

На правах рукописи



Фомин С.Ф.

ФОМИН
СЕРГЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ
НОВОРОЖДЕННЫХ С ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ НА ОСНОВАНИИ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТЕРОИДНОГО ПРОФИЛЯ**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

3.1.21. Педиатрия

автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2025

Работа выполнена на кафедре анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

– доктор медицинских наук, доцент

Пшенисов Константин Викторович

– доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный врач Российской Федерации

Иванов Дмитрий Олегович

Официальные оппоненты:

Лазарев Владимир Викторович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детской анестезиологии и интенсивной терапии факультета дополнительного профессионального образования, заведующий

Никитина Ирина Леоровна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», кафедра детских болезней с клиникой, заведующая.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «16» июня 2025 г. в 10:00 на заседании диссертационного совета 21.2.062.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <https://gpmu.org/>

Автореферат разослан «_____» 2025 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
д.м.н., доцент

Пшенисов К.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

АКТУАЛЬНОСТЬ

Врождённые пороки (ВПР) и аномалии развития являются одной из наиболее серьезных проблем неонатологии и интенсивной терапии новорожденных [Wenger T.L., Bhoj E.J., 2017; Kanike N. et al., 2020; Al-Dewik N. et al., 2023].

Это особенно актуально для детей, проживающих в странах с низким и средним уровнями дохода, поскольку девять из десяти младенцев рождаются именно в государствах с ограниченными ресурсами здравоохранения [Verma, R.P., 2021].

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения под ВПР подразумевается структурное или функциональное расстройство (напр., нарушения обмена веществ), которые возникают внутриутробно и могут быть идентифицированы пренатально, во время родов или в ближайшие сроки после рождения.

Ежегодно от аномалий развития и критических состояний, вызванных ими, в мире умирает около 240 000 новорожденных до 28 дня жизни. Приблизительно 170 000 детей с пороками умирают в возрасте от 1 месяца до 5 лет [World Health Organization, 2023].

ВПР могут стать причиной длительной или даже пожизненной инвалидности, что свидетельствует не только о научной, но и медико-социальной значимости рассматриваемой проблемы [Trivedi A. et al., 2023; Belama N. et al., 2024; Sharma S. al., 2024].

Наиболее распространенными аномалиями являются пороки сердца, врождённая диафрагмальная грыжа и дефекты нервной трубы, которые требуют проведения мероприятий интенсивной терапии и хирургического вмешательства в раннем неонатальном периоде, что сопряжено с высоким риском развития дистресса, гемодинамических нарушений и полиорганной дисфункции, в основе которых лежат расстройства нервно-гуморальной регуляции [Wenger T.L., Bhoj E.J., 2017; World Health Organization, 2023; Belama N. et al., 2024].

Надпочечниковая недостаточность является одним из самых грозных проявлений критических состояний неонатального периода. В то же время вопрос об уровне кортизола и других гормонов в крови, при котором развивается надпочечниковая недостаточность, необходимости и эффективности её медикаментозной коррекции, остаётся открытым [Bhat V. al., 2022; Abrigo E. et al., 2023; Ahmed A. et al., 2024].

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные особенностям клинико-лабораторного статуса у новорожденных при критических состояниях, работы, оценивающие уровень гормонов надпочечников у детей с ВПР в современной литературе практически отсутствуют, что, с одной стороны, свидетельствует о достаточной степени изученности данной проблемы, а с другой – о значительных методологических трудностях при проведении подобных работ.

СТЕПЕНЬ РАЗРАБОТАННОСТИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время можно найти лишь единичные работы, посвящённые особенностям клинико-лабораторного статуса у детей с пороками развития, нуждающихся в хирургическом вмешательстве в раннем неонатальном периоде [Fudulu D.P. et al., 2018.; Graham E.M. et al., 2019; Trivedi A. et al., 2023; Ahmed A. et al., 2024].

Остаются недостаточно изученными аспекты оценки степени тяжести данной категории пациентов, диагностики полиорганной дисфункции и выявления предикторов тяжёлого течения, ранняя диагностика которых позволила бы предупредить развитие неблагоприятных исходов [Buonocore F. et al., 2020; Gerasimenko I.N. et al., 2023; Mushtaq T. et al., 2023].

Отсутствуют исследования, посвящённые оценке стероидного профиля и выявлению референсных значений концентрации гормонов надпочечников у здоровых доношенных новорожденных методом tandemной масс-спектрометрии. Отсутствуют современные исследования, посвящённые анализу стероидного профиля у новорожденных с ВПР в зависимости от применения кортикостероидов. Отсутствуют работы, оценивающие показатели стероидного обмена в периоперационном периоде у новорожденных с ВПР и их влияние на исход. Отсутствует современный высокочувствительный и специфичный алгоритм оценки риска летального исхода у новорожденных детей с ВПР на основании показателей стероидного обмена.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшить результаты лечения врожденных пороков развития у новорожденных путём выявления факторов риска неблагоприятного течения периоперационного периода и летального исхода на основе оценки стероидного профиля.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Провести анализ показателей стероидного обмена у доношенных новорожденных.
2. Оценить клинико-лабораторный статус и показатели обмена стероидов у детей с врожденными пороками развития, нуждающихся в хирургическом вмешательстве.
3. Выявить особенности стероидного профиля у новорожденных с пороками развития в зависимости от применения кортикостероидов.
4. Провести анализ показателей стероидного обмена в периоперационном периоде у новорожденных с пороками развития и оценить их влияние на течение патологического процесса и исход.
5. Выявить факторы риска неблагоприятного течения периоперационного периода и летального исхода у новорожденных с ВПР на основании оценки показателей стероидного профиля.
6. Предложить алгоритм оценки риска неблагоприятного исхода у новорожденных детей с пороками развития на основании показателей стероидного обмена.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые изучены особенности стероидного профиля у новорождённых с врождёнными пороками развития, нуждающихся в экстренном хирургическом вмешательстве в первые сутки жизни, на основании оценки концентрации гормонов коркового вещества надпочечников. Научно доказано, что у всех новорождённых с врождёнными пороками развития, находящихся в критическом состоянии в предоперационном периоде, имеет место значительный дефицит гормонов-предшественников кортизола, что свидетельствует о наличии относительной надпочечниковой недостаточности в структуре критического состояния. Выявлено, что увеличение концентрации кортизола на фоне введения экзогенных кортикостероидов и низкого уровня остальных гормонов надпочечников в первые сутки после операции у новорождённых с ВПР является ранним маркером неблагоприятного течения заболевания и исхода интенсивной терапии. Доказано, что для детей с тяжелыми ВПР, требующими длительного лечения в условиях ОРИТ, характерен выраженный дефицит 25-гидроксихолекальциферольцифедола, что свидетельствует о его клинической значимости при оценке тяжести состояния новорожденных, нуждающихся в экстренном хирургическом вмешательстве.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что получены доказательства того, что для детей с врождёнными пороками развития и низкой вероятностью летального исхода характерны более высокие показатели кортизона, кортизола и кортикостерона в предоперационном периоде, что является отражением эффективного функционирования физиологических механизмов адаптации к стрессу.

Практическая значимость заключается в том, что установлены факторы риска летального исхода у новорождённых с ВПР, нуждающихся в лечении в ОРИТ, которыми являются низкие концентрации гормонов-предшественников кортизола и отношение 17-ОН-прегненолон / дегидроэпиандростерон менее 1,52 и равное нулю на момент поступления в ОРИТ и в первые сутки после операции, соответственно.

Предложены математические модели прогнозирования длительной инвазивной искусственной вентиляции и продолжительного лечения в ОРИТ.

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методология работы основана на современной практике отечественной и зарубежной анестезиологии-реаниматологии, включает принципы диагностики гормонального статуса и интенсивной терапии критических состояний неонatalного периода.

Методология включала анализ литературы по данной теме, построение научной гипотезы, постановку цели и задач работы, разработку дизайна и протокола исследования, сбор, обработку и обобщение материала, формулировку выводов. В работе использовались клинико-анамnestические, лабораторные и инструментальные методы научного познания, современные методы

статистического анализа данных. Работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины с использованием современных клинико-диагностических и высокотехнологичных методов исследования.

ВНЕДРЕНИЕ РАБОТЫ В ПРАКТИКУ

Рекомендации, основанные на результатах исследования, внедрены в практику работы отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых, отделения анестезиологии-реанимации для детей с кардиохирургической патологией Перинатального центра ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных №39 СПБ ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий» Комитета здравоохранения Санкт-Петербурга, отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых Клинического госпиталя «Мать и Дитя Лахта»

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедрах анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПбГПМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации, анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии им. профессора В.И. Гордеева при проведении циклов повышения квалификации и профессиональной переподготовки кадров из регионов Российской Федерации.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Для новорождённых с пороками развития в критическом состоянии характерна относительная надпочечниковая недостаточность, о чём свидетельствует значительный дефицит гормонов-предшественников коры надпочечников в предоперационном периоде.
2. Изменения стероидного профиля у новорождённых с пороками развития, находящихся в критическом состоянии, носят разнонаправленный характер и, в большей степени, характерны для предшественников глококортикоидного ряда и 25-гидроксихолекальциферола, дефицит которого является маркером неблагоприятного течения и исхода заболевания.
3. Низкие показатели отношения 17-ОН-прегненолон / дегидроэпиандростерон (менее 1,52) и выраженная гиперлактатемия в periоперационном периоде у новорожденных с пороками развития в критическом состоянии, являются факторами риска неблагоприятного течения и исхода заболевания.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА

Автором выполнено планирование исследования, разработана его методика и дизайн, собран и обработан материал исследования.

Вклад автора в сбор материала и его обработку составил 100%.

Полученные данные полностью проанализированы и обобщены лично автором.

СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ И АПРОБАЦИЯ ОСНОВНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обоснованность и достоверность результатов обеспечиваются детальным анализом современных данных литературы в реферативных базах, презентативной и достаточной выборкой пациентов, использованием современного оборудования экспертного класса, адекватными и современными методами статистической обработки полученных данных, соответствующими поставленным задачам.

Основные положения диссертации и результаты исследования доложены на Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием: VI Общероссийская конференция «FLORES VITAE «Педиатрия и неонатология» (Москва, 2021); XV Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Москва, 2021); IV Конгресс ОО «Казахское общество анестезиологов и реаниматологов» «Международный Каспийский Форум Анестезиологов» (Актау, 2021); IV съезд анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада с участием медицинских сестер-анестезистов (Санкт-Петербург, 2021); научно-образовательная конференция «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии» (Санкт-Петербург, 2022, 2023, 2024); XV Региональный научно-образовательный форум «Мать и Дитя – 2022» (Москва, 2022); XVI международный конгресс ISAAM Казань, 2022); Конгресс «Здоровые дети - будущее страны» (Санкт-Петербург, 2023); VI Съезд анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада с участием медицинских сестер-анестезистов (Санкт-Петербург, 2024).

По теме диссертации опубликованы пять печатных работ, все – в отечественных журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, три публикации индексируются в реферативной базе данных Scopus.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Работа изложена на 106 страницах компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы включает 125 источников, в том числе 87 – иностранных. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 13 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика пациентов

Дизайн исследования – многоцентровое, обсервационное, динамическое ретроспективное сравнительное исследование, одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический

медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол №5/4 от 12 мая 2016 г.).

Обследовано 60 новорожденных, которые были разделены на две группы: основную (пациенты с ВПР) и контрольную (здоровые новорожденные).

В основную группу вошло 34 новорожденных с ВПР, 17 мальчиков и 17 девочек, находившихся на лечении в ОРИТ СПБ ГБУЗ «Детская городская больница №1» в период с января 2016 г. по декабрь 2018 г. Срок гестации составил 39,23 (38-40) недель, родоразрешение через естественные родовые пути было у 22 (65%) и путем кесарева сечения – у 12 (35%) детей.

Критерии включения: а) срок гестации 37 – 41 неделя; б) наличие изолированного врожденного порока развития, требующего экстренного хирургического лечения.

Критерии невключения: а) наличие в первые сутки до операции клинико-лабораторных признаков инфекции; б) множественные врожденные пороки развития.

Критерии исключения: а) несогласие родителей ребенка на участие в исследовании на любом из этапов; б) летальный исход в течение 72 часов после операции; в) развитие в раннем послеоперационном периоде септического шока.

Среди врожденных пороков развития преобладали правосторонняя ложная диафрагмальная грыжа (25%), атрезия пищевода с трахеопищеводным свищом (20%), синдром Ледда (10%) и омфалоцеле (15%). Также были выявлены кистозное удвоение слепой кишки (5%), болезнь Гиршпрунга (5%), киста яичника (15%) и лимфангиома забрюшинного пространства (5%).

Средний возраст детей на момент выполнения хирургического вмешательства составил 2,5 (1-4) суток.

В зависимости от тяжести состояния в периоперационном периоде дети с ВПР были разделены на две подгруппы. В 1-ю группу вошли пациенты в крайне тяжелом состоянии, с высоким риском летального исхода (ВРЛИ), а во вторую – дети в относительно стабильном состоянии, у которых вероятность летального исхода была невысока (НРЛИ).

С целью коррекции гемодинамических нарушений 11 (73,3%) детей в 1-й группе и 15 (78,9%) – во 2-й получали гидрокортизона гемисукцинат, курсовая доза которого составила 2 мг/кг.

Во вторую (контрольную) группу было включено 26 здоровых новорожденных, родившихся в СПб ГБУЗ «Родильный дом №17», среди них было 12 (46,1%) мальчиков и 14 (53,9%) девочек. Средний срок гестации составил 39,4 (38 – 41) недели, вес при рождении 3287 (2750 – 4020) г, оценка по шкале Апгар на первой минуте 8,75 (8 – 9), а на пятой – 9,38 (8 – 10) баллов.

Методы исследования

В предоперационном периоде всем детям проведено комплексное клинико-лабораторное обследование.

Хирургические вмешательства осуществлены путем торако- или лапаротомии в условиях общей комбинированной анестезии на фоне ИВЛ в режиме Pressure Support Ventilation. В качестве основного анестетика использовали севофлуран (0,5 МАК), анальгезию усиливали постоянной

инфузией фентанила в дозе 5 мкг/кг/час. Миоплегию достигали болюсным введением рокурония бромида (0,2 мг/кг).

Лечебные мероприятия после операции включали в себя анальгезию, седацию, гемодинамическую и респираторную поддержку, полное парентеральное питание, антибактериальную и симптоматическую терапию.

С целью оценки гормонального статуса оценивали концентрацию 17-ОН-прегненолона, альдостерона, ДГЭА, кортизола, кортизона, кортикостерона, прогестерона, тестостерона, эстрадиола и 17-ОН-прогестерона.

Исследование проводили на трёх этапах: при поступлении в ОРИТ (до назначения экзогенных кортикостероидов), сразу (через пятнадцать минут) и через двадцать четыре часа после операции.

Исследование выполняли на жидкостном хроматографе «Масс-спектрометр ЖХ/МС Ionsense DART».

Статистический анализ

Статистический анализ данных включал методы описательной статистики. Мощность выборки оценивали с помощью t-критерия для независимых выборок, который составил 0,95, что свидетельствует о её достаточном объёме. Проверку на статистически значимое отклонение выборочного распределения числовых показателей от нормального закона проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка.

Статистическая значимость различия между двумя группами проверялась непараметрическим критерием Манна-Уитни для двух независимых выборок.

Статистическая значимость различия внутри групп между двумя этапами измерений тестировалась с помощью непараметрического критерия Вилкоксона для двух зависимых выборок. Статистическая значимость различия между тремя этапами измерения внутри групп проверялась критерием Фридмана с последующим post-hoc анализом, включавшим попарное сравнение всех этапов измерения внутри каждой группы. Для категориальных и бинарных переменных сравнение частот между группами проводилось методом χ^2 .

Исследование статистически и клинически значимых связей между числовыми показателями проводилось с помощью корреляционного анализа по Спирмену.

Все математические модели для оценки вероятности того или иного исхода были разработаны с помощью метода множественной логистической регрессии. За критический уровень значимости принято значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели стероидного обмена у доношенных новорожденных

Полученные в нашем исследовании уровни гормонов, мы сопоставили с референсными интервалами, предложенными Kulle A.E. (2013), при этом были выявлены статистически значимые различия, что, вероятнее всего, связано с тем, что в исследование Kulle A.E. вошли дети разного возраста.

В периферической крови у здоровых детей концентрации кортизола и кортизона были на 10-30% выше референсных значений для взрослых, что свидетельствует об активно текущем процессе адаптации. Уровень ДГЭА был сопоставим с данными других исследователей, что свидетельствовало о стрессоустойчивости здоровых детей.

По уровню альдостерона статистически значимой разницы в значениях показателя в периферической и пуповинной крови не выявили, но уровень кортикостерона в периферической крови оказался в несколько раз выше, чем в пуповинной, что явилось статистически значимым.

Уровень прогестерона в периферической крови был значительно ниже, чем в пуповинной, что объяснимо с физиологической точки зрения, поскольку основным его источником во время беременности является плацента. В периферической крови более высокими были уровни ДГЭА и кортикостерона. У мальчиков концентрация ДГЭА была в два раза выше по сравнению с девочками ($p < 0,05$).

Особенности обмена стероидов у новорожденных с пороками развития, нуждающихся в хирургическом вмешательстве

При поступлении в ОРИТ у всех детей отмечалось значительное увеличение концентрации кортизола, которая превышала показатели референсных значений на 50%. На II этапе отмечено значительное снижение концентрации указанного гормона на 21%, что явилось статистически значимым ($p = 0,013$), однако, спустя сутки после операции его концентрация снова существенно возросла и составила 160% от исходных показателей ($p=0,016$). Для концентрации кортизона также была характерна указанная тенденция, хотя отмеченные изменения не явились статистически значимыми (таблица 1).

Уровень 17 ОН-прегненолона и альдостерона на всех этапах исследования постепенно снижался и приближался к возрастным показателям, однако, статистически значимые различия на этапах исследования отсутствовали. Показатели ДГЭА и кортикостерона в динамике значительно снижались, при этом минимальные значения были характерны для третьего этапа исследования, что явилось статистически значимым, как по сравнению с показателями первого, так и второго этапа исследований. Обращает на себя внимание динамика концентрации прогестерона, которая на II этапе исследования увеличилась на 17% по сравнению с исходными показателями ($p=0,04$), однако через сутки после операции она значительно снизилась и составила лишь 61,5% от уровня I этапа исследования.

Выявлена умеренно выраженная зависимость между концентрацией альдостерона в плазме крови и почасовым темпом диуреза, которая была характерна для всех этапов исследования ($R = 0,64$; $p = 0,000$).

Максимально выраженные отрицательные корреляции между потребностью ИВЛ и уровнями гормонов надпочечников были характерны для уровней 17-ОН-прегненолона ($R = -0,59$; $p = 0,001$) и кортикостерона ($R = -0,61$; $p = 0,003$)

Таблица 1 – Концентрация стероидных гормонов у детей с ВПР, нг/мл

Гормон	1	2	3	Возрастные референсные значения
	Me (LQ, HQ)	Me (LQ, HQ)	Me (LQ, HQ)	
Кортизол	242,3 (50,7-499,7)	192,2 ^a (30,8-1899,8) <i>p=0,013</i>	388,8 ^a (143,4-1786,9) <i>p=0,016</i>	121,03
Кортизон	183,3 (99,6-335,1)	169,5 (91,1-303,9)	241,5 (92,6-311,1)	146,67
17-ОН-прогестерон	1,12 (0,3-1,3)	1,28 (0,5-2,27)	0,41 (0,3-0,89)	2,15
17-ОН-прегненолон	13,8 (5,8-25,3)	11,4 (6,4-23,3)	3,9 (1,5-9,0)	0,6
Альдостерон	0,73 (0,29-4,8)	0,36 (0,29-1,01)	0,29 (0,29-1,43)	0,3
Дегидроэпандростерон	4,39 (1,8-61,0)	3,34 (1,7-18,9)	1,7 ^{a, b} (1,7-2,93) ^a <i>p=0,013</i> ^b <i>p=0,016</i>	96
Прогестерон	7,0 (2,6-29,8)	8,22 ^a (1,07-11,8) <i>p=0,04</i>	4,3 (0,46-9,22)	22,82
Кортикостерон	26,3 (0,5-40,9)	3,7 (1,03-9,67)	1,69 ^a (0,85-4,14) <i>p=0,009</i>	38,50

^a – различия статистически значимы по сравнению с первым этапом исследования^b – различия статистически значимы по сравнению со вторым этапом исследования

У всех новорожденных, включенных в исследование, концентрация 25-гидроксихолекальциферола, как в крови из вены пуповины, так и из периферической вены, была значительно ниже референсных значений, при этом у детей с ВПР она была минимальной, что явилось статистически значимым по сравнению с показателями здоровых детей. Установлено, что почти 40% новорожденных родились в зимние месяцы, поэтому можно предположить, что именно это оказало значительное влияние на концентрацию 25-гидроксихолекальциферола в крови.

Заслуживает внимания и то, что как у детей основной, так и контрольной групп, родившихся летом, концентрация 25гидроксихолекальциферол была самой низкой, что, вероятнее всего, обусловлено тем, что большая часть внутриутробного развития прошла в зимне-весенний период, когда дефицит солнечного света и витаминов наиболее выражен.

Достоверной разницы в концентрации 25гидроксихолекальциферол в зависимости от времени года, когда родился ребенок выявлено не было ($p>0,01$), что свидетельствует о большем значении самой климатической зоны.

У детей с ВПР отмечено прогрессирующее снижение концентрации 25-гидроксихолекальциферола в первые трое суток после рождения, что, вероятнее всего, обусловлено значительным дефицитом запасов витамина D в организме и отсутствием источников его поступления.

Дети с ВПР, у которых концентрация 25-гидроксихолекальциферола в плазме крови была ниже 8,0 нг/мл нуждались в более длительной ИВЛ, продолжительной инфузии фентанила с применением высоких доз и продолжительном лечении в ОРИТ, что явилось статистически значимым.

Выявлены отрицательные корреляционные зависимости средней силы между концентрацией 25-гидроксихолекальциферола и длительностью применения фентанила ($R = -0,47$; $p = 0,005$), его дозой ($R = -0,44$; $p = 0,01$), продолжительностью ИВЛ ($R = -0,49$; $p = 0,003$) и длительностью лечения в ОРИТ ($R = -0,54$; $p = 0,001$).

Особенности стероидного профиля у новорожденных с пороками развития в зависимости от применения кортикоステроидов

При поступлении в ОРИТ концентрация кортизола и кортизона была значительно ниже у детей, нуждавшихся в заместительной терапии стероидами, что явилось статистически значимым ($p=0,04$ и $p=0,006$ соответственно). Изменения в показателях других гормонов на первом этапе исследования были статистически незначимы.

Через десять минут после операции существенные различия были характерны только для концентрации кортизола, которая была значительно выше у детей, получавших заместительную терапию, что явилось статистически значимым ($p=0,045$).

Через сутки после операции концентрация кортизола и кортизона также была существенно выше у детей, получавших кортикостероиды ($p = 0,034$ и $p = 0,005$ соответственно).

Стероидный профиль у новорождённых с пороками развития, получавших кортикостероиды, в зависимости от исхода

В предоперационном периоде статистически значимых различий в концентрации гормонов в крови у новорождённых, получавших экзогенные стероиды, в зависимости от исхода, выявлено не было, хотя у погибших детей уровень всех гормонов, за исключением 17-ОН-прегненолона и альдостерона был существенно ниже. Вероятнее всего, это было обусловлено компенсацией имеющихся нарушений.

Сразу после операции концентрация кортизола и кортизона у детей с летальным исходом была выше по сравнению с показателями пациентов, которые выздоровели, в то время как уровень всех остальных гормонов был существенно ниже, однако выявленные различия были статистически незначимыми.

Единственным гормоном, концентрация которого у детей с летальным исходом была значимо ниже (8,4 vs 0,9; $p = 0,03$), явился прогестерон.

В раннем послеоперационном периоде концентрация всех кортикостероидов у умерших новорождённых была более низкой по сравнению с детьми с благоприятным исходом, однако статистически значимое снижение было характерно только для прогестерона (5,0 vs 0,0; $p = 0,04$) и кортикостерона (2,1 vs 0,28; $p = 0,04$).

Стероидный профиль в периоперационном периоде у новорождённых с пороками развития в зависимости от тяжести состояния и вероятности летального исхода

Концентрации кортизола, кортизона и кортикостерона в предоперационном периоде у новорождённых с ВПР и НРЛИ была значительно выше, чем у здоровых новорождённых, в то время как у детей с ВРЛИ имело место выраженное снижение, по сравнению с детьми без ВПР и с пациентами с НРЛИ ($p < 0,05$).

Концентрация 17-ОН-прегненолона, 17-ОН-прогестерона, прогестерона и ДГЭА у всех детей с ВПР, независимо от степени риска летального исхода, до операции была статистически значимо ниже по сравнению со здоровыми новорождёнными, при этом у пациентов с ВПР и ВРЛИ это снижение было более выраженным ($p < 0,05$).

Наиболее высокая концентрация альдостерона перед операцией имела место у новорождённых с ВПР и ВРЛИ. Отношение 17-ОН-прегненолон / кортизол у детей с ВПР было значительно ниже по сравнению со здоровыми новорождёнными, хотя различия между группами в зависимости от риска летального исхода отсутствовали. Отношение 17-ОН-прегненолон / ДГЭА было максимально высоким у детей с высоким риском летальности.

Максимальный уровень кортизола после операции был зарегистрирован у детей с врождёнными пороками развития и ВРЛИ, что явилось статистически значимым.

Концентрация кортикостерона после операции у детей с ВПР и НРЛИ значительно снизилась, что явилось статистически значимым по сравнению с показателем I этапа исследования, хотя у детей с ВРЛИ она была минимальной ($p < 0,05$).

Учитывая, что 26 (76,5%) детей с ВПР получали внутривенно гидрокортизона гемисукцинат, была оценена концентрация гормонов-предшественников кортизола. Установлено, что уровень 17-ОН-прегненолона, 17-ОН-прогестерона, прогестерона и ДГЭА был значительно ниже по сравнению со здоровыми новорождёнными, при этом у пациентов с ВПР и ВРЛИ он был минимальным ($p < 0,05$). Уровень альдостерона в крови не претерпел существенных изменений по сравнению с предоперационным периодом и оставался на максимальном уровне у детей с ВРЛИ.

Значимая динамика отношения 17-ОН-прегненолон / кортизол у детей с ВПР на II этапе отсутствовала. Отношение 17-ОН-прегненолон / ДГЭА было максимально высоким у детей с ВПР и НРЛИ, а минимальным – у пациентов с ВРЛИ, при этом выявленные изменения были статистически значимыми по сравнению с I этапом исследования.

В послеоперационном периоде уровни кортизола и кортизона у детей с ВПР и НРЛИ были значительно выше по сравнению со здоровыми новорождёнными ($p < 0,05$) и с пациентами с ВРЛИ, статистически значимые различия в зависимости от вероятности летального исхода отсутствовали.

Минимальная концентрация 17-ОН-прегненолона была у новорождённых с ВПР и НРЛИ ($p = 0,017$). Уровень 17-ОН-прогестерона у детей с ВПР был

значительно ниже по сравнению со здоровыми новорождёнными, но не имел различий в зависимости от вероятности развития летального исхода. Концентрация прогестерона у детей с ВПР и ВРЛИ значимо увеличилась по сравнению с I этапом исследования, хотя оставалась существенно ниже показателей здоровых новорождённых, в то время как у пациентов с НРЛИ она значительно снизилась. Уровень альдостерона был максимальным у детей с НРЛИ, что явилось статистически значимым, как по сравнению с пациентами с ВРЛИ, так и со здоровыми новорождёнными. Концентрация ДГЭА у детей с ВПР была значительно ниже по сравнению со здоровыми новорождёнными, однако у пациентов с ВРЛИ она была статистически значимо выше по сравнению с детьми с НРЛИ. При оценке уровня кортикостероидов в зависимости от исхода лечения в ОРИТ установлено, что статистически значимые различия характерны лишь для двух коэффициентов: отношения 17-ОН-прегненолон / кортизол и 17-ОН-прегненолон / ДГЭА. Отношение 17-ОН-прегненолон / ДГЭА на момент поступления в ОРИТ менее 1,52 и равное нулю в первые сутки после операции, является фактором риска летального исхода.

Предикторы неблагоприятного течения периоперационного периода и летального исхода у детей с врождёнными пороками развития

Наиболее значимыми показателями, ассоциированными с длительностью ИВЛ, являются концентрация кортизона и витамина D₃ в плазме крови, а также уровень сатурации гемоглобина кислородом в пульсирующем кровотоке (SpO₂) сразу после операции. Разработана математическая модель прогноза длительной ИВЛ, куда вошли все указанные показатели:

OШ длительности ИВЛ > 96 ч = exp (33,67 – 0,014 x [Кортизон после операции] – 0,58 x [Холекальциферол после операции] + 0,76 x [ДГЭА через сутки после операции] – 0,31 x [SpO₂ после операции])

Чувствительность модели составляет 0,832; специфичность – 0,956; cut-off – 0,445; AUC – 0,958.

Выявлены показатели гомеостаза, оказывающие существенное влияние на длительность лечения в ОРИТ: уровень 17-ОН-прегненолона на I этапе, градиенты концентраций 17-ОН-прегненолона на I и II этапах исследования, прогестерона на I и II этапах исследования и градиент отношения 17-ОН-прегненолона и альдостерона на I и II этапах исследования, которые вошли в математическую модель прогноза:

OШ длительности лечения в ОРИТ > 5 суток = exp (5,46 – 0,16 x 1[17-ОН-прегненолон на II этапе] – 0,015 x [Градиент уровней 17-ОН-прегненолона на I и II этапах исследования] + 0,25 x [Градиент уровней прогестерона на I и II этапах исследования] + 0,078 x [Градиент отношения 17-ОН-прегненолона и альдостерона на I и II этапах исследования])

Чувствительность представленной модели составляет 0,842; специфичность – 0,9; cut-off – 0,7; AUC – 0,942.

Единственным предиктором летального исхода лечения у новорожденных с ВПР является концентрация лактата, уровень которого у данной категории пациентов был существенно выше как сразу после операции (5,6 vs 2,2 ммоль/л; $p < 0,05$), так и в первые сутки после неё (6,1 vs 1,8 ммоль/л; $p < 0,05$).

Разработана математическая модель для прогнозирования исхода:

$$ОШ \text{ неблагоприятного исхода} = -8,23 + 1,68 \times \text{концентрация лактата после операции}$$

На основании полученных результатов предложены алгоритмы оценки вероятности благоприятного исхода сразу после операции, основанные на оценке отношения 17-ОН-ипрегненолона и пяти гормонов: альдостерона, ДГЭА, кортизола, кортизона и кортикостерона. Установлено, что у детей, у которых значения трёх или всех четырёх коэффициентов были нулевыми, частота неблагоприятного исхода составила 50% (в 3,4 раза выше по сравнению со всеми пациентами). В первые сутки после операции вероятность неблагоприятного исхода существенно увеличивается, если коэффициенты 17-ОН-ПГН/КС и 17-ОН-ПГН/КЗ равны нулю. В случае, если хотя бы один из коэффициентов имеет нулевое значение, вероятность неблагоприятного исхода увеличивается до 40%.

ВЫВОДЫ

1. Концентрация кортизола в периферической венозной крови у здоровых доношенных новорождённых превышала референсные значения здоровых взрослых на 10-30%, что свидетельствует об активном текущем процессе адаптации и достаточной зрелости адаптационных механизмов.
2. Для всех новорождённых с пороками развития в критическом состоянии, характерно значительное увеличение концентрации кортизола и кортизона и прогрессирующее снижение концентрации гидроксихолекальциферольцифедола на фоне дефицита гормонов-предшественников коры надпочечников, что можно расценивать как проявление относительной надпочечниковой недостаточности.
3. У новорождённых с пороками развития, нуждающихся в экстренном хирургическом лечении, на момент поступления в ОРИТ отмечалось значительное увеличение концентрации кортизола, которая превышала референсные значения на 50%, однако, у детей, нуждавшихся в заместительной терапии экзогенными стероидами, она была значительно ниже. Увеличение концентрации кортизола на фоне введения кортикостероидов и снижение уровня остальных гормонов надпочечников в первые сутки после операции является ранним маркером неблагоприятного исхода заболевания.
4. Для новорождённых с пороками развития, нуждающихся в лечении в ОРИТ и благоприятным течением заболевания в предоперационном периоде были характерны более высокие показатели кортизона, кортизола и кортикостерона, что является отражением эффективного функционирования физиологических механизмов адаптации к стрессу.
5. Основными факторами риска летального исхода у новорождённых с пороками развития, нуждающихся в лечении в ОРИТ, является отношение 17-ОН-

прегненолон / дегидроэпиандростерон, как на момент поступления в ОРИТ (менее 1,52), так и в первые сутки после операции (при значении, равном нулю). Единственным независимым предиктором смерти ребёнка после операции является выраженная гиперлактатемия в раннем послеоперационном периоде.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки степени тяжести состояния детей с врождёнными пороками развития, нуждающихся в экстренном хирургическом вмешательстве в первые дни жизни необходимо исследовать не только показатели клинико-лабораторного, но и гормонального статуса, включающего в себя маркеры функционального состояния надпочечников (17-ОН-прегненолон, дегидроэпиандростерон, кортизол, кортикостерон).
2. Для прогнозирования течения патологического процесса и исхода лечения целесообразно использовать предложенные диагностические алгоритмы, в основу которых положена оценка отношения различных гормонов коры надпочечников.
3. Высокие концентрации кортизола и 25-гидроксихолекальциферольцифедола в предоперационном периоде у детей с врождёнными пороками развития, нуждающихся в экстренном хирургическом вмешательстве, следует рассматривать как маркеры благоприятного течения заболевания.
4. Оценка величины отношения 17-ОН-прегненолон / дегидроэпиандростерон с целью оценки тяжести состояния необходима как на момент поступления в ОРИТ, так и в первые сутки после операции.
5. С целью принятия обоснованного решения о необходимости применения экзогенных кортикостероидов у всех новорождённых с врождёнными пороками развития, находящихся в крайне тяжёлом состоянии, целесообразно исследовать показатели стероидного профиля в комбинации с оценкой по шкале NEOMOD.
6. Уровень 25-гидроксихолекальциферольцифедола в плазме крови ниже 8,0 нг/мл ассоциирован с длительной инвазивной ИВЛ и продолжительным лечением в ОРИТ, поэтому его следует рассматривать как маркер неблагоприятного течения и исхода заболевания.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным направлением для дальнейшего научного поиска является проведение мультицентровых исследований по изучению особенностей стероидного профиля у детей в критическом состоянии в зависимости от основного заболевания и возраста. Особенно интересным представляется оценка функции надпочечников у недоношенных новорождённых с низкой и экстремально низкой массой тела. На основании полученных результатов могут быть предприняты попытки разработки лекарственного препарата, содержащего в качестве основного вещества гормоны-предшественники кортизола, применение которого будет оправдано у всех пациентов, имеющих клинико-лабораторные признаки транзиторной надпочечниковой недостаточности в структуре критического состояния.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Фомин, С.А.** Эволюция подходов к оценке боли у новорожденных / С.А. Фомин, Ю.С. Александрович, Е.А. Фомина // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** – 2018. – Т. 6. – №1(19) – С. 47-59. (ВАК)
2. Александрович, Ю.С. Особенности гормонального статуса у новорожденных с врожденными пороками развития, нуждающихся в хирургическом вмешательстве / Ю.С. Александрович, С.А. Фомин, К.В. Пшениснов // **Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова.** – 2019. – №4. – С. 106-112. (ВАК, Scopus)
3. **Фомин, С.А.** Концентрация кальцифедола в плазме крови как маркер дефицита витамина D у новорожденных с врожденными пороками развития / С.А. Фомин, Ю.С. Александрович, И.А. Курникова, К.В. Пшениснов, А.М. Фомин, И.В. Александрович // **Вестник анестезиологии и реаниматологии.** – 2021. – Т. 18. – №3. – С. 58-65. (ВАК, Scopus)
4. Иванов, Д.О. Влияние стероидного профиля на тяжесть состояния и исход лечения новорожденных с врожденными пороками развития / Д.О. Иванов, С.А. Фомин, К.В. Пшениснов, Ю.С. Александрович, Л.В. Дитковская, А.М. Фомин // **Вестник анестезиологии и реаниматологии.** – 2024. – Т. 21. – №4. – С. 69–77. (ВАК, Scopus)
5. Александрович, Ю.С. Применение кортикоステроидов при критических состояниях у новорожденных (обзор литературы) / Ю.С. Александрович, Д.О. Иванов, К.В. Пшениснов, Е.В. Стерлягова, С.А. Фомин // **Педиатр.** – 2024. – Т. 15. – №2. – С. 71–83. (ВАК)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

ВНС – вегетативная нервная система

ВПР – врождённый порок развития

ВРЛИ – высокий риск летального исхода

ДГЭА – дегидроэпиандростерон

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

КОС – кислотно-основное состояние

ЛИ – летальный исход

НРЛИ – низкий риск летального исхода

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПОН – полиорганная недостаточность

СПОН – синдром полиорганной недостаточности

ЧСС – частота сердечных сокращений

ASA – American Society of anesthesiologists

f – frequency – частота

PIP – positive inspiration pressure – положительное давление на вдохе

PEEP – positive end-expiratory pressure – положительное давление в конце выдоха

T insp – time inspiration – время вдоха

SpO₂ – сатурация гемоглобина кислородом пульсирующей крови