

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.2.006>



Тыртова Л.В. ✉, Скобелева К.В., Кравцова А.А.

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Санкт-Петербург, Россия

Исследование кортизола в слюне у новорожденных детей

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Тыртова Л.В.; проведение лабораторного исследования – Кравцова А.А.; анализ данных – Тыртова Л.В., Скобелева К.В.; написание статьи – Тыртова Л.В., Скобелева К.В.; научное редактирование – Тыртова Л.В.

Для цитирования: Тыртова Л.В., Скобелева К.В., Кравцова А.А. Исследование кортизола в слюне у новорожденных детей. *Педиатрия Восточная Европа*. 2024;12(2):253–263. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.2.006>

Подана: 01.11.2023

Принята: 04.03.2024

Контакты: dr-tyrtova@yandex.ru

Резюме

Цель. Изучить корреляцию уровня кортизола в крови и слюне у новорожденных детей и сопоставить полученные результаты с данными зарубежных исследований для оценки эффективности малоинвазивного метода исследования кортизола.

Материалы и методы. Обследовано 18 доношенных новорожденных детей с меданой срока гестации 40 (39–40) недель, не имеющих жизнеугрожающих критических состояний, требующих назначения системных глюкокортикостероидов. Всем детям одновременно проводился забор крови и слюны для определения уровня кортизола. Отбор образцов слюны у новорожденных проводился с 6 до 9 часов утра, через 1,5–2 часа после кормления, после третьего дня жизни (6–12-е сутки), чтобы избежать повышенного уровня кортизола после родов. Использовался набор Salivary Cortisol (SLV-4635) DRG International Inc., USA, предназначенный для количественного определения активного свободного кортизола в слюне тестируемых пациентов. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик – StatSoft Inc.). Использовался непараметрический метод – расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Значения коэффициента корреляции интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока. Статистически значимые различия считались при уровне доверительной вероятности (p) менее 0,05. Доверительный интервал был рассчитан с помощью MedCalc for Windows (version 12.0.3, разработчик – MedCalc Software, Mariakerke).

Результаты. Медиана уровня кортизола крови у новорожденных детей составила 80,80 (44,50–159,10) нмоль/л, медиана уровня кортизола слюны – 2,67 (2,48–5,92). Линейный коэффициент корреляции Спирмена при сравнении уровня кортизола в крови и слюне у пациентов – 0,791 ($p=0,001$), что сопоставимо с данными зарубежных исследований и свидетельствует о заметно высокой частоте и достоверной значимости корреляционной связи между данными показателями. Медиана уровня кортизола крови у детей группы сравнения составила 483,6 (184,45–954,35) нмоль/л, медиана уровня кортизола слюны в группе сравнения – 60,135 (56,33–117,10). Линейный

коэффициент корреляции Спирмена при сравнении уровня кортизола в крови и слюне у пациентов этой группы оказался равен 0,613 ($p=0,034$), что, как и в группе новорожденных, сопоставимо с данными зарубежных исследований и свидетельствует о заметно высокой частоте и достоверной значимости корреляционной связи между данными показателями.

Заключение. Положительная корреляция между уровнями кортизола в слюне и крови у новорожденных детей свидетельствует об эффективности использования метода исследования кортизола в отделяемом слюнных желез с диагностической целью у новорожденных детей для снижения количества инвазивных манипуляций. Исследование кортизола в слюне имеет ряд преимуществ по сравнению с определением кортизола в крови у новорожденных (снижение стресса при заборе образцов, малоинвазивность, отсутствие связывающего белка и метаболитов).

Ключевые слова: новорожденные, надпочечники, кортизол слюны, кортизол плазмы, корреляция

Ljudmila V. Tyrtova ✉, Kristina V. Skobeleva, Alefina A. Kravtsova
Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Study of Cortisol in the Salivary Glands in Newborn Children

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design – Ljudmila V. Tyrtova; conducting laboratory research – Alefina A. Kravtsova; collecting material, analyzing data – Ljudmila V. Tyrtova, Kristina V. Skobeleva; text writing – Ljudmila V. Tyrtova, Kristina V. Skobeleva; scientific editing – Ljudmila V. Tyrtova.

For citation: Tyrtova L., Skobeleva K., Kravtsova A. Study of Cortisol in the Salivary Glands in Newborn Children. *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(2):253–263. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.2.006>

Submitted: 01.11.2023

Accepted: 04.03.2024

Contacts: dr-tyrtova@yandex.ru

Abstract

Purpose. To study the correlation of cortisol levels in blood and saliva of newborn children and to compare the obtained results with data from foreign studies to evaluate the effectiveness of a minimally invasive cortisol assay method.

Materials and methods. 18 full-term newborn infants with a median gestation period of 40 (39–40) weeks without life-threatening critical conditions requiring systemic glucocorticosteroids administration were examined. Blood and saliva were taken from all the children at the same time to determine the cortisol level. Saliva samples from newborns were taken from 6 to 9 a.m., 1.5–2 hours after feeding, after the third day of life (6–12 days) to avoid elevated cortisol levels after childbirth. The Salivary Cortisol Kit (SLV-4635) of DRG International Inc., USA, was used, intended for active free cortisol assay in the saliva of the tested patients. The statistical analysis was carried out using the program STATISTICA 13.3 (developed by StatSoft Inc.). A non-parametric method, the Spearman's rank correlation coefficient, was used. The values of the correlation coefficient p were

interpreted in accordance with the Cheddock scale. Statistically significant differences were considered at a confidence level (p) of less than 0.05. The confidence interval (CI) was calculated using MedCalc for Windows (version 12.0.3, developed by MedCalc Software, Mariakerke).

Results. The median blood cortisol level in newborns was 80.80 (44.50–159.10) nmol/L, median salivary cortisol level was 2.67 (2.48–5.92). The linear coefficient of the Spearman correlation when comparing the level of cortisol in blood and saliva of patients was 0.791 ($p=0.001$), being comparable with data of foreign studies and indicating a noticeably high frequency and reliable significance of the correlation between these indicators. The median blood cortisol level in the children of the comparison group was 483.6 (184.45–954.35) nmol/L, the median saliva cortisol level in the comparison group was 60.135 (56.33–117.10). The linear coefficient of the Spearman correlation when comparing the level of cortisol in blood and saliva in patients of this group was 0.613 ($p=0.034$), which, as well as in the group of newborns, was comparable with data of foreign studies and indicated a noticeably high frequency and reliable significance of the correlation between these indicators.

Conclusion. The positive correlation between cortisol levels in saliva and blood of newborn children indicates the effectiveness of using cortisol assay method in salivary gland discharge for diagnostic purposes in newborn children to reduce the number of invasive manipulations. Saliva cortisol assay in saliva has a number of advantages over blood cortisol assay in newborns (less stressful sampling, minimally invasive, absence of binding protein and metabolites).

Keywords: newborns, adrenal glands, saliva cortisol, plasma cortisol, correlation

■ ВВЕДЕНИЕ

С тех пор как надпочечники впервые были описаны как совершенно отдельный орган лейб-медиком Папы Римского Бартоломео Евстахием в 1563 (1569) году, исследование их роли в регуляции метаболизма в организме до сих пор полностью не закончено [6]. На сегодняшний день кортизол считается основным биомаркером стресса у детей и взрослых [11]. Его биологические эффекты многочисленны и могут быть разделены на метаболические и системные. Синтез этого гормона начинается после 5–7 недель гестации. Повышение концентрации кортизола у плода происходит в течение последних 10 недель беременности, что способствует синтезу легочного сурфактанта, уменьшает чувствительность артериального протока к простагландинам, что облегчает его закрытие и вызывает созревание ферментов и транспортных процессов в тонком кишечнике [3]. С 20-й недели происходит постепенное установление регуляторных взаимосвязей. Тем не менее, формирование ритма не является врожденным свойством и начинается у доношенных новорожденных к 1 месяцу жизни [8], у недоношенных – с 8–12-й недели, а по другим данным, к 20-й неделе. Существует переходная высокая концентрация кортизола в плазме через 1–2 часа после рождения, которая падает внезапно, но остается стабильной в течение последующих 48 часов и на срок от 3 до 10 дней жизни. Недоношенные дети также имеют более высокие вариабельность и уровень кортизола [11]. Формирование ритма зависит от режима сна и бодрствования, его генератор локализован в супрахиазмальных ядрах гипоталамуса, и более позднее становление ритма у недоношенных детей, вероятно,

связано с незрелостью этих структур [2]. На ритм секреции кортизола также влияет стресс: лихорадка, хирургические вмешательства, гипогликемия, боль [6, 20]. Ноцицептивные воздействия снижают ответ оси в дальнейшей жизни на стресс [19]. Однако, по некоторым данным, шум, непрерывное освещение, перепад температуры внутри помещения не влияют на уровень кортизола [2]. Кроме того, отмечено, что дети, рожденные путем кесарева сечения, получают продукты материнского стресса, что приводит к более низкой реактивности кортизола [7]. Также выявлена взаимосвязь уровня кортизола с уровнем стресса матери во время беременности и ее курением [18]. Секретированный гормон может связываться со специфическими и неспецифическими белками. В обычных условиях около 75–80% кортизола находится в связанном состоянии со специфическим белком транскортином. Небольшое количество кортизола может образовывать слабую связь с альбуминами плазмы крови (до 15%). В связи с этим становится понятной диагностическая ценность исследования свободного кортизола в слюне (именно концентрация свободного кортизола отражает концентрацию на уровне клеток и тканей и, таким образом, является биологически значимой). В настоящее время исследование уровня кортизола зарекомендовало себя для оценки стрессового состояния у детей с патологическим течением периода новорожденности. Учитывая необходимость динамического контроля состояния ребенка, невозможность частых венепункций [1, 10], а также присутствие в плазме кортизола в связанной с белками (неактивной) форме [9], появилась необходимость в малоинвазивном исследовании активных (свободных) форм кортизола. Во время определенных типов стресса (шок, сепсис) уровень альбуминов и глобулинов может снижаться, приводя к снижению уровня общего кортизола, тогда как уровень свободного кортизола остается нормальным или даже повышается, что может привести к неправильной диагностике надпочечниковой недостаточности и назначению стероидов [9]. Концентрация свободного кортизола отражает концентрацию на уровне клеток и тканей, таким образом, она является биологически значимой [1]. Данное исследование можно проводить в слюне или моче, но во втором случае имеются еще и метаболиты кортизола, что также затрудняет анализ. Однако данная методика имеет и свои недостатки: в связи с незрелостью слюнных желез у новорожденных детей (особенно недоношенных), большим количеством муцина в слюне приемлемые образцы удастся получить только у 52–87% пациентов [1, 14].

У здоровых людей в норме уровень кортизола в сыворотке крови начинает повышаться к 3–4 часам утра, достигает пика в 7–9 часов утра и минимален в вечернее время [12, 15]. Исследование суточного ритма кортизола актуально в ходе дифференциальной диагностики гиперкортицизма (функционального гиперкортицизма) у детей с ожирением, гипоталамическим синдромом, некомпенсированным СД и эндогенным гиперкортицизмом (АКТГ-зависимым и независимым). При подозрении на эндогенный гиперкортицизм рекомендовано исследование уровня кортизола в поздние вечерние часы (23:00) [12, 16], что невозможно в амбулаторных условиях при исследовании уровня гормона в плазме. При диагностике надпочечниковой недостаточности с помощью стимуляционных тестов необходимо исследование уровня кортизола в нескольких точках после введения препарата. Использование определения уровня гормона в отделяемом слюнных желез, а не в плазме крови позволяет снизить частоту венепункций и дискомфорт пациента при проведении исследования [4, 5, 13].

Почему встал вопрос о целесообразности более широкого внедрения в практику педиатра, неонатолога, детского эндокринолога малоинвазивного метода исследования кортизола из слюны у детей как альтернативного методу оценки секреции этого гормона из плазмы крови?

В медицинских учреждениях, оказывающих специализированную медицинскую помощь детям с патологическим течением периода новорожденности, детям грудного возраста, детям до 3 лет, других возрастных групп, нередко приходится назначать многократные исследования кортизола. В частности, для оценки стрессового состояния у детей с патологическим течением периода новорожденности (гипогликемии, гипотония, кровоизлияния и др.) для исключения подозреваемой надпочечниковой недостаточности или подозреваемого патологического гиперкортицизма (при подозрении на эндогенный гиперкортицизм) необходимо исследование уровня кортизола в поздние вечерние часы, а это связано со множественными венепункциями и дискомфортом пациентов в процессе исследования. Учитывая необходимость динамического контроля состояния ребенка, невозможность частых венепункций, а также присутствие в плазме кортизола в связанной с белками (неактивной) форме, появилась необходимость в малоинвазивном исследовании активных (свободных) форм кортизола.

Как мы уже отмечали, исследование свободного кортизола можно проводить в слюне или моче, но во втором случае имеются еще и метаболиты кортизола, что также затрудняет анализ.

Таким образом, исследование свободного кортизола именно в слюне обладает рядом преимуществ в виде малоинвазивности, простоты исследования, отсутствия поправки на уровень сывороточного белка.

По данным литературы, коэффициент корреляции между кортизолом крови и слюны колеблется от 0,44 до 0,83 [9, 10, 15–17], преимущественно выше 0,62, что подтверждает эффективность данной методики.

Опираясь на данные зарубежных исследований, из которых можно заключить, что при коэффициенте корреляции между показателем кортизола в крови и показателем кортизола в слюне от 0,44 до 0,83 методика исследования свободного кортизола из слюнных желез вполне эффективна и к тому же малоинвазивна, мы поставили перед собой скромную цель.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить корреляцию уровня кортизола в крови и слюне у новорожденных детей и сопоставить полученные результаты с данными зарубежных исследований для оценки эффективности малоинвазивного метода исследования кортизола.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данном исследовании приняли участие 18 новорожденных детей из отделения патологии новорожденных Перинатального центра ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» (группа 1). В группу сравнения вошли 12 детей в возрасте 13–15 лет с ожирением из эндокринологического отделения: 9 мальчиков и 3 девочки (группа 2).

В табл. 1 представлена клиническая характеристика детей 1-й группы.

Как видно из табл. 1, пациенты были рождены доношенными, медиана срока гестации 40 (39–40) недель, и не имели каких-либо критических состояний, требующих

Таблица 1
Клиническая характеристика обследованных новорожденных детей
Table 1
Clinical characteristics of examined newborn children

	Включенные в исследование новорожденные	Пациенты с выполненным анализом
N	18	13
Пол, м/ж	11/7	10/3
Гестационный возраст, нед.	39 (39–40)	40 (39–40)
Вес при рождении, г	3530 (3250–3780)	3510 (3250–3760)
Сопутствующие заболевания (%):		
патология ЦНС	4/18	3/12
родовая травма	3/18	3/12
ВГР	5/18	3/12
инфекционные заболевания	6/18	4/12
Возраст на момент проведения анализа, сут.	9,5 (6–12)	12 (7–12)

назначения системных глюкокортикостероидов (ГКС). Всем детям, включенным в исследование, одновременно проводился забор крови и слюны для определения уровня кортизола. Отбор образцов слюны проводился с 6 до 9 часов утра: у новорожденных детей через 1,5–2 часа после кормления, после третьего дня жизни (6–12-е сутки), чтобы избежать повышенного уровня кортизола после родов [4].

Для данного исследования использовался набор Salivary Cortisol (SLV-4635) DRG International Inc., USA, предназначенный для количественного определения активного свободного кортизола в слюне тестируемых пациентов. Этот набор реагентов используется в конкурентном методе ИФА, в котором молекулы тестируемого и меченного пероксидазой кортизола конкурируют за свободные места связывания на поверхности иммобилизованных антител и формируют на поверхности твердой фазы двухслойный «сэндвич», состоящий из мономолекулярных слоев антител и меченых и немеченых молекул кортизола (инструкция по использованию набора). Для отбора образцов слюны мы использовали пробирки SaliCaps®Set с соломинками для забора. У новорожденных использовались стерильные аспирационные груши.

Следует отметить особенности методики сбора образцов слюны у новорожденных, которые учитывались при обследовании. В связи с незрелостью слюнных желез у новорожденных образцы слюны собирались перед 1-м утренним кормлением, когда саливация была оптимальная (не ранее чем через 2 часа после предыдущего кормления). Образцы забирались на 2-й неделе жизни новорожденных в связи с нарастанием саливации, а также чтобы избежать повышенного уровня кортизола после родов. В образцах слюны новорожденных могло отмечаться большое количество муцина, что могло отразиться на образцах (по литературным данным, по этим причинам приемлемые образцы удается получить только у 80–87% пациентов). Образцы слюны хранились при температуре +2 – +8 °C в течение 1 недели. При необходимости более длительного хранения до проведения исследования образцы замораживались при температуре –20 °C (согласно инструкции).

Преимущества методики заключаются не только в снижении количества инвазивных вмешательств (венепункций) у детей, в том числе снижении риска анемизации

Таблица 2
Характеристика пациентов 2-й группы
Table 2
Characteristics of group 2 patients

	Дети с ожирением, включенные в исследование
N	12
Пол, м/ж	9/3
Возраст на момент проведения анализа, лет	14,75 (13,50–15,13)
SDS ИМТ	3,31 (2,87–3,49)

у новорожденных, но и в том, что процедура исследования не требует большого количества образцов (в планшете может использоваться любое количество стрипов), времени и трудозатрат. Концентрация свободного кортизола отражает концентрацию на уровне клеток и тканей и, таким образом, является биологически значимой.

Как видно из табл. 2, пациенты 2-й группы имели ожирение 2–3-й степени. Средний возраст составил 14,75 года. На момент проведения исследования дети не получали какие-либо препараты, влияющие на уровень кортизола в организме.

Статистический анализ

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с помощью непараметрического анализа. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик – StatSoft Inc.).

Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод – расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Значения коэффициента корреляции r интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока. Статистически значимыми различия считались при уровне доверительной вероятности (p) менее 0,05.

Доверительный интервал (ДИ) был рассчитан с помощью MedCalc for Windows (version 12.0.3, разработчик – MedCalc Software, Mariakerke).

■ **РЕЗУЛЬТАТЫ**

В группе новорожденных медиана возраста на момент проведения исследования составила 9,5 (6–12) суток жизни. В связи с незрелостью слюнных желез у новорожденных детей и большим количеством муцина в их отделяемом в данном возрасте исследование было информативно только для 12 из 18 человек (группа 1). В табл. 3 представлены полученные уровни кортизола плазмы и слюны у новорожденных.

Медиана уровня кортизола крови составила 80,80 (44,50–159,10) нмоль/л, медиана уровня кортизола слюны – 2,67 (2,48–5,92). Линейный коэффициент корреляции Спирмена при сравнении уровня кортизола в крови и слюне у пациентов этой группы – 0,791 ($p=0,001$) (табл. 3), что сопоставимо с данными зарубежных исследований и свидетельствует о заметно высокой частоте и достоверной значимости корреляционной связи между данными показателями.

Таблица 3
Сравнение уровня кортизола плазмы и слюны у новорожденных
Table 3
Comparison of plasma and saliva cortisol levels in newborns

Кортизол крови (нмоль/л)	Кортизол слюны (нмоль/л)
31,6	2,48
159,1	12,1
80,8	2,67
44,5	1,08
20,7	0,2
142,9	3,97
280	5,92
55,1	4,53
470,1	20,6
43,2	0,48
256,9	2,56
56,2	2,62
111,2	8,51
Медиана (Q1–Q3) 80,80 (44,50–159,10)	Медиана (Q1–Q3) 2,67 (2,48–5,92)
Коэффициент корреляции Спирмена (p) 0,791 (p=0,001)	
ДИ 0,791 (95% ДИ 0,42–0,93)	

На рис. 1 показано рассеивание показателей кортизола слюны и плазмы крови у новорожденных детей.
Проведено сравнение уровней кортизола плазмы и содержимого слюнных желез в группе сравнения (табл. 4).

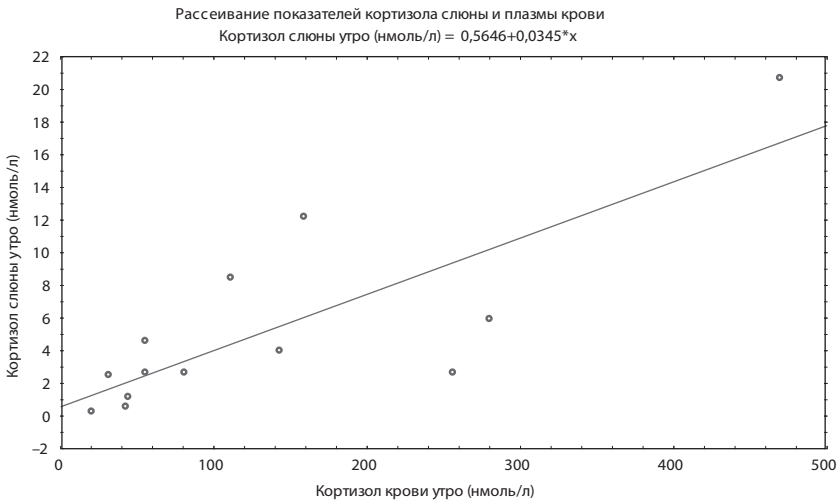


Рис. 1. Корреляция показателей кортизола слюны (Y) и кортизола плазмы крови (X) у новорожденных
Fig. 1. Correlation of saliva cortisol (Y) and plasma cortisol (X) in newborns

Таблица 4
Сравнение уровня кортизола плазмы и слюны у пациентов с ожирением
Table 4
Comparison of plasma and saliva cortisol levels in obese patients

Кортизол крови (нмоль/л)	Кортизол слюны (нмоль/л)
991,4	120,7
876,40	56,33
917,3	125,2
1270	113,5
477,7	52,38
1605	122,9
489,5	57,85
358,2	54,17
132,4	62,42
58	56,33
60,7	56,33
236,5	103,7
Медиана (Q1–Q3) 483,6 (184,45–954,35)	Медиана (Q1–Q3) 60,135 (56,33–117,10)
Коэффициент корреляции Спирмена (p) 0,613 (p=0,034)	
ДИ 0,613 (95% ДИ 0,40–0,88)	

В группе детей с ожирением (группа 2) медиана уровня кортизола крови составила 483,6 нмоль/л (184,45–954,35), медиана уровня кортизола слюны – 60,135 нмоль/л (56,33–117,10). Линейный коэффициент корреляции Спирмена при сравнении уровня кортизола в крови и слюне у пациентов данной группы оказался равен 0,613

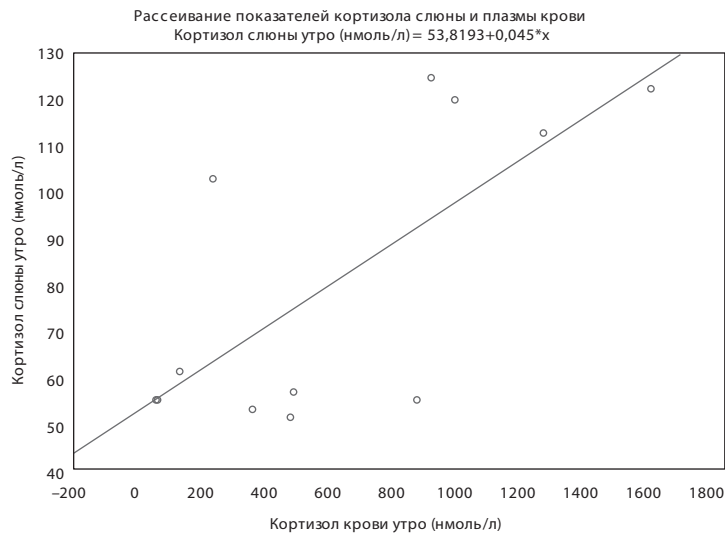


Рис. 2. Корреляция показателей кортизола слюны (Y) и кортизола плазмы крови (X) у детей с ожирением
Fig. 2. Correlation of saliva cortisol (Y) and plasma cortisol (X) in obese children

($p=0,034$), что сопоставимо с данными зарубежных исследований и свидетельствует о заметно высокой частоте и достоверной значимости корреляционной связи между данными показателями. Полученные нами результаты свидетельствуют о том же (рис. 2).

Таким образом, в обеих группах обследуемых между уровнями кортизола в слюноотделительном слюнных желез и кортизола крови выявлена положительная корреляция, что может свидетельствовать об эффективности данной методики и возможности ее использования.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Сложность использования методики определения кортизола из отделяемого слюнных желез у детей первых месяцев жизни заключается в слабом слюноотделении у детей данного возраста в связи с незрелостью слюнных желез, поэтому наиболее эффективно проводить забор образцов перед кормлением или во время плача ребенка. Однако некоторые авторы предлагают также использовать лимонную кислоту 5% или лимонный сок 2 капли на язык за 2 минуты до сбора образца для усиления саливации [16]. Процедура исследования не требует большого количества образцов (в планшете может использоваться любое количество стрипов), времени и трудозатрат. За счет отсутствия дополнительного стрессорного фактора при заборе образца слюны данный метод снижает риск повышения уровня стероидных гормонов в ответ на инъекцию.

Для оценки суточного ритма кортизола у детей более старших возрастных групп рекомендовано выполнение забора крови на кортизол в ранние утренние часы и в вечернее время. Однако в амбулаторных условиях данные требования трудновыполнимы. При исследовании кортизола слюны пациент может выполнить сбор материала самостоятельно в домашних условиях с целью соблюдения времени забора образцов. Кроме того, при необходимости серии определений уровня кортизола в ходе проведения стимуляционных тестов для исключения надпочечниковой недостаточности применение исследования гормона из отделяемого слюнных желез позволит избежать множественных венепункций и дискомфорта пациентов в процессе исследования.

Поскольку в обеих группах обследуемых между уровнями кортизола в слюне и крови выявлена положительная корреляция, можно говорить об эффективности данной методики и возможности использования ее для контроля состояния адренальной оси у детей с патологическим течением периода новорожденности с целью снижения количества инвазивных манипуляций.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на низкие концентрации кортизола в слюне у новорожденных, наблюдается положительная корреляция между уровнями гормона в слюне и крови, что свидетельствует об эффективности использования данного метода с диагностической целью у новорожденных детей для снижения количества инвазивных манипуляций. Исследование кортизола в слюне имеет ряд преимуществ по сравнению с определением кортизола в крови у новорожденных (снижение стресса при заборе образцов, малоинвазивность, отсутствие связывающего белка и метаболитов).

У пациентов группы сравнения также имеет место достоверно значимая корреляционная связь между уровнями гормона в слюне и крови. Таким образом, данная методика может широко использоваться как при контроле состояния адrenaловой оси у детей с патологическим течением периода новорожденности, так и в оценке суточного ритма гормона при диагностике гиперкортицизма и в ходе стимуляционных тестов для исключения надпочечниковой недостаточности у детей всех возрастных групп.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Amin H., Wynne-Edwards K., Amin P., Zhou R., Sundaram A., Martinez-Soto T., Pacaud D. Is the Correlation between Salivary Cortisol and Serum Cortisol Reliable Enough to Enable Use of Salivary Cortisol Levels in Preterm Infants? *Am J Perinatol.* 2017. doi: 10.1055/s-0037-1603345
2. Araújo F.M., Pedreira M.L.G., Avelar A.F.M., Pradella-Hallinan M.L.C., Tsunemi M.H., Pinheiro E.M. Sleep and salivary cortisol in preterm neonates: a clinical, randomized, controlled, crossover study. *Rev Bras Enferm [Internet].* 2018;71(Suppl 3):1358–65.
3. Calixto C., Martinez Francisco E., Jorge Salim M., Moreira Ayrton C., Martinelli Jr Carlos E. Correlation between plasma and salivary cortisol levels in preterm infants. *The Journal of Pediatrics.* 2002;140(1):116–118.
4. Chao C.S., Shi R., Kumar R.B., Aye T. Salivary cortisol levels by tandem mass spectrometry during high dose ACTH stimulation test for adrenal insufficiency in children. *Endocrine.* 2019. doi: 10.1007/s12020-019-02084-8
5. Cabral D.M., Antonini S.R.R., Custódio R.J., Martinelli C.E. Jr., da Silva C.A.B. Measurement of Salivary Cortisol as a Marker of Stress in Newborns in a Neonatal Intensive Care Unit. *Horm Res Paediatr.* 2013;79:373–378. doi: 10.1159/000351942
6. Ivanov D.O., Surkov D.N., Mavropulo T.K. *Water-electrolyte and endocrine disorders in young children.* Informnavigator, St. Petersburg. 2013;920. (in Russian)
7. De Bernardo G., Riccitelli M., Giordano M., Proietti F., Sordino D., Longini M., Buonocore G., Perrone S. Rooming-in Reduces Salivary Cortisol Level of Newborn. *Hindawi Mediators of Inflammation.* 2018, Article ID 2845352.
8. Groschl M., Rauh M., Do H.-G. Circadian Rhythm of Salivary Cortisol, 17-Hydroxyprogesterone, and Progesterone in Healthy Children. *Clinical Chemistry.* 2003;49(10):1688–1691.
9. Gunnala V., Guo R., Minutti C., Durazo-Arvizu R., Laporte C., Mathews H., Kliethermis S., Bhatia R. Measurement of Salivary Cortisol Level for the Diagnosis of Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency in Children. *Pediatric Critical Care Medicine.* 2015;16(4). doi: 10.1097/PCC.0000000000000361
10. Hochwald O., Holsti L., Osiohich H. Salivary Cortisol Based Early ACTH Test for Identifying Adrenal Insufficiency in Low Birth Weight Infants. *Indian J Pediatr.* doi: 10.1007/s12098-016-2177-0
11. Ivars K., Nelson N., Theodorsson A., Theodorsson E., Ström J.O., Mörelus E. Development of salivary cortisol circadian rhythm in preterm infants. *PLoS ONE.* 2017;12(8):e0182685.
12. Krieger D.T., Allen W., Rizzo F., Krieger H.P. Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1971;32:266–284.
13. Raff H., Raff J.L., Findling J.W. Late-Night Salivary Cortisol as a Screening Test for Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(8):2681–2686.
14. Provenzi L., Giorda R., Fumagalli M., Brambilla M., Mosca F., Borgatti R., Montirosso R. Telomere length and salivary cortisol stress reactivity in very preterm infants. *Early Human Development.* 2019;129:1–4.
15. Maas C., Ringwald C., Weber K., Engel C., Poets C.F., Binder G., Bassler D. Relationship of Salivary and Plasma Cortisol Levels in Preterm Infants: Results of a Prospective Observational Study and Systematic Review of the Literature. *Neonatology.* 2014;105:312–318. doi: 10.1159/000357555
16. Forclaz M.V., Moratto E., Pennisi A., Falco S., Olsen G., Rodríguez P., Papazian R., Bergadá I. Salivary and serum cortisol levels in newborn infants. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115(3):262–266.
17. Matsukura Takashi, Kawai Masahiko, Marumo Chieko, Iwanaga Kougoro, Yoshida Kayo, Shibata Minoru, Niwa Fusako, Hasegawa Takeshi Heike, Toshio. Diagnostic Value of Salivary Cortisol in the CRH Stimulation Test in Premature Infants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):890–896.
18. Mörelus E., Ivars K., Gustafsson P.A., Theodorsson E., Nelson N. Salivary cortisol circadian rhythm in infants at psychosocial risk showed more variations than previous studies of healthy full-term infants. doi: 10.1111/apa.14023
19. Provenzi L., Giusti L., Fumagalli M., Tasca H., Ciceri F., Menozzi G., Mosca F., Morandi F., Borgatti R., Montirosso R. Pain-related stress in the Neonatal Intensive Care Unit and salivary cortisol reactivity to socioemotional stress in 3-month-old very preterm infants. *Psychoneuroendocrinology.* Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.07.010>
20. Tollenaar M.S., Beijers R., Jansen J., Riksen-Walraven J.M., Weerth C. Solitary sleeping in young infants is associated with heightened cortisol reactivity to a bathing session but not to a vaccination. *Psychoneuroendocrinol.* 2012;37(2):167–177.