируются нейронами в паравентрикулярном ядре гипоталамуса. Симпатический отдел ВНС непосредственно иннервирует кору надпочечников, которая контролирует синтез и выделение глюкокортикоидов. Циркулирующие глюкокортикоиды, в свою очередь, также могут усиливать влияние симпатического отдела ВНС, включая увеличение частоты сердечных сокращений [39, 40]. Антенатальное профилактическое применение глюкокортикоидов приводит к изменениям

ВСП плода; изменения ВСП и более высокое АД были зарегистрированы при обследовании в под-ростковом возрасте [19]. Есть только несколько исследований, в которых изучались взаимосвязи между показателями ВНС и ГГНС у детей. У детей в возрасте 5–12 лет наблюдались взаимосвязи более высоких показателей ВСП, отражающих доминирование влияния симпатического отдела ВНС, с более высоким уровнем кортизола в слюне [11, 41]. У детей школьного возраста, родившихся глубоко недоношенными, наблюдается риск возникновения «порочного круга» стресс-системы с нарушением сна на фоне повышенной секреции кортизола и гиперактивации стресс-системы в результате недосыпания [42, 43].

Заключение

Таким образом, у детей и подростков, родившихся недоношенными, повышение активно-

сти симпатического отдела ВНС взаимосвязано с повышением уровня кортизола в слюне. В связи с вышеизложенным нами проводится изучение факторов риска ССЗ у детей и подростков, родившихся недоношенными, во взаимосвязи с показателями ВСП, уровня кортизола в слюне с целью разработки научно обоснованной системы профилактических мероприятий и диагностических алгоритмов прогнозирования риска формирования АГ и нарушений липидного обмена.

Финансирование и конфликт интересов: автор статьи подтвердил отсутствие финансовой поддержки и конфликта интересов исследования, о которых необходимо сообщить.

Financing and conflict of interest: author of the article confirmed that there was no financial support or conflict of interest to be reported.

Abrarov R.A.  0000-0002-5332-6018

Литература

1. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями: проблемы и пути их решения на современном этапе. Вестник Росздравнадзора. 2015; 5: 7-10.
2. Александров А.А., Бубнова М.Г., Кисляк О.А., Конь И.Я., Леонтьева И.В., Розанов В.Б., Стародубова А.В., Щербакова М.Ю. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. Российские рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2012; 17 (6 S1): 1-39.
3. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А. Недоношенность как медико-социальная проблема здравоохранения. Часть 1. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017; 62 (3): 15-19.
4. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А., Зиборова М.И. Недоношенность как медико-социальная проблема здравоохранения. Часть 2. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017; 62 (4): 37-43.
5. Рафикова Ю.С., Сапрына Т.В., Лошкова Е.В., Михалев Е.В. Недоношенность и ее отдаленные метаболические последствия у детей и подростков. Педиатрия. 2015; 94 (5): 132-142.
6. Lewandowski AJ, Davis EF, Yu G, Digby JE, Boardman H, Whitworth P, Singhal A, Lucas A, McCormick K, Shore AC, Leeson P. Elevated blood pressure in preterm-born offspring associates with a distinct antiangiogenic state and microvascular abnormalities in adult life. Hypertension. 2015; 65 (3): 607-614.
7. Sipola-Leppanen M, Vaarasmaki M, Tikanmaki M, Hovi P, Miettola S, Ruokonen A, Pouta A, Jarvelin MR, Kajantie E. Cardiovascular Risk Factors in Adolescents Born Preterm. Pediatrics. 2014; 134 (4): 1072-1081.
8. Raju TNK, Pemberton VL, Saigal S, Blaisdell CJ, Moxey-Mims M, Buist S. Long-term healthcare outcomes of preterm birth: an executive summary of a conference sponsored by the National Institutes of Health. The Journal of Pediatrics. 2017; 181: 309-318.
9. Агапитов Л.И., Александров А.А., Баранов А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В., Намазова-Баранова Л.С., Плотнокова И.В., Розанов В.Б. Артериальная гипертензия у детей. Клинические рекомендации. М., 2016. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/814> (дата обращения: 05.04.19).
10. Clements AD. Salivary cortisol measurement in developmental research: where do we go from here? Developmental Psychobiology. 2013; 55 (3): 205-220.
11. Urfer-Maurer N, Ludyga S, Stalder T, Brand S, Holsboer-Trachsler E, Gerber M, Grob A, Weber P, Lemola S. Heart rate variability and salivary cortisol in very preterm children during school age. Psychoneuroendocrinology. 2018; 87: 27-34.
12. Aye CYL, Lewandowski AJ, Oster J, Upton R, Davis E, Kenworthy Y, Boardman H, Yu GZ, Siepmann T, Aduani S, McCormick K, Sverrisdottir YB, Leeson P. Neonatal autonomic function after pregnancy complications and early cardiovascular development. Pediatric Research. 2018; 84 (1): 85-91.
13. Pados BF, Thoyre SM, Knafl GJ, Nix WB. Heart rate variability as a feeding intervention outcome measure in the preterm infant. Advances in Neonatal Care. 2017; 17: 1-11.
14. Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. Frontiers in Psychology. 2014; 5: article 1040.
15. Shepherd KL, Yiallourou SR, Horne RSC., Wong FY. Prone sleeping position in infancy: implications for cardiovascular and cerebrovascular function. Sleep Medicine Reviews. 2018; 39: 174-186.
16. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, Kinney M, Lawn J. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. Reproductive Health. 2013; 10 (Suppl. 1): S2.
17. Fyfe K, Yiallourou S, Wong FY, Horne RS. The development of cardiovascular and cerebral vascular control in preterm infants. Sleep Medicine Reviews. 2014; 18 (4): 299-310.
18. Yiallourou SR, Wallace EM, Whatley C, Odoi A, Hollis S, Weichard AJ, Muthusamy JS, Varma S, Cameron J, Narayan O, Horne RSC. Sleep: a window into autonomic control in children born preterm and growth restricted. Sleep. 2017; 40 (5): 1-13.
19. Nixon PA, Washburn LK, O'Shea TM, Shaltout HA, Russell GB, Snively BM, Rose JC. Antenatal steroid exposure and heart rate variability in adolescents born with very low birth weight. Pediatric Research. 2017; 81 (1-1): 57-62.
20. Javorka K, Lehotska Z, Kozar M, Uhrikova Z, Kolarovszki B, Javorka M, Zibolen M. Heart rate variability in newborns. Physiological Research. 2017; 66 (Suppl. 2): 203-214.
21. Долгова З.П. Особенности перинатального анамнеза и вариабельности сердечного ритма у недоношенных детей первого года жизни, рожденных с экстремально низкой массой тела и очень низкой массой тела. Вестник современной клинической медицины. 2014; 7 (6): 20-26.
22. Абраров Р.А., Панова Л.Д. Показатели вариабельности сердечного ритма у подростков, родившихся недоношенными. Врач. 2018; 29 (8): 15-17.
23. Golder V, Hepponstall JM, Yiallourou SR, Odoi A, Horne RSC. Autonomic cardiovascular control in hypotensive critically ill preterm infants is impaired during the first days of life. Early Human Development. 2013; 89 (6): 419-423.
24. Kojima A, Hata T, Sadanaga T, Mizutani Y, Uchida H, Kawai Y, Manabe M, Fujino M, Eryu Y, Boda H, Miyata M, Yoshikawa T. Maturation of the QT Variability Index is Impaired in Preterm Infants. Pediatric Cardiology. 2018; 39 (5): 902-905.
25. Kanthak MK, Stalder T, Hill LK, Thayer JF, Penz M, Kirschbaum C. Autonomic dysregulation in burnout and depression: evidence for the central role of exhaustion. Scandinavian Journal of Work, Environment & Health. 2017; 43 (5): 475-484.
26. Dissanayake HU, McMullan RL, Gordon A, Caterson

ID, Celermajer DS, Phang M, Raynes-Greenow C, Skilton MR, Polson JW. Noninvasive assessment of autonomic function in human neonates born at the extremes of fetal growth spectrum. *Physiological Reports*. 2018; 6 (8): e13682.

27. Wulsin LR, Horn PS, Perry JL, Massaro JM, D'Agostino RB. Autonomic imbalance as a predictor of metabolic risks, cardiovascular disease, diabetes, and mortality. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015; 100 (6): 2443–2448.

28. Ryder JR, O'Connell M, Bosch TA, Chow LS, Rudser K, Dengel DR, Fox CK, Steinberger J, Kelly AS. Impaired cardiac autonomic nervous system function is associated with pediatric hypertension independent of adiposity. *Pediatric Research*. 2016; 79 (1): 49–54.

29. Farah BQ, Barros MVG, Balagopal B, Ritti-Dias RM. Heart rate variability and cardiovascular risk factors in adolescent boys. *The Journal of Pediatrics*. 2014; 165 (5): 945–950.

30. Rodriguez-Colon SM, He F, Bixler EO, Fernandez-Mendoza J, Vgontzas AN, Calhoun S, Zheng Z-J, Liao D. Metabolic syndrome burden in apparently healthy adolescents is adversely associated with cardiac autonomic modulation – Penn State Children Cohort. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2015; 64 (5): 626–632.

31. Duthie L, Reynolds RM. Changes in the maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy and post-partum: influences on maternal and fetal outcomes. *Neuroendocrinology*. 2013; 98 (2): 106–115.

32. Finken MJJ, Voorn BVD, Heijboer AC, Waard MD, Goudoever JBV, Rottevel J. Glucocorticoid programming in very preterm birth. *Hormone Research in Paediatrics*. 2016; 85 (4): 1–11.

33. Mehler K, Ulbrich L, Borner S, Joachim A, Becker I, Roth B, Hunseler C. Multidimensional response to vaccination pain in very preterm, moderate-to-late preterm and full-term infants at age three months. *Early Human Development*. 2015; 91 (3): 199–204.

34. Neu M, Hazel NA, Robinson J, Schmiede SJ, Laudenslager M. Effect of holding on co-regulation in preterm infants: a randomized controlled trial. *Early Human Development*. 2014; 90: 141–147.

35. Gover A, Chau V, Miller SP, Brant R, McFadden DE, Poskitt KJ, Synnes A, Weinberg J, Grunau RE. Prenatal and postnatal inflammation in relation to cortisol levels in preterm infants at 18 months corrected age. *Journal of Perinatology*. 2013; 33: 647–651.

36. Brummelte S, Chau CMY, Cepeda IL, Degenhardt A, Weinberg J, Synnes AR, Grunau RE. Cortisol levels in former preterm children at school age are predicted by neonatal procedural pain-related stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2015; 51: 151–163.

37. Finken MJJ, Voorn BVD, Hollanders JJ, Ruys CA, Waard MD, Goudoever JBV, Rottevel J. Programming of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis by very preterm birth. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2017; 70 (3): 170–174.

38. Марушко Ю.В., Гишак Т.В., Злобинец А.С. Значение мелатонина и кортизола в регуляции артериального давления у детей с первичной артериальной гипертензией. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2012; 38 (2): 57–59.

39. Laurent HK, Powers SI, Granger DA. Refining the multisystem view of the stress response: coordination among cortisol, alpha-amylase, and subjective stress in response to relationship conflict. *Physiology and Behavior*. 2013; 119: 52–60.

40. Weiss SJ, Niemann S. Effects of antenatal corticosteroids on cortisol and heart rate reactivity of preterm infants. *Biological Research for Nursing*. 2015; 17 (5): 487–494.

41. Michels N, Sioen I, Clays E, De Buyzere M, Ahrens W, Huybrechts I, Vanaelst B, De Henauw S. Children's heart rate variability as stress indicator: association with reported stress and cortisol. *Biological Psychology*. 2013; 94 (2): 433–440.

42. Hagmann-von Arx P, Perkinson-Gloor N, Brand S, Albert D, Holsboer-Trachsler E, Grob A, Weber P, Lemola S. In school-age children who were born very preterm sleep efficiency is associated with cognitive function. *Neuropsychobiology*. 2014; 70 (4): 244–252.

43. Зиборова М.И., Кешишян Е.С., Сахарова Е.С. Долгосрочное влияние недоношенности на постнеонатальное становление нейрогормональной регуляции. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016; 61 (1): 27–31.

© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-1-203-208
https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-1-203-208

З.Х. Кумыкова, Е.В. Уварова, З.К. Батырова, Н.Х. Латыпова

ВОПРОСЫ СОХРАНЕНИЯ И ВОССТАНОВЛЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ И ГОРМОНАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ДЕВОЧЕК И ПОДРОСТКОВ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ГОНАДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: МИРОВОЙ ОПЫТ И КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ, г. Москва, РФ

Контактная информация:

Кумыкова Заира Хасановна – к.м.н., старший научный сотрудник 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И. Кулакова МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, 4
Тел.: (967) 155-55-99,
E-mail: zai-kumykova@yandex.ru
Статья поступила 2.09.19, принята к печати 20.01.20.

Contact Information:

Kumykova Zaira Khasanovna – candidate of Med. Sci., senior researcher of the 2nd Gynecological Department (gynecology of childhood and adolescence), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov
Address: Russia, 117997, Moscow, Akademika Oparina str., 4
Tel.: (967) 155-55-99,
E-mail: zai-kumykova@yandex.ru
Received on Sep. 2, 2019, submitted for publication on Jan. 20, 2020.