

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

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

диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
д.м.н., доцент
К.В. Пшениснов
д.м.н., профессор
Д.О. Иванов

Санкт-Петербург
2025

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СТРЕСС КАК ПРИЧИНА ОСТРОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НОВОРОЖДЕННЫХ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ (обзор литературы)	
1.1. Стресс неонатального периода.....	13
1.2. Надпочечниковая недостаточность критических состояний	18
1.3. Интенсивная терапия надпочечниковой недостаточности	21
1.4. Применение стероидов при сепсисе и инфекциях центральной нервной системы	23
1.5. Эффективность стероидов в детской и неонатальной кардиохирургии	25
1.6. Эффективность применения кортикостероидов при заболеваниях лёгких	27
1.7. Заместительная гормональная терапия при стрессовых состояниях	28
1.8. Применение кортикостероидов в постреанимационном периоде ..	30
ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Характеристика пациентов	32
2.2. Методы исследования	36
2.3. Структура формализованной карты исследования	38
2.4. Статистический анализ	39
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	
3.1. Показатели стероидного обмена у доношенных новорожденных	41
3.2. Особенности обмена стероидов у детей с пороками развития, нуждающихся в хирургическом вмешательстве в раннем неонатальном периоде	46
3.3. Особенности стероидного профиля у новорожденных с пороками развития в зависимости от применения кортикостероидов	53
3.4. Стероидный профиль у новорождённых с пороками развития,	

получавших кортикоиды, в зависимости от исхода заболевания ...	55
3.5. Особенности стероидного профиля у новорождённых с пороками развития в зависимости от тяжести состояния и вероятности летального исхода	57
3.6. Предикторы неблагоприятного течения периоперационного периода и летального исхода у детей с врождёнными пороками развития	65
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	87
ВЫВОДЫ	89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	91
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	92
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	93
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	95

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ

Врождённые пороки (ВПР) и аномалии развития являются одной из наиболее серьезных проблем неонатологии и интенсивной терапии новорожденных [105, 106, 121]. 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 [116].

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 [63]. ВПР могут стать причиной длительной или даже пожизненной инвалидности, что свидетельствует не только о научной, но и медико-социальной значимости рассматриваемой проблемы [76, 102, 111]. Одновременно со снижением младенческой смертности ВПР занимают лидирующие позиции среди причин гибели детей до пяти лет [63].

Наиболее распространенными тяжелыми 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 [63, 102, 121].

Надпочечниковая недостаточность является одним из самых грозных проявлений критических состояний неонатального периода. Её следует

исключать при наличии выраженных гемодинамических нарушений и расстройств системной гипоперфузии. 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 [41, 42, 45-48, 59, 77, 86].

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 [48, 64, 65, 72, 76]. 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 [69, 70, 73]. Отсутствуют исследования, посвящённые оценке стероидного профиля и выявлению референсных значений концентрации гормонов надпочечников у здоровых доношенных новорожденных методом тандемной масс-спектрометрии. Отсутствуют современные исследования, посвящённые анализу стероидного профиля у новорождённых с ВПР в зависимости от применения экзогенных кортикостероидов. Отсутствуют работы, оценивающие показатели стероидного обмена в периоперационном

периоде у новорождённых с пороками развития и их влияние на течение патологического процесса и исход.

В доступной литературе нами не обнаружено ни одного исследования, демонстрирующего факторы риска неблагоприятного течения периоперационного периода и летального исхода у новорожденных с ВПР на основании оценки показателей стероидного профиля. Отсутствует современный высокочувствительный и специфичный алгоритм оценки риска летального исхода у новорожденных детей с пороками развития на основании показателей стероидного обмена.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать алгоритм прогнозирования риска неблагоприятного исхода интенсивной терапии у новорожденных детей с пороками развития на основании оценки функции надпочечников.

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, перенесших хирургическое вмешательство, находящихся в критическом состоянии.
3. Провести анализ показателей стероидного обмена в периоперационном периоде у новорождённых с пороками развития и оценить их влияние на исход интенсивной терапии.
4. Оценить эффекты назначения экзогенных кортикостероидов на показатели стероидного обмена в периоперационном периоде и исход интенсивной терапии у новорожденных с пороками развития, находящихся в критическом состоянии.

5. Выявить факторы риска неблагоприятного течения периоперационного периода и летального исхода у новорожденных с пороками развития, находящихся в критическом состоянии.

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 неонатального 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-анамнестические, лабораторные и инструментальные методы научного познания, современные методы статистического анализа данных.

Объект исследования: 60 новорождённых, 34 из которых – дети с врождёнными пороками развития, нуждавшиеся в интенсивной терапии и экстренном хирургическом вмешательстве в первые трое суток жизни.

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 различных 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 периоперационном 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, репрезентативной 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 опубликованы 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.

ГЛАВА 1

**СТРЕСС КАК ПРИЧИНА ОСТРОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НОВОРОЖДЕННЫХ В КРИТИЧЕСКОМ
СОСТОЯНИИ**
(обзор литературы)

1.1. СТРЕСС НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Период новорожденности – уникальный этап жизни человека, во время которого происходят значительные анатомические и функциональные перестройки в организме, направленные на адаптацию к новым условиям существования. Самые значимые изменения происходят в дыхательной, сердечно-сосудистой и нейроэндокринной системах, которые призваны обеспечить компенсацию родового стресса [1, 10, 11, 16, 25].

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система у плода функционирует уже со второго триместра беременности [90]. До тридцати недель гестации уровень фетального кортизола достаточно низкий (5–10 мг/мл), постепенно увеличиваясь до 20 мг/мл к 36 неделе. Непосредственно перед родами его концентрация достигает 45 мг/мл, а пик (до 200 мг/мл) приходится на первые часы после рождения, что является адаптационным механизмом для перехода к внеутробной жизни [11, 28, 36, 37].

Фетальный стероидогенез изменяется в процессе развития и родов в т.ч. под влиянием ферментов плаценты, также подверженных регуляции со стороны глюокортикоидов, провоспалительных цитокинов и свободных радикалов кислорода, поэтому преждевременное созревание плаценты, начало родов, вес плаценты, внутриутробные инфекции также влияют на уровень стероидов в пуповинной крови [10, 28, 29]. Антенатальные кортикостероиды способствуют снижению уровня катехоламинов у недоношенных [10, 28, 29].

У недоношенных новорожденных морфофункциональная незрелость и критические состояния лежат в основе уменьшения продукции кортизола.

Даже здоровые недоношенные, родившиеся до 28 недель гестации не демонстрируют той же корреляции между дозой АКТГ и ответом на него, как дети, родившиеся на сроке гестации 28-32 недели [32, 33]. Вероятнее всего, что продукция кортизола у данной категории детей достаточна для поддержания физиологических функций в норме, однако явно недостаточна в условиях стресса [2, 7-9].

В то же время нельзя не отметить, что длительно сохраняющиеся высокие уровни кортизола повышают риск когнитивных и поведенческих проблем, гипертонии и развития метаболического синдрома уже в раннем детском возрасте [15, 16, 36, 37].

Впервые термин «стресс» в первой половине XX века ввёл американский психофизиолог Уолтер Кэннон, который использовал его для обозначения «нервно-психического» напряжения. В последующем стресс стал рассматриваться в более широком контексте, как пусковой механизм защитно-приспособительных и компенсаторных реакций организма в ответ на воздействие любых флогогенов, приводящих к расстройствам ауторегуляции гомеостаза [15].

Классическая концепция стресса была разработана Гансом Селье, опубликовавшим в 1936 г. первую работу по адаптационному синдрому и сформулировавшим определение стресса, под которым он подразумевал неспецифическую реакцию организма на любое предъявленное к нему требование, сопровождающееся напряжением функциональных систем для поддержания гомеостаза [1, 2, 30, 31, 91, 109].

Ключевую роль в предотвращении родового дистресса играет эндокринная система, особенно у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела, нуждающихся в мероприятиях интенсивной терапии, поскольку именно срыв механизмов эндокринной адаптации у них лежит в

основе патогенеза острой надпочечниковой недостаточности [1, 2, 10, 36, 37, 109].

Все виды стрессорного воздействия ведут к мобилизации защитных реакций организма посредством модуляции нейроиммunoэндокринной системы, в первую очередь гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и вегетативной нервной систем (ВНС).

Активация симпатического отдела ВНС приводит к увеличению синтеза рилизинг-факторов в гипоталамусе, стимулируя секрецию АКТГ, тиреотропного и соматотропного гормонов. Достигая коры надпочечников, АКТГ стимулирует секрецию глюкокортикоидов, в первую очередь, кортизола. Увеличение энергоресурса происходит за счет массивного выброса катехоламинов, синтезируемых мозговым веществом надпочечников, которые инициируют гликогенолиз, глюконеогенез и липолиз, что приводит к мобилизации жировой ткани с образованием свободных жирных кислот и глюкозы.

Значительный выброс соматотропного гормона в системный кровоток в физиологических условиях приводит к активации анаболических процессов, повышению концентрации тироксина и трийодтиронина в крови, усиливающих основной обмен веществ, однако, при критическом состоянии отмечается обратный эффект, при этом все метаболические реакции представлены катаболизмом. При чрезмерном или продолжительном воздействии флогогенов отмечается избыточное поступление в кровь гормонов стресса, что может стать причиной истощения их запасов, дисфункции надпочечников и других патологических эффектов [2, 25]. В частности, гиперсекреция норадреналина сопровождается увеличением концентрации внутриклеточного кальция, что лежит в основе цитолиза. Высокий уровень катехоламинов и кортикоидов в крови может стать причиной выраженной вазоконстрикции, ухудшения реологии крови и расстройств микроциркуляции с последующим развитием органных повреждений [7, 11, 25].

Активация гормонами стресса окислительных ферментов при прогрессировании тканевой гипоксии и вазоконстрикции приводит к увеличению продукции активных форм кислорода, вызывающих патологические изменения структуры и функции белков. Супероксиды приводят к активизации процессов перекисного окисления липидов, образованию свободных радикалов с последующим разрушением клеточных лизосом и освобождением липазы и фосфолипазы.

Накопление альдегидов, кетонов и спиртов лежит в основе карбонильного стресса. Токсические эффекты этих веществ и активизация ферментов приводят к деполимеризации мембран и цитолизу. Активные формы кислорода в условиях дефицита антиоксидантов взаимодействуя с оксидом азота, являются причиной развития нитрозактивного стресса. Образующиеся при этом активные формы азота способны угнетать функции белков, ионных каналов, индуцируют апоптоз клеток иммунной системы, нейронов, островков Лангерганса поджелудочной железы и других систем и органов [25, 82, 107]. Установлена связь между увеличением секреции вазопрессина и активацией тромбопоэза, увеличением тромбогенеза, гиперкоагуляции, что может стать причиной тромботических осложнений [19].

Стрессоры можно квалифицировать как физиологические и психоэмоциональные, при этом известно, что повреждающий эффект связан не только с силой или длительностью воздействия, но и с ответной реакцией организма на него [2, 25].

У новорожденных с экстремально низкой массой тела даже плач приводит к истощению ресурсов, поэтому такие дети, зачастую слабо реагирующие на боль и другие раздражители, должны быть в зоне повышенного внимания. Помимо фактора зрелости и ресурсов организма, важно и то, что само по себе общее состояние также модулирует болевую реакцию: дети, полностью проснувшиеся перед уколом пятки, показали более устойчивые поведенческие и физиологические реакции, по

сравнению с «дремлющими» (причем как рожденные в срок, так и недоношенные [45, 95].

Установлено, что малоболезненные процедуры (взвешивание, мытье, смена памперсов и пелёнок – не более 10 минут) ведут к повышению концентрации норадреналина на 60%, однако увеличение уровня адреналина было не столь значимым [17, 36, 37].

Оценка гормонального статуса в раннем неонатальном периоде представляет сложную задачу, поскольку уровень гормонов подвержен значительным колебаниям и зависит от срока гестации, постнатального возраста новорожденного, способа родоразрешения и особенностей анестезии во время родов, массы тела при рождении и многих других факторов [16]. Кортизол является главным гормоном стресса, концентрация которого зависит от срока гестации [13, 14, 26].

Концентрация кортизола в сыворотке крови может варьировать в широких пределах и определяется множеством факторов: степенью зрелости новорожденного, физиологическим уменьшением уровня кортизола в раннем неонатальном периоде, дородового введения кортикоидов, оценки по шкале Апгар, наличии респираторного дистресса, гипогликемии, инфекции, необходимости в проведения искусственной вентиляции легких и т.д. [2, 3, 8, 12, 17].

Имеются данные, свидетельствующие о том, что при поступлении в ОРИТ у всех новорождённых с пороками развития отмечалось значительное увеличение концентрации кортизола, которая превышала показатели референсных значений на 50% [1].

В 2005 г. Bourchier D. сообщил об обнаруженной им обратной корреляционной зависимости между концентрацией альдостерона у 46 недоношенных рожденных до 30 недели гестации и тяжестью состояния ребенка по шкале CRIB как на первый ($R = -0.44$, $p = 0,002$) так и на седьмой день жизни – $R = -0,38$; $p = 0,008$ [55].

Следует заметить, что низкий уровень ДЭА в раннем возрасте при высоких концентрациях альбумина в крови ассоциируется с сахарным диабетом и патологией сердечно-сосудистой системы во взрослом периоде жизни [10, 11, 28, 29, 47].

Нельзя не отметить и то, что послеродовый период характеризуется одним из пиков увеличения концентрации тестостерона на протяжении всей жизни [10, 11, 36, 37, 100].

Изучение половых стероидов у доношенных новорожденных с гипоксическими поражениями мозга выявило повышение их уровня относительно здоровых детей, при этом статистически значимые половые различия уровня эстрадиола были выявлены только на третий день жизни, в то время как уровень тестостерона был достоверно выше у мальчиков уже при рождении (как минимум, в 1,5 – 1,8 раза), что было расценено как адаптивная реакция, о чём свидетельствует снижение его уровня у мальчиков к третьему дню заболевания [10, 11, 36, 37, 100].

Таким образом, новорожденные по сравнению с более старшими детьми, проявляют более высокие гормональные, метаболические, сердечно-сосудистые реакции на хирургические операции и могут потребовать относительно более высоких доз анестетиков и анальгетиков для адекватного контроля боли [12, 28, 29, 36, 37, 57, 60, 123].

Имеющиеся отличия гормонального и метаболического ответа на хирургическое вмешательство у доношенных и недоношенных детей, более низкий уровень клиренса анестетиков в плазме крови требуют применения пациент-ориентированных алгоритмов анестезиологического обеспечения, основанных на принципах доказательной медицины [17, 18, 35, 57, 60, 75].

1.2. НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Дисфункция надпочечников – частое осложнение критических состояний, среди которых первое место занимает септический шок, при этом

наличие надпочечниковой недостаточности ассоциировано с неблагоприятным исходом [44, 67].

У детей старшего возраста надпочечниковая недостаточность диагностируется, если стимулированный АКТГ уровень кортизола составляет менее 500 нмоль/л, однако для новорожденных с экстремально низкой массой тела Korte C. et al. как скрининговый порог рекомендуют уровни кортизола 414 нмоль/л и даже 138 нмоль/л – при сроке гестации менее 29 недель [47].

Спровоцировать острый адреналовый криз могут стрессовые ситуации, включающие фебрильную лихорадку ($> 38^0\text{C}$), интеркуррентные заболевания с рвотой, длительную диарею, инфекционные заболевания, требующие назначения антибиотиков, анестезия и хирургические вмешательства, при этом наиболее частой причиной, как относительной, так и абсолютной недостаточности надпочечников являются сепсис и септический шок [45, 58].

При оценке частоты встречаемости дисфункции надпочечников у тридцати новорожденных с начальными проявлениями септического шока абсолютная надпочечниковая недостаточность (исходный уровень кортизола в сыворотке крови <15 мкг/дл, повышение уровня кортизола в сыворотке крови менее чем 9 мкг/дл после инъекции АКТГ) была диагностирована у шести детей, а относительная надпочечниковая недостаточность (исходный уровень кортизола ≥ 15 мкг/дл, повышение уровня более чем на 9 мкг/дл) – у двух новорожденных. Таким образом, частота дисфункции надпочечников составила 27%, при этом на стадии декомпенсированного септического шока она достигала 95 процентов. У семнадцати (57%) новорожденных с септическим шоком концентрация кортизола в крови была менее 15 мкг/дл с адекватным повышением (более чем на 9 мкг/дл) после стимуляции АКТГ, что указывало на дисфункцию надпочечников, хотя реакция на АКТТ-тест была адекватной [24].

Ключевым звеном патогенеза острой надпочечниковой недостаточности при сепсисе являются расстройства на уровне гипоталамо-

гипофизарной надпочечниковой оси. Установлено, что пациенты, имеющие высокий уровень С-реактивного белка и положительные результаты бактериологического исследования крови более склонны к дисфункции надпочечников [44].

Одной из возможных причин надпочечниковой недостаточности, особенно у недоношенных новорожденных, может быть кровоизлияние в надпочечники на фоне перенесённой асфиксии в родах, родовой травмы, сепсиса или любой коагулопатии.

Частота кровоизлияний в надпочечники по данным аутопсий составляет 1,7 : 1000. Кроме этого, оно выявляется у 3% детей, которым было выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости [17].

Младенцы с минимальным кровоизлиянием могут не иметь симптомов заболевания и диагноз ставится случайно при выявлении кальцификации надпочечников, в то время как при крупных кровоизлияниях отмечаются клинико-лабораторные признаки острой надпочечниковой недостаточности.

В большинстве случаев кровоизлияния в надпочечники могут проявиться в виде анемии, иктеричности кожи, гипогликемии и других неспецифичных симптомов, включая признаки системной гипоперфузии.

Инфекции, ассоциированные с кровоизлиянием в надпочечники, включают вирус герпеса, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides* spp., вирус простого герпеса типа 6 и эховирус типов 11 и 6 [17].

Самым грозным осложнением недостаточности надпочечников является адреналовый криз, проявляющийся в виде гипонатриемии и гипогликемии и требующий незамедлительного назначения экзогенных кортикостероидов с заместительной целью.

Важнейшими критериями диагностики надпочечниковой недостаточности служат клинические проявления, изменения уровней гормонов стресса и электролитов в крови [13, 14, 17, 21, 34, 68]. Симптомами, свидетельствующими о высокой вероятности дисфункции надпочечников, являются гипогликемия, гипонатриемия, гиперкалиемия, обезвоживание,

метаболический ацидоз, гиперпигментация и рефрактерная артериальная гипотензия [10, 11, 36, 37, 80]. У пациента с нормальной функцией почек соотношение Na/K в сыворотке крови ниже 20 убедительно свидетельствует о надпочечниковой недостаточности [32, 79, 92].

1.3. ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Пациенты с надпочечниковой недостаточностью подвержены риску развития надпочечникового криза и смерти, если они не получают дополнительного лечения кортикоидами во время болезни или операции [32, 67, 72].

Препаратором выбора для лечения острой дисфункции надпочечников у новорождённых является гидрокортизон, поскольку он имеет минимальный период полувыведения по сравнению с другими кортикоидами, что способствует его управляемости и уменьшению вероятности развития побочных эффектов в отличие от кортикоидов длительного действия. В частности, преднизолон и дексаметазон оказывают более выраженное негативное влияние на развитие опорно-двигательного аппарата (в 50 и 80 раз больше) по сравнению с гидрокортизоном [87].

Надпочечниковый криз у детей купируется путём незамедлительного введения гидрокортизона (внутривенно или внутримышечно) в дозе 25 мг у детей до 1 года, 50 мг – в возрасте 1-5 лет и 100 мг – у детей шести лет и старше [72].

Одним из обязательных условий успешного лечения адреналового криза является достаточная дотация натрия и углеводов в виде растворов натрия хлорида и глюкозы [10, 11, 36, 37].

Скорость коррекции гипонатриемии не должна превышать 0,5-1 ммоль/л/час, поскольку в противном случае высок риск развития центрального понтического миелинолиза.

Стартовая доза гидрокортизона у новорожденных при адреналовом кризе составляет $50-100 \text{ мг}/\text{м}^2$ с последующим введением в суточной дозе $50-100 \text{ мг}/\text{м}^2$, разделённой на три-четыре введения, пока состояние ребенка не стабилизируется.

Средняя терапевтическая доза гидрокортизона для лечения артериальной гипотензии или надпочечниковой недостаточности у младенцев составляет до $3 \text{ мг}/\text{кг}/\text{сутки}$ или от 30 до $50 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сутки}$, которая делится на $3-4$ введения.

Для устранения минералокортикоидной недостаточности используют флудрокортизон в дозе $0,1 \text{ мг}$ ($0,5-1$ таблетка 2 раза в день). В неонатальном периоде и у пациентов с резистентностью к альдостерону может потребоваться более высокая доза [32, 62, 92].

При остром адреналовом кризе у детей старше одного месяца рекомендуется внутривенное болюсное введение гидрокортизона в дозе $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ с последующей инфузией в суточной дозе $100-200 \text{ мг}/\text{м}^2$ в течение одного-двух дней [13, 14]. Заместительная терапия кортизоном должна быть назначена при любом подозрении на синдром Уотерхауса-Фридериксена [34].

При заместительной терапии кортикоидами обычно требуется гораздо более низкая суточная доза гидрокортизона ($\approx 8-10 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сутки}$), если у ребёнка отсутствует врождённая гиперплазия коры надпочечников, при которой могут потребоваться более высокие дозы.

Продолжительность заместительной терапии кортикоидами при острой надпочечниковой недостаточности очень сильно варьирует и зависит от конкретной клинической ситуации, однако короткие курсы (до пяти дней) являются предпочтительными, поскольку они позволяют устраниить выраженные расстройства гемодинамики и избежать развития ятрогенных осложнений [87].

1.4. ПРИМЕНЕНИЕ СТЕРОИДОВ ПРИ СЕПСИСЕ И ИНФЕКЦИЯХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

В ряде исследований, оценивающих эффекты кортикостероидов при инфекциях и септическом шоке у детей, установлено, что их назначение не оказывает значимого влияния на длительность медикаментозной гемодинамической поддержки, продолжительность искусственной вентиляции легких и лечения в стационаре [39, 40]. Частота побочных эффектов была сопоставимой в группе гидрокортизона и плацебо.

По мнению ряда авторов, при катехоламин-резистентном шоке гидрокортизон целесообразно назначать сразу же после забора образца крови для оценки уровня базального кортизола не дожидаясь результата. Доза гидрокортизона при надпочечниковом кризе составляет $50-100 \text{ мг}/\text{м}^2$ [70, 72, 83].

При рефрактерном септическом шоке, который не регрессирует на фоне волемической нагрузки и введения вазопрессоров, внутривенное введение гидрокортизона следует начинать в дозе $50-100 \text{ мг}/\text{м}^2$ или, при его отсутствии, любого кортикостероида в эквивалентной дозе [83].

Средняя поддерживающая доза гидрокортизона составляет $6 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сутки}$ ($15 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сутки}$ у новорожденного), которую следует корректировать, исходя из клинической ситуации – мониторинг скорости роста, массы тела и артериального давления [92].

В метаанализе, куда вошли рандомизированные контролируемые исследования эффектов кортикостероидов по сравнению с плацебо или традиционным лечением (антибактериальная терапия, волемическая и вазопрессорная поддержка) у детей и взрослых с сепсисом, установлено, что применение стероидов уменьшает госпитальную и 28-дневную смертность, сокращает продолжительность лечения в ОРИТ и приводит к значительному сокращению длительности стационарного лечения. Риск развития осложнений при приеме кортикостероидов незначительный или вообще

отсутствует, однако имеется вероятность развития мышечной слабости, гипернатриемии и гипергликемии [66].

В отечественных клинических рекомендациях по интенсивной терапии шока у новорождённых указано, что при отсутствии эффекта от применения вазоактивных препаратов оправдано назначение гидрокортизона в дозе 1-2 мг/кг каждые 6 часов (при необходимости доза может быть увеличена до 2-2,5 мг/кг каждые 4 часа). Также возможно использование дексаметазона в дозе 0,5 мг/кг, который вводится повторно каждые 2-6 часов [13, 14].

Рандомизированные исследования у детей продемонстрировали, что применение дексаметазона до введения или вместе с первым назначением антибактериальных препаратов в суточной дозе 0,6 мг/кг ежедневно в течение четырёх дней снижает частоту потери слуха и тяжелых неврологических осложнений у детей с бактериальным менингитом [49].

Эффективность стероидов у детей с бактериальным менингитом зависит от возбудителя инфекции: при выделении *H. influenzae* и *S. pneumoniae* дексаметазон уменьшает вероятность тяжёлой потери слуха и снижает уровень маркеров воспаления в ликворе, в то время как при менингококковом менингите, вызванном *N. meningitidis* он снижает количество летальных исходов, но не уменьшает риска развития глухоты и не оказывает положительного влияния на уровень воспалительных маркеров в ликворе. Несмотря на имеющиеся противоречия в опубликованных данных, американское общество инфекционных заболеваний рекомендует эмпирическое назначение дексаметазона в дозе 0,15 мг/кг внутривенно каждые шесть часов в течение двух дней при менингите, вызванном *H. influenzae* и *S. pneumoniae* у младенцев в возрасте шести недель и старше [49].

1.5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТЕРОИДОВ В ДЕТСКОЙ И НЕОНАТАЛЬНОЙ КАРДИОХИРУРГИИ

На протяжении многих десятилетий кортикостероиды использовались для предотвращения синдрома системного воспалительного ответа, который достаточно часто развивается при кардиохирургических вмешательствах с использованием искусственного кровообращения, однако целесообразность и эффективность их применения, по-прежнему, не доказана [43, 64, 89, 107].

Было высказано предположение, что, высокие дозы кортикостероидов, в частности метилпреднизолона, угнетают гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. В одном из исследований было продемонстрировано, что надпочечниковая недостаточность чаще возникала у пациентов, которые получали высокие дозы метилпреднизолона. В то же время, среди 119 детей старше 3 месяцев, которые перенесли кардиохирургическое вмешательство с искусственным кровообращением и получили 30 мг/кг метилпреднизолона до подключения аппарата искусственного кровообращения, не было ни одного случая выраженной потребности в инотропных препаратах и значительной гиперлактатемии. Таким образом, введение метилпреднизолона детям с ВПС перед операцией с использованием искусственного кровообращения никак не влияет на развитие надпочечниковой недостаточности [43].

Авторами одной из работ было обследовано 40 новорожденных, прооперированных на открытом сердце, которые были разделены на две группы. Пациентам первой группы (группа стресс-дозы кортикостероидов) во время операции было введено 2 мг/кг метилпреднизолона и через 6 ч после хирургического вмешательства начата постоянная инфузия гидрокортизона (0,2 мг/кг/ч) с постепенным снижением дозы в течение 5 дней. Вторая группа получала плацебо. Уровень IL-6 в первой группе был значительно ниже в послеоперационном периоде, чем в группе плацебо. Также среди пациентов, получающих стресс-дозы кортикостероидов, имела место более низкая потребность в инотропах, в более короткие сроки проводили ушивание раны

грудины и реже отмечалась дельта-деформация желудочков. Был сделан вывод, что терапия стресс-дозами кортикостероидов подавляла гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось не в большей степени, чем плацебо, при этом имели место достаточно выраженные позитивные клинические эффекты [112].

Для определения оптимальной дозы метилпреднизолона были разработаны две экспериментальные популяционные фармакокинетические модели, эффективность которых оценивалась на основании анализа концентрации интерлейкинов (IL-6 и IL-10) в плазме крови при введении препарата в дозе 10 и 30 мг/кг. В группу контроля вошли дети, которым метилпреднизолон не вводили. Использовали две схемы введения метилпреднизолона: 1) только на этапе подключения аппарата искусственного кровообращения; 2) за восемь часов до начала искусственного кровообращения и на этапе его инициации. Установлено, что однократное введение метилпреднизолона в дозе 10 мг/кг ингибирует синтез IL-6 и стимулирует образование IL-10 по сравнению с плацебо. Эффективность дозы 30 мг/кг или двукратного введения метилпреднизолона не установлена [101].

В то же время, было установлено, что введение метилпреднизолона в дозе 30 мг/кг во время операции (перед разрезом кожи) у новорождённых с ВПС способствует уменьшению частоты неблагоприятных исходов. Критические инциденты (смерть, необходимость применения экстракорпоральной мембранный оксигенации, остановка сердца, повреждение почек, печени или гиперлактатемия) у детей, где применяли метилпреднизолон, были зарегистрированы лишь в 33% случаев, тогда как в группе плацебо они имели место у 42% пациентов. Продемонстрировано, что применение метилпреднизолона способствовало уменьшению потребности в вазоактивных препаратах, частоты развития синдрома малого сердечного выброса и вероятности смерти пациента через тридцать дней после выписки из стационара [64].

Относительно недавно было проведено исследование, куда вошли младенцы с ВПС с гемодинамикой единственного желудочка и двунаправленным шунтом Гленна, у которых вероятность свободнорадикального стресса после кардиохирургических операций наиболее высока. Авторы предположили, что введение высоких доз метилпреднизолона (30 мг/кг) будет способствовать как ингибиции воспаления, так и окислительного стресса. К сожалению, полностью их гипотеза не подтвердилась, поскольку лишь у небольшого числа пациентов стероиды приводили к уменьшению воспаления, в то время как степень выраженности оксидативного стресса оставалась без изменений [108].

В то же время опубликован метаанализ, результаты которого свидетельствуют о том, что periоперационное введение кортикостероидов способствовало уменьшению частоты развития дисфункции миокарда, синдрома малого сердечного выброса, острого повреждения почек и смертности после кардиохирургических вмешательств, улучшало функцию сердца и приводило к уменьшению продолжительности лечения в ОРИТ [96].

Аналогичные результаты были получены и отечественными исследователями, которые установили, что введение глюкокортикоидов в физиологических дозах обладает протекторным эффектом, регулируя уровень адренокортикотропного гормона, эндогенного кортизола и инсулина в крови, ингибируя процессы перекисного окисления липидов и подавляя гиперкоагуляцию. Кроме этого, кортикостероиды улучшают неврологический статус и функцию сердечно-сосудистой системы за счёт влияния на концентрацию тормозных нейромедиаторов: γ -аминомасляной кислоты, дофамина, серотонина, глицина и эндогенных опиоидных пептидов [7].

1.6. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОРТИКОСТЕРОИДОВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЁГКИХ У ДЕТЕЙ

На сегодня не существует убедительных доказательств относительно оптимальной дозы и времени начала профилактики бронхолегочной

дисплазии у новорождённых, нуждающихся в респираторной поддержке, хотя имеются данные, свидетельствующие о том, что более высокие дозы кортикоэстериоидов позволяют снизить смертность и частоту нарушений развития нервной системы у недоношенных новорожденных [113].

При оценке клинических исходов у детей с синдромом аспирации мекония, которым проводили ингаляции с будесонидом или вводили метилпреднизолон внутривенно, установлено, что данные препараты сокращали продолжительность респираторного дистресса, уменьшали потребность в кислороде и сроки госпитализации, однако, они не оказывали никакого влияния на показатели смертности у данной категории пациентов [88, 94, 98]. Аналогичное мнение высказано и другими авторами, которые полагают, что очевидных доказательств влияния стероидов на уровень смертности у младенцев с синдромом аспирации мекония в настоящее время нет [124].

В мета-анализе 56 рандомизированных контролируемых исследований, посвящённых оценке эффективности применения кортикоэстериоидов при микоплазменной пневмонии у детей, рефрактерной к лечению макролидами, установлено, что назначение глюкокортикоидов может значительно снизить уровень С-реактивного белка в крови, сократить продолжительность лихорадки и лечения в стационаре [71].

В клинической практике для отлучения пациента с бронхолёгочной дисплазией от инвазивной ИВЛ широко используют схему назначения дексаметазона.

1.7. ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ СТРЕССОВЫХ СОСТОЯНИЯХ

На фоне стресса вероятность развития адреналовых кризов у пациентов с имеющейся надпочечниковой недостаточностью, особенно у детей младше года, значительно возрастает, что требует увеличения дозы экзогенных кортикоэстериоидов [32]. Вероятность развития кризов острой

надпочечниковой недостаточности наиболее высока в хирургии врожденных пороков сердца, при недоношенности и наличии генетических аномалий [65, 89].

Нормальная реакция на операцию, травму или критическое заболевание заключается в повышение уровня АКТГ и кортизола в плазме [9, 28-32]. Установлено, что скорость секреции кортизола пропорциональна степени выраженности стресса и после хирургических вмешательств у взрослых колеблется в диапазоне от 60 до 167 мг/день [28-32].

Чаще всего экзогенные стероиды детям назначают при обширных хирургических вмешательствах, длительном эпизоде искусственного кровообращения, глубокой гипотермии с остановкой кровообращения, при коррекции синдрома гипоплазии левых отделов сердца по Норвуду или повторных кардиохирургических вмешательствах [48, 99, 107, 108, 112].

Основываясь на исследованиях у взрослых, рекомендуемая суточная доза гидрокортизона при стрессовых реакциях у младенцев составляет 30 – 100 мг/м², разделенная на три-четыре введения.

У пациентов с высокой вероятностью развития надпочечникового криза на фоне стресса, гидрокортизон должен быть назначен при появлении первых симптомов заболевания, отмена препарата возможна лишь спустя сутки после устранения симптомов заболевания [13, 14, 17, 28, 29]. При отсутствии возможности энтерального приёма гидрокортизона, он может быть назначен внутримышечно или внутривенно.

Новорожденным и младенцам, нуждающимся в хирургическом вмешательстве, гидрокортизон вводится внутривенно в дозе от 30 до 100 мг/м² непосредственно перед индукцией анестезии. В качестве альтернативы он может быть назначен путём постоянной инфузии в суточной дозе от 30 до 100 мг/м² гидрокортизона во время операции. В послеоперационном периоде гидрокортизон назначается в дозе от 30 до 100 мг/м²/сутки в 3-4 введения в течение 24 – 48 часов. При отсутствии выраженных расстройств баланса

натрия минералокортикоиды в послеоперационном периоде не назначаются [13, 14, 17, 28, 29, 87].

1.8. ПРИМЕНЕНИЕ КОРТИОСТЕРОИДОВ В ПОСТРЕАНИМАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

В настоящее время опубликовано единственное двуцентровое рандомизированное исследование у взрослых, оценивающем эффективность применения кортикостероидов при остановке сердца. С целью коррекции гемодинамических нарушений в постреанимационном периоде гидрокортизон назначали ежедневно в дозе 240 мг в течение 7 дней с последующим постепенным снижением дозы. В качестве критериев эффективности терапии оценивали уровень артериального давления и сатурацию кислородом центральной венозной крови в течение семидесяти двух часов после поступления в ОРИТ. Установлено, что применение кортикостероидов как адъювантной терапии не оказывает положительного влияния на степень выраженности недостаточности кровообращения, системного воспаления и выживаемость при остановке сердца в стационаре [99]. В педиатрической практике аналогичные исследования отсутствуют.

Таким образом, современные данные о целесообразности, эффективности и безопасности применения кортикостероидов при критических состояниях неонатального периода очень противоречивы и требуют проведения дальнейших экспериментальных и клинических исследований. Абсолютным показанием для назначения кортикостероидов у новорождённых является наличие острой надпочечниковой недостаточности, врождённой гиперплазии коры надпочечников и катехоламин-резистентного септического шока. Вопрос о необходимости их применения в неонатальной кардиохирургии и при различных заболеваниях лёгких (синдром аспирации мекония, бронхолёгочная дисплазия) остаётся открытым, хотя имеется достаточно данных, свидетельствующих об их положительном терапевтическом эффекте, однако рандомизированные мультицентровые

исследования отсутствуют, что ограничивает использование кортикостероидов в клинической практике.

На основании представленного обзора литературы можно сделать следующие выводы:

1. В настоящее время в Российской Федерации отсутствуют однозначные согласованные референсные значения концентрации гормонов надпочечников у здоровых доношенных новорожденных при использовании метода tandemной масс-спектрометрии
2. Имеются лишь единичные работы, посвящённые оценке клинико-лабораторного статуса у детей с врожденными пороками развития, нуждающихся в хирургическом вмешательстве.
3. Отсутствуют современные исследования, посвящённые анализу стероидного профиля у новорождённых с ВПР в зависимости от применения экзогенных кортикостероидов.
4. Отсутствуют работы, оценивающие показатели стероидного обмена в периоперационном периоде у новорождённых с пороками развития и их влияние на течение патологического процесса и исход.
5. В доступной литературе нет ни одного исследования, демонстрирующего факторы риска неблагоприятного течения периоперационного периода и летального исхода у новорожденных с ВПР на основании оценки показателей стероидного профиля.
6. Отсутствует современный высокочувствительный и специфичный алгоритм оценки риска летального исхода у новорожденных детей с пороками развития на основании показателей стероидного обмена.

ГЛАВА 2

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

Дизайн исследования – многоцентровое, обсервационное, динамическое ретроспективное сравнительное исследование, одобренное локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол №5/4 от 12 мая 2016 г.).

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

В первую (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.

Стимуляцию родовой деятельности осуществляли с помощью баллона-расширителя (15%), местного применения динопростона (20%) и амниоцентеза (7,5%).

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.

Общая характеристика пациентов, включённых в исследование, представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика новорождённых с врождёнными пороками развития

Параметр	Ме (LQ – HQ)
Возраст матери	30,17 (28 – 32)
Номер беременности	2,5 (1 – 3)
Срок гестации	39,23 (38 – 40)
Длительность родов, ч	8,08 (6,2 – 9,1)
Безводный промежуток, ч	7,53 (4,2 – 9,1)
Вес ребенка, г	3317,3 (4400 – 2220)
Оценка по Апгар на первой минуте, баллы	7,50 (6 – 8)
Оценка по Апгар на пятой минуте, баллы	8,0 (7 – 9)
Возраст на момент поступления в ОРИТ, дни	1,5 (1 – 2)
Возраст на момент операции, дни	2,5 (1 – 4)
Оценка по шкале NEOMOD, баллы	5,2 (12 – 1)
Длительность лечения в ОРИТ, сутки	5,0 (4,0 – 7,0)
Выздоровление	29 (85,3%)
Летальный исход	5 (14,7%)

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%). – рисунок 1.

В 4,3% (1 беременность) имело место экстракорпоральное оплодотворение, в 34% (8 матерей) в анамнезе было оперативное родоразрешение. Кроме этого, в 17% (4 родов) случаев отмечались длительные роды, обусловленные вторичной слабостью родовой

деятельности. Состояние детей при рождении было средней степени тяжести, оценка по шкале Апгар на первой минуте составила 7,5 (6-8), а на пятой – 8,0 (7-9) баллов.

Средний возраст детей на момент выполнения хирургического вмешательства составил 2,5 (1-4) суток. В 54% случаев операции были выполнены в течение первых суток, в 90% – не позднее двух суток жизни.



Рисунок 1 – Характеристика врождённых пороков развития у детей, включённых в исследование.

В зависимости от тяжести состояния в периоперационном периоде дети с ВПР были разделены на две подгруппы. В 1-ю группу вошли пациенты в крайне тяжёлом состоянии, с высоким риском летального исхода (ВРЛИ), а во вторую – дети в относительно стабильном состоянии, у которых вероятность летального исхода была невысока (НРЛИ). Риск летального исхода оценивали на основании шести критериев: а) потребность в ИВЛ до операции; б) индекс оксигенации до операции; в) выраженность метаболического ацидоза; г) оценка состояния по системе ASA; д) кислородная зависимость; е)

показатели среднего артериального давления, уровня лактат в крови. Характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Таблица 2 – Оценка вероятности летального исхода

Параметр	1-я группа (n=15)	2-я группа (n =19)	p
Потребность в ИВЛ до операции, абс. / %	15 /100	5/ 26,3	0,001
Длительность ИВЛ до операции, часы	16 (6 – 22)	0 (0 – 3)	0,001
Общая длительность ИВЛ до операции, часы	184 (72 – 240)	44 (24 – 77)	0,001
Индекс оксигенации до операции	211 (83 – 95)	320 (313 – 433)	0,002
Дефицит оснований до операции	-4,2 (-2,6 – - 7,4)	-2,9 (-1,4 – -3,9)	0,017
Кислородная зависимость до операции, %	0,4 (0,35 – 1,0)	0,3 (0,21 – 0,3)	0,028
Среднее артериальное давление, мм рт.ст.	50 (44 – 59)	54 (48 – 57)	>0
Оценка по шкале ASA	2,66 (2 – 3)	1,26 (1 – 2)	0,001
Концентрация лактата, ммоль/л	3,2 (2,5 – 4,2)	1,8 (1,4 – 2,2)	0,008
Оценка по шкале NEOMOD, баллы	9,0 (8,0 – 10,0)	2,0 (2,0 – 3,0)	0
Летальность, абс. / %	0	5 (26,3%)	0,001
Количество детей, получавших гидрокортизон, абс. / %	11 / 73,3	15 / 78,9	0,001
Курсовая доза гидрокортизона гемисукцинат, мг/кг	2 (1 – 9)	2 (0 – 6)	>0,05

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 новорождённых, 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.

2.2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В предоперационном периоде всем детям проведено комплексное клинико-лабораторное обследование, включающее в себя клинический и биохимический анализ крови (общий белок, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, мочевина, креатинин, общий билирубин, С-реактивный белок, прокальцитонин), анализ коагулограммы, газового и кислотно-щелочного состояния крови. Кроме этого, выполняли кардио- и нейросонографию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек.

Все хирургические вмешательства осуществлены путём торако- или лапаротомии в условиях общей комбинированной анестезии на фоне инвазивной искусственной вентиляции лёгких наркозным аппаратом «Drager Primus» (Dräger, Германия) в режиме Pressure Support Ventilation. В качестве основного анестетика использовали севофлуран (0,5 МАК), анальгезию усиливали постоянной инфузией фентамила в дозе 5 мкг/кг/час. Миоплегию достигали болюсным введением рокурония бромида (0,2 мг/кг).

Объём интраоперационного мониторинга включал в себя оценку сатурации гемоглобина кислородом в пульсирующем кровотоке, частоты сердечных сокращений, электрокардиографии, артериального давления и капнографии.

После операции проводили клинико-лабораторное и инструментальное обследование в динамике, лечебные мероприятия включали в себя полное парентеральное питание, анальгезию, седацию, гемодинамическую и респираторную поддержку, антибактериальную и симптоматическую терапию. С целью коррекции гемодинамических нарушений 26 (76,5%) детей получали гидрокортизона гемисукцинат, курсовая доза которого составила 2 мг/кг.

С целью оценки гормонального статуса оценивали концентрацию 17-гидроксипрегненолона, альдостерона, ДГЭА, кортизола, кортизона,

кортикостерона, прогестерона, тестостерона, эстрадиола и 17-гидроксипрогестерона.

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

Забор проб крови проводили из периферической вены в объеме 2,0 мл шприцами фирмы «B Braun» в пробирки «BD Vacutainer SST II Advance 367955», содержащих активатор свертывания и гель. Не позднее чем через десять минут после забора крови проводили её центрифугирование на центрифуге «Liston» (C2204) со скоростью 3000^{-1} в течение 10 минут. Полученная надосадочная сыворотка отбиралась в пробирки BD Vacutainer SST II Advance 367955 в объеме 5 мл. После отбора материал подвергался быстрому замораживанию при температуре -45°C (рисунок 2).

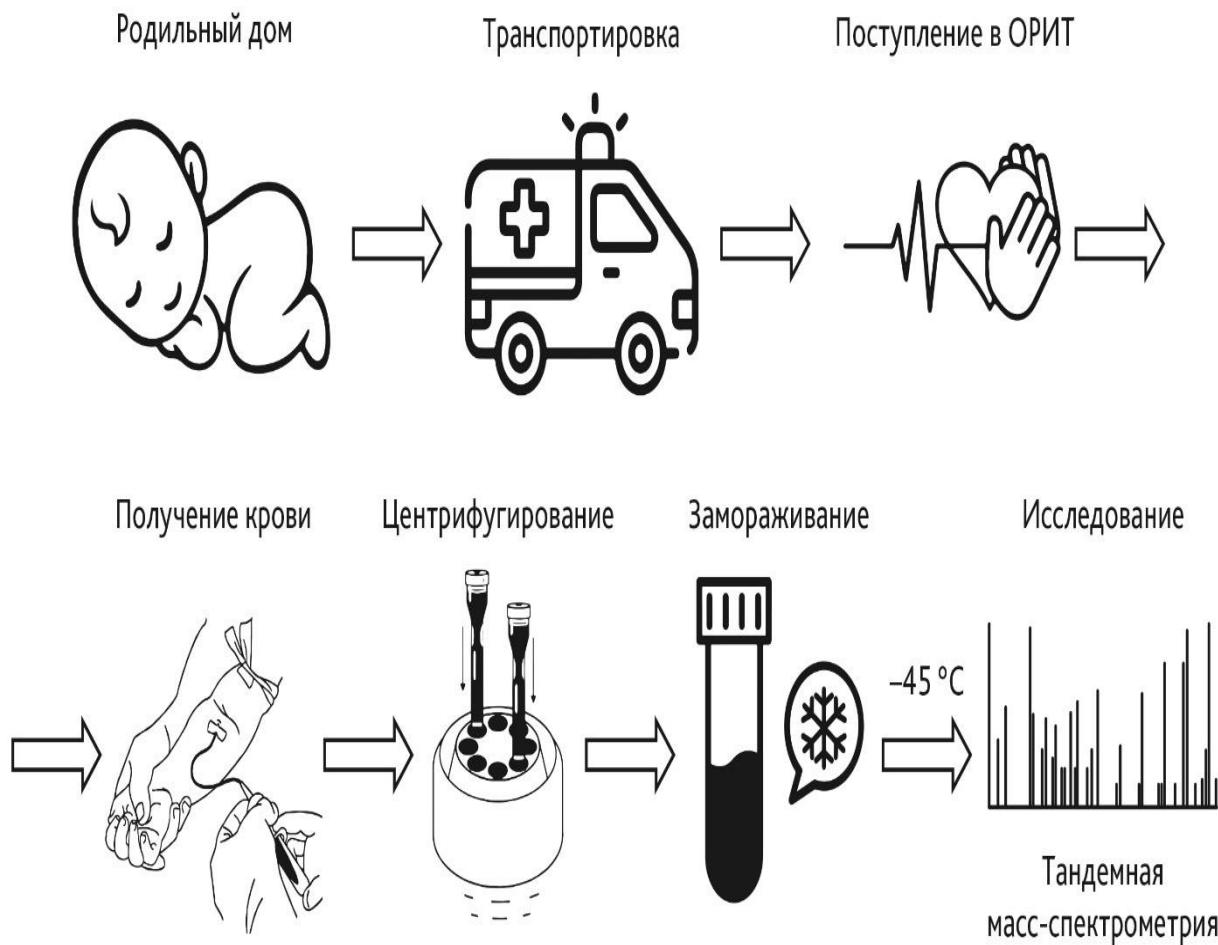


Рисунок 2 – Этапы исследования

Исследование выполняли на жидкостном хроматографе «Масс-спектрометр ЖХ/МС Ionsense DART» в лаборатории ООО «Клиника АрхиМед» (заведующий лабораторией – кандидат химических наук Нижник Александр Николаевич)

Специальные гистологические исследования последов не проводили, однако во всех случаях были выявлены признаки фетоплацентарной недостаточности и неспецифические воспалительные явления (от незначительных до умеренных).

2.3. СТРУКТУРА ФОРМАЛИЗОВАННОЙ КАРТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных в работе задач была разработана формализованная карта обследования пациентов, которая была трансформирована в электронную базу данных в среде программных средств пакета Microsoft Office (Excel 2003).

Формализованная карта состояла из трех блоков, в которых содержалось 90 характеристик, отражающих паспортные данные ребенка, анамнез, особенности течения заболевания, данные физикального и лабораторного обследования, длительность искусственной вентиляции, продолжительность лечения в ОРИТ, исход.

- Паспортные данные (номер медицинской карты стационарного больного, вес ребенка, срок гестации, пол, дата рождения, диагноз) – 6 характеристик;
- Данные физикального обследования в периоперационном периоде (название операции, оценка анестезиологического риска по шкале ASA, оценка по шкале NEOMOD, частота сердечных сокращений, артериальное давление, индекс оксигенации, темп диуреза, температура тела, сатурация гемоглобина кислородом в пульсирующем кровотоке, оценка по шкалам COMRORT, DAN, CHEOPS) – 20 характеристик;

- Лабораторные данные (газовый состав и показатели кислотно-основного состояния крови, показатели стероидного профиля – кортизол, кортизон, 17-гидроксипрогестерон, Витамин Д₃, 17-гидроксипрегненолон, кортикостерон, альдостерон, ДГЭА) – 25 характеристик;
- Мероприятия интенсивной терапии (объем инфузии, инотропно-вазопрессорный индекс, длительность инфузии и доза фентанила, FiO_2 , параметры инвазивной искусственной вентиляции лёгких, потребность в введении кортикостероидов, доза кортикостероидов) – 7 характеристик;
- Оценка степени выраженности стресса по шкалам COMRORT, DAN, CHEOPS.

2.4. СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистический анализ данных включал методы описательной статистики: для переменных бинарного и категориального типа рассчитывались абсолютные и относительные частоты, для числовых переменных – медианы, квартили, минимумы и максимумы интервала значений. Мощность выборки оценивали с помощью *t*-критерия для независимых выборок, который составил 0,95, что свидетельствует о её достаточном объёме [23].

Проверку на статистически значимое отклонение выборочного распределения числовых показателей от нормального закона проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка [6, 23].

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. В связи со значимым отклонением выборочных распределений переменных от нормального закона для расчета парного коэффициента корреляции использовался метод Спирмена.

Связь между переменными числового и бинарного типа проводилась с помощью расчета отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (95%ДИ).

Все математические модели для оценки вероятности того или иного исхода были разработаны с помощью метода множественной логистической регрессии. Каждый из коэффициентов регрессии описывает размер вклада соответствующего фактора. При положительном знаке коэффициента риск увеличивается и наоборот. Величина коэффициентов регрессии определяет влияние на совокупный риск.

За критический уровень значимости было принято значение $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. ПОКАЗАТЕЛИ СТЕРОИДНОГО ОБМЕНА У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

В таблице 3 представлены концентрации гормонов надпочечников и их предшественников, отражающих стероидный обмен у здоровых доношенных новорожденных.

Таблица 3 – Концентрация гормонов надпочечников у здоровых доношенных новорожденных в периферической венозной крови

Показатель, нмоль/л	Ме (LQ - HQ)	РИ значения по Kulle A.E.	P
Кортизол	383,7 (175,1 – 434,6)	121,03	0,002
Кортизон	233,2 (196,3 – 328,5)	146,7	0,012
17-гидроксирогестерон	5,1 (2,94 – 7,2)	0 – 16,6	
25-ОН-D3, нг/мл	5,0 (3,7 – 8,4)	20	0,001
17-гидроксипрегненолон	71,4 (48,5 – 91,5)	0,6	0,000
Альдостерон	< 0,29	<0,29	
17-гидроксипрегненолон	93,7 (20,95 – 156,4)	96	>0,05
17-гидроксипрегненолон	59,95 (42,2 – 82,6)	22,8	>0,05
17-гидроксипрегненолон	23,2 (4,6 – 36,9)	38,5	>0,05

Полученные в нашем исследовании уровни гормонов, мы сопоставили с референсными интервалами, предложенными Kulle A.E. (2013), которые

были получены с использованием ультраточного tandemного метода жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии, при этом были выявлены статистически значимые различия, что, вероятнее всего, связано с тем, что в исследование Kulle A.E. вошли дети разного возраста.

Таблица 4 – Концентрации стероидных гормонов у здоровых доношенных детей сразу после рождения в периферической и пуповинной венозной крови

Показатель, нмоль/л	Периферическая вена ребенка		Пуповинная кровь	P
	РИ (Me)	Me (LQ – HQ)		
25-OH-D ₃ , нг/мл	20	5,92 (1,4 – 12,9)	6,53 (1,9 – 11,5)	>0,05
Кортизол	121,03	303,29 (12,2 – 509,3)	374,9 (69,8 – 401,1)	>0,05
Кортизон	146,67	251,94 (87,3 – 371,9)	602 (69,8-401,1)	0,005
17-гидроксирогестерон	0 – 16,6	5,97 (0,91 – 11,93)	46,58 (13,9-100,97)	0,002
17-гидроксипрегненолон	0,6	0,4 (0,12 – 0,83)	21,06 (1,5-56,1)	0,002
Альдостерон	< 0,29	< 0,29	< 0,29	> 0,05
Дегидроэпиандростерон,	96	65,41 (8,4 – 102,1)	5,82 (3,5 – 8,6)	0,001
Прогестерон	22,82	86,9 (2,14 – 201,2)	914,35 (282,07 – 588,12)	0,002
Кортикостерон	38,50	70,56 (20,7 – 186,4)	8,47 (4,49 – 13,85)	0,001

В периферической крови у здоровых детей по уровню кортизола и кортизона полученные значения оказались на 10-30% выше референсных значений для взрослых, что свидетельствует об активном текущем процессе

адаптации и достаточной зрелости адаптационных механизмов. Уровень дегидроэпиандростерона был сопоставим с данными других исследователей и свидетельствовал о достаточно высоком уровне активности анаболических процессов в организме и хорошей стрессоустойчивости здоровых детей.

Показатели, характеризующие минералокортикоидную функцию, которую мы оценивали с использованием метода жидкостной tandemной масс-спектрометрии, были приняты в нашем исследовании как референсные при проведении дальнейшего анализа.

Более высокий уровень кортизола и особенно кортизона в пуповинной крови – ожидаемое явление, поскольку плацента синтезирует эти гормоны, но уровень метаболитов кортизола выше, чем уровень самого гормона (кортизон), что свидетельствует о перенесенном сильнейшем стрессе (роды) на стадии его завершения.

По данным литературы снижение уровня кортизола и кортизона должно происходить постепенно в течение недели после родов, однако, в нашем исследовании отмечена значительная разница показателей в пуповинной и периферической крови. Возможно, что при анализе получаемых данных нужно учитывать эту принципиальную разницу и сравнивать показатели только периферической крови в динамике.

Снижение кортизола в периферической крови по сравнению с плацентарной приводит не только к повышению АКТГ, но и к уменьшению его метаболизма (снижение уровня кортизона в 2,5 раза в периферической крови по сравнению с пуповинной). В плацентарной (пуповинной) крови оказался значительно выше уровень показателей предшественников кортизола – 17ОН прогестерона и 17-ОН прогненолона, поскольку они синтезируются плацентой и повышены в течение всего фетального периода. Но в периферической крови уровень этих показателей соответствовал значениям, традиционно принимаемым за референсные (по Kulle A.E). Все это свидетельствует о снижении потребности в синтезе кортизола и достаточности его уровня в периферической крови. А повышение уровня

дегидроэпиандростерона в периферической крови свидетельствует о нормальной регулирующей функции гипофиза в организме новорожденного и включении механизма обратной связи: снижение кортизола → повышение АКТГ → повышение уровня ДГЭА (в пуповинной крови обратное соотношение: высокий уровень кортизола и кортизона и низкий ДГЭА).

По уровню альдостерона статистически значимой разницы в значениях показателя в периферической и пуповинной крови не выявили, но уровень кортикостерона (предшественника альдостерона) в периферической крови оказался в несколько раз выше, чем в пуповинной, что отражает, как включение механизмов обратной связи, так и подтверждает активацию процессов адаптации к внешним условиям (стрессу), что является нормальной реакцией для здорового организма.

Уровень прогестерона в периферической крови у новорожденных значительно ниже, чем в пуповинной, что объяснимо с физиологической точки зрения, поскольку основным источником его синтеза во время беременности является плацента. Именно иммуносупрессивные эффекты прогестерона позволяют избежать иммунного конфликта между организмом матери и плода. В организме новорожденного это очень важный прогормон, поскольку является предшественником и для глюокортикоидов и для минералокортикоидов, но при этом обладает антиминералокортикоидной активностью (конкуренция с альдостероном за рецепторы) и участвует в регуляции водно-солевого обмена (усиливает диурез). Но сопоставлять значения этого показателя в пуповинной и периферической крови не представляется возможным. При дальнейшем анализе, при оценках в динамике мы пользовались показателями, характеризующими состояние стероидогенеза, полученными из периферической крови.

Статистически значимых различий в концентрации 25-ОН-D₃, кортизола, альдостерона в периферической и пуповинной венозной крови нет.

Концентрация 17-гидроксипрогестерона, 17-гидроксипрегненолона и прогестерона была статистически значимо выше в венозной крови пуповины.

В периферической крови более высокими были уровни дегидроэпиандростерона и кортикостерона.

Таблица 5 – Стероидный профиль у здоровых новорожденных в зависимости от пола

Показатель, нмоль/л	Мальчики (n = 14)	Девочки (n = 12)	P
25-OH-D3, нг/мл	5,81 (1,4-11,2)	5,96 (2,4-12,9)	> 0,05
Кортизол	256,52 (12,2-509,3)	376,2 (12,2-509,3)	> 0,05
Кортизон	232,64 (87,3-354,6)	262,73 (154,2-371,9)	> 0,05
17-OH-прогестерон	5,02 (0,91-11,12)	5,77 (0,91-11,93)	> 0,05
17-OH-прегненолон	72,85 (18,6-102,1)	60,23 (8,4-101,1)	> 0,05
Альдостерон	<0,29	<0,29	> 0,05
ДГЭА	113,19 (3,45-201,2)	63,69 (2,14-158,2)	0,03
Прогестерон	69,68 (38,95-186,4)	64,87 (20,7-109,99)	> 0,05
Кортикостерон	22,64 (2,7-48,88)	24,04 (0,26-81,2)	> 0,05

При оценке стероидного профиля в зависимости от пола установлено, что у мальчиков концентрация дегидроэпиандростерона была в два раза выше по сравнению с девочками, что явилось статистически значимым.

Уровни остальных гормонов не имели статистически значимых различий (таблица 5).

3.2. ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА СТЕРОИДОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ, НУЖДАЮЩИХСЯ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ВМЕШАТЕЛЬСТВЕ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Таблица 6 – Динамика показателей клинико-лабораторного статуса в периоде операции

Показатель	До операции	После операции	Через 72 часа после операции
ЧСС уд/мин	150,0 (144,0 – 158,0)	142,0 (136,0 – 151,0)	144,0 (137,0 – 156,0)
Среднее АД мм рт. ст.	53,0 (47,0 – 57,0)	51,5 (48,0 – 54,0)	53,0 (48,0 – 60,0)
FiO ₂ , %	0,32 (0,3 – 0,4)	0,30 (0,25 – 0,45)	0,25 (0,21 – 0,35)
Лактат, ммоль/л	2,15 (1,7 – 3,2)	2,35 (1,8 – 3,1)	1,9 (1,4 – 2,6) ^{a,б}
Глюкоза, ммоль/л	4,9 (4,2 – 5,7)	4,65 (4,1 – 5,3)	4,65 (4,0 – 5,4)
Дефицит оснований, ммоль/л	– 3,4 [(-6,3) – (-1,9)]	– 2,7 [(-3,9) – (1,0)]	– 0,25 [(-2,1) – (0,5)] ^{a,б}
Температура тела, С	36,6 (36,6 – 36,7)	36,6 (36,6 – 36,7)	36,6 (36,6 – 36,7)
SpO ₂ , %	94,0 (90,0 – 97,0)	94,5 (90,0 – 97,0)	96,5 (93,0 – 98,0)

^a – различия статистически значимы по сравнению с показателями до операции; ^б – различия статистически значимы по сравнению с показателями сразу после операции

При оценке показателей клинико-лабораторного статуса выявлено, что статистически значимые различия характерны только для концентрации лактата и дефицита оснований, при этом минимальные значения были отмечены через сутки после операции, что свидетельствовало о стабилизации состояния. Максимальный уровень лактата в крови был отмечен сразу после операции, а дефицита оснований – при поступлении в ОРИТ, что явилось статистически значимым.

Особенности гормонального статуса у детей с врожденными пороками развития при поступлении в ОРИТ представлены в таблице 7.

У всех детей отмечалось значительное увеличение концентрации кортизола, которая превышала показатели референсных значений на 50%. Концентрация кортизона также была значительно выше и составила 125% от нормальных показателей. Увеличение концентрации по сравнению с нормой также было характерно для 17 ОН-прегненолон и альдостерона. В тоже время обращает на себя внимание значительное снижение концентрации 17-гидроксипрогестерона, прогестерона, дегидроэпиандростерона и кортикостерона.

В частности, концентрация 17 ОН-прогестерона и прогестерона была снижена на 48% и 70% соответственно, показатели дегидроэпиандростерона были ниже нормы на 95%, а уровень кортикостерона был ниже на 32% по сравнению с референсными значениями.

Таблица 7 – Концентрация стероидных гормонов в венозной крови у детей с врождёнными пороками развития, нг/мл

Гормон	Ме (LQ - HQ)	Возрастные референсные значения
Кортизол	242,3 (50,7-499,7)	121,03
Кортизон	183,3 (99,6-335,1)	146,67
17-ОН-прогестерон	1,12 (0,3-1,3)	2,15
17-ОН-прегненолон	13,8 (5,8-25,3)	0,6
Альдостерон	0,73 (0,29-4,8)	0,3
Дегидроэпиандростерон	4,39 (1,8-61,0)	96
Прогестерон	7,0 (2,6-29,8)	22,82
Кортикостерон	26,3 (0,5-40,9)	38,50

Показатели гормонального статуса в зависимости от степени выраженности стресса представлены в таблице 8.

При поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии у всех детей отмечалось значительное увеличение концентрации кортизола,

которая превышала показатели референсных значений на 50%. На втором этапе исследования (через десять минут после операции) 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 8 – 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) $p=0,013$	388,8 ^a (143,4-1786,9) $p=0,016$	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
Дегидроэпиандростерон	4,39 (1,8-61,0)	3,34 (1,7-18,9)	1,7 ^{a, b} (1,7-2,93) ^a $p=0,013$ ^b $p=0,016$	96
Прогестерон	7,0 (2,6-29,8)	8,22 ^a (1,07-11,8) $p=0,04$	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) $p=0,009$	38,50

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

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

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 дегидроэпиандростерона 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 втором этапе исследования увеличилась на 17% по сравнению с исходными показателями, что явилось статистически значимым ($p=0,04$), однако через сутки после операции она значительно снизилась и составила лишь 61,5% от уровня первого этапа исследования.

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

Корреляционные зависимости между показателями стероидного профиля и необходимостью проведения инвазивной ИВЛ до операции отражены в таблице 9.

Таблица 9 – Корреляционная зависимость между необходимостью искусственной вентиляции легких до операции с показателями стероидного профиля

Показатель	Spearman – R	P-value
Кортизол (до операции)	-0,38	0,021
17-ОН-прогестерон (до операции)	-0,42	0,013
17-ОН-прегненолон (до операции)	-0,59	0,001
ДГЭА (до операции)	-0,54	0,001
Прогестерон (до операции)	-0,46	0,002
Кортикостерон (до операции)	-0,61	0,003

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

Установлено, что у всех новорожденных, включенных в исследование, концентрация 25-гидроксихолекальциферола, как в крови из вены пуповины, так и из периферической вены, была значительно ниже возрастных референсных значений, при этом обращает на себя внимание, что его уровень был значительно ниже у детей с ВПР, что явилось статистически значимым по сравнению с показателями здоровых детей (таблица 10).

Таблица 10 – Концентрация 25 (ОН) D₃ у новорожденных

Вещество	Здоровые новорожденные		Дети с ВПР
	Пуповина MS (LQ, HQ)	Периферическая вена MS (LQ, HQ)	Периферическая вена MS (LQ, HQ)
25 (ОН) D ₃ (N = 15 нг/мл)	7,31 (3,1 – 15,2)	5,92 (1,4 – 12,9)	8,45 (2,8 – 16,9)*

* – различия между группами статистически значимы ($p = 0,027$)

Учитывая низкие концентрации 25-гидроксихолекальциферола, как у здоровых детей, так и у пациентов с ВПР, была выдвинута гипотеза, что дефицит витамина D у обследованных новорожденных может быть связан с климатической зоной, временем года и солнечной активностью. Установлено, что почти 40% новорожденных родились в зимние месяцы (рисунок 3), 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 25-гидроксихолекальциферола была самой низкой (таблица 11), 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 25-гидроксихолекальциферола в зависимости от времени года, когда родился ребенок выявлено не было ($p>0,01$), что свидетельствует о большем значении самой климатической зоны.

Таблица 11 – Концентрация 25 (ОН) D₃ у новорожденных в зависимости от времени рождения

Время года	25 (ОН) D ₃ , нг/мл
Зима	7,16 (0 – 16,9)
Весна	9,11 (2,2 – 16,7)
Лето	5,4 (1,4 – 8,4)
Осень	7,0 (2,4 – 11,2)

У детей с ВПР отмечено прогрессирующее снижение концентрации 25 (ОН) D₃ в первые трое суток после рождения, что, вероятнее всего, обусловлено значительным дефицитом запасов витамина D в организме и отсутствием источников его поступления, поскольку его дополнительная дотация не осуществлялась (таблица 12).

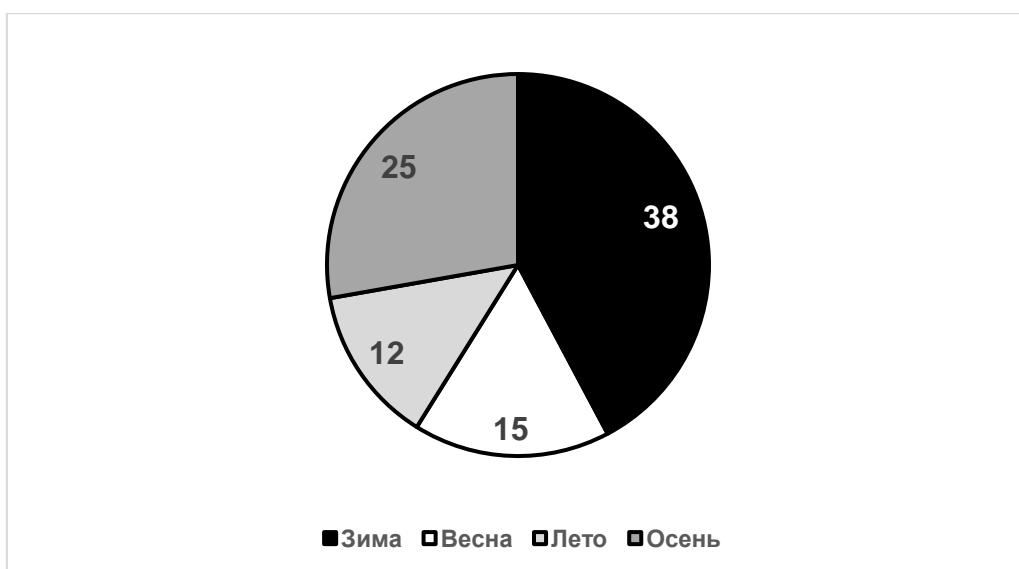


Рисунок 3 – Распределение новорожденных по времени рождения

С целью оценки влияния дефицита 25 (ОН) D₃ на течение послеоперационного периода и исход заболевания все дети с ВПР были разделены на две подгруппы: I подгруппа – концентрация 25-гидроксихолекальциферола менее 8,0 нг/мл, II подгруппа – 25 (ОН) D₃ более 8,0 нг/мл.

Таблица 12 – Концентрация 25 (ОН) D₃ у детей с ВПР на этапах исследования

Этап исследования	I	II	III
25 (ОН) D ₃ , нг/мл	7,95 (5,9 – 9,3)	5,5 (4,7 – 8,3)	5,75 (3,85 – 7,9) ^a

a – различия статистически значимы по сравнению с первым этапом исследования (p<0,05)

Установлено, что дети с ВПР, у которых концентрация 25-гидроксихолекальциферола в плазме крови была ниже 8,0 нг/мл нуждались в более длительной инвазивной ИВЛ, продолжительной инфузии фентамила с применением высоких доз и продолжительном лечении в ОРИТ, что явилось статистически значимым (таблица 13).

Таблица 13 – Влияние концентрации 25 (ОН) D₃ на течение послеоперационного периода у детей с ВПР

Характеристика	I подгруппа (< 8нг/мл)	II подгруппа (> 8 нг/ мл)	P
Длительность инвазивной ИВЛ, часы	80,0 (74,0 – 240,0)	40,0 (12,0 – 72,0)	0,005
Длительность инфузии фентамила, часы	72,0 (65,0 – 104,0)	26,0 (12,0 – 68,0)	0,013
Средняя лоза фентамила, мкг/кг/час	5,0 (4,0 – 6,0)	3,5 (3,2 – 4.2)	0,007
Длительность лечения в ОРИТ, сутки	7,0 (5,0 – 9,0)	4,0 (3,0 – 4,0)	0,002

Выявлены отрицательные корреляционные зависимости средней силы между концентрацией 25-гидроксихолекальциферола и течением послеоперационного периода, что свидетельствует о неблагоприятном влиянии дефицита 25 (ОН) D₃ на течение заболевания у новорожденных с ВПР (таблица 14).

Таблица 14 – Корреляционные зависимости между концентрацией 25 (ОН) D₃ и течением послеоперационного периода

Показатели	R	p
25 (ОН) D ₃ / длительность ИВЛ	-0,49	0,003
25 (ОН) D ₃ / доза фентамила	-0,44	0,01
25 (ОН) D ₃ / длительность применения фентамила	-0,47	0,005
25 (ОН) D ₃ / продолжительность лечения в ОРИТ	-0,54	0,001

3.3. ОСОБЕННОСТИ СТЕРОИДНОГО ПРОФИЛЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКЗОГЕННЫХ КОРТИКОСТЕРОИДОВ

Показатели стероидного профиля у новорождённых с ВПР, получавших экзогенные кортикостероиды, представлены в таблице 15.

Выявлено, что 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 экзогенные стероиды

($p=0,034$ и $z=0,005$ соответственно).

Таблица 15 – Стероидный профиль новорожденных с пороками развития, получавших кортикоステроиды

Показатель, нмоль/л	Дети, получившие гидрокортизон (n = 26)	Дети, не получавшие гидрокортизон (n = 8)	P
	Предоперационный период		
Кортизол	274,1 (112,5 – 404,1)	531,5 (324,6 – 590,7)	0,04
Кортизон	155,2 (99,6 – 291,3)	354,8 (298,8 – 385,0)	0,01
17-ОН-прогестерон	1,15 (0,0 – 1,4)	1,13 (0,55 – 1,29)	> 0,05
17-ОН-прегненолон	18,2 (6,6 – 25,4)	9,3 (6,1 – 30,2)	> 0,05
Альдостерон	1,6 (0,0 – 3,5)	0,86 (0,35 – 3,05)	> 0,05
Дегидроэпиандростерон	3,5 (1,7 – 61,1)	4,3 (2,4 – 116,0)	> 0,05
Прогестерон	6,03 (2,6 – 15,1)	24,5 (15,7 – 33,4)	> 0,05
Кортикостерон	21,7 (0,5 – 33,8)	38,2 (1,1 – 42,5)	> 0,05
Окончание операции			
Кортизол	1382,5 (192,2 – 1899,8)	68,9 (19,3 – 323,3)	<0,01
Кортизон	330,3 (157,1 – 429,1)	82,1 (50,7 – 248,2)	0,02
17-ОН-прогестерон	1,5 (0,93 – 2,3)	0,89 (0,0 – 13,8)	> 0,05
17-ОН-прегненолон	11,5 (7,4 – 22,7)	8,7 (1,4 – 24,6)	> 0,05
Альдостерон	0,5 (0,0 – 1,0)	0,65 (0,0 – 1,8)	> 0,05
Дегидроэпиандростерон	4,4 (0,0 – 17,4)	2,6 (0,9 – 20,8)	> 0,05
Прогестерон	7,2 (1,1 – 11,8)	11,2 (10,2 – 13,2)	> 0,05
Кортикостерон	5,8 (1,3 – 7,7)	3,5 (0,17 – 4,0)	> 0,05
Ранний послеоперационный период			
Кортизол	754,9 (373,3 – 1786,9)	13,9 (3,3 – 388,8)	<0,01
Кортизон	288,5 (237,3 – 341,8)	44,7 (22,8 – 170,9)	<0,01
17-ОН-прогестерон	0,47 (0,0 – 0,9)	0,44 (0,0 – 0,7)	> 0,05
17-ОН-прегненолон	3,7 (0,6 – 9,0)	3,1 (0,0 – 6,2)	> 0,05
Альдостерон	0,3 (0,0 – 0,8)	0,54 (0,0 – 1,4)	> 0,05
Дегидроэпиандростерон	0,53 (0,0 – 2,2)	0,7 (0,0 – 2,6)	> 0,05
Прогестерон	4,2 (0,4 – 9,2)	7,0 (4,1 – 14,7)	> 0,05
Кортикостерон	1,8 (0,7 – 4,1)	1,1 (0,4 – 2,1)	> 0,05

3.4. СТЕРОИДНЫЙ ПРОФИЛЬ У НОВОРОЖДЁННЫХ С ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ, ПОЛУЧАВШИХ КОРТИКОСТЕРОИДЫ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДА

Особенности стероидного профиля у новорождённых с ВПР, получавших экзогенные кортикостероиды, в зависимости от исхода, отражены в таблице 16.

Таблица 16 – Стероидный профиль новорожденных с пороками развития, получавших кортикостероиды, в зависимости от исхода

Показатель, нмоль/л	Выздоровление	Летальный исход	P
	Предоперационный период		
Кортизол	299,5 (213,3 – 404,1)	139,0 (24,3 – 374,9)	> 0,05
Кортизон	170,4 (101,8 – 291,3)	81,1 (8,8 – 223,4)	> 0,05
17-ОН-прогестерон	1,2 (0,9 – 1,4)	0,0 (0,0 – 3,5)	> 0,05
17-ОН-прегненолон	17,2 (6,3 – 25,4)	18,2 (12,6 – 59,9)	> 0,05
Альдостерон	1,6 (0,4 – 3,5)	1,75 (0,0 – 3,6)	> 0,05
Дегидроэпиандростерон	3,5 (1,8 – 61,7)	2,5 (0,6 – 32,7)	> 0,05
Прогестерон	8,3 (3,6 – 15,1)	2,3 (1,5 – 18,3)	> 0,05
Кортикостерон	25,3 (0,5 – 33,9)	3,7 (0,3 – 20,3)	> 0,05
Окончание операции			
Кортизол	1382,5 (192,2 – 1873,3)	1888,0 (639,6 – 3100,9)	> 0,05
Кортизон	330,3 (157,1 – 402,2)	365,2 (199,2 – 451,4)	> 0,05
17-ОН-прогестерон	1,4 (0,9 – 2,8)	1,5 (0,8 – 1,7)	> 0,05
17-ОН-прегненолон	14,4 (7,3 – 22,7)	9,5 (8,4 – 33,8)	> 0,05
Альдостерон	0,6 (0,3 – 1,0)	0,0 (0,0 – 0,92)	> 0,05
Дегидроэпиандростерон	5,1 (2,1 – 17,4)	0,0 (0,0 – 18,7)	> 0,05
Прогестерон	8,4 (2,0 – 11,8)	0,9 (0,0 – 3,7)	0,03
Кортикостерон	5,8 (1,9 – 7,7)	0,6 (0,0 – 11,9)	> 0,05
Ранний послеоперационный период			
Кортизол	768,3 (399,1 – 1786,9)	334,3 (173,6 – 1626,8)	> 0,05
Кортизон	295,7 (241,5 – 341,8)	216,9 (82,5 – 311,9)	> 0,05
17-ОН-прогестерон	0,5 (0,4 – 1,0)	0,0 (0,0 – 0,28)	> 0,05
17-ОН-прегненолон	4,2 (2,5 – 17,6)	0,0 (0,0 – 4,5)	> 0,05
Альдостерон	0,4 (0,0 – 1,8)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,04
Дегидроэпиандростерон	1,3 (0,0 – 2,2)	0,0 (0,0 – 1,8)	> 0,05
Прогестерон	5,0 (0,47 – 14,2)	0,0 (0,0 – 2,3)	0,04
Кортикостерон	2,1 (1,0 – 4,1)	0,28 (0,0 – 1,9)	0,04

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 ($p > 0,05$).

Вероятнее всего, что увеличение уровней кортизола и кортизона явилось маркером перенесённого стресса, обусловленного как основным заболеванием, так и хирургическим вмешательством, на фоне которого отмечалось значимое истощение пула всех других стероидов, которые не являются активными участниками стрессорных реакций.

Единственным гормоном, уровень которого имел статистически значимые различия, был прогестерон, концентрация которого у детей с летальным исходом была значимо ниже (8,4 vs 0,9; $p = 0,03$).

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

3.5. СТЕРОИДНЫЙ ПРОФИЛЬ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У НОВОРОЖДЁННЫХ С ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ И ВЕРОЯТНОСТИ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА

При исследовании концентрации кортизола, кортизона и кортикостерона в предоперационном периоде установлено, что у новорождённых с ВПР и НРЛИ она 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, что явилось статистически значимым: $p < 0,05$ (рисунок 4).

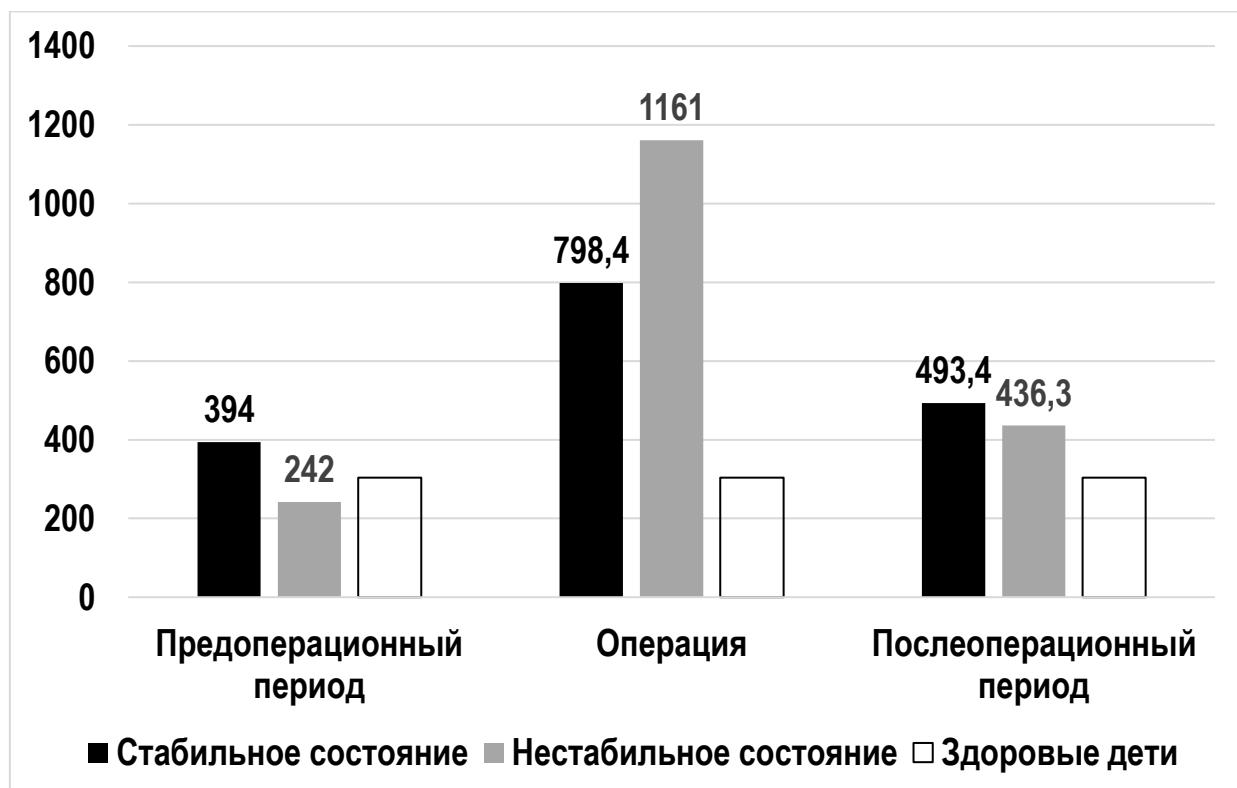


Рисунок 4 – Концентрация кортизола у новорождённых с ВПР в зависимости от тяжести состояния

Концентрация 17-гидроксипрегненолона, 17-гидроксипрогестерона, прогестерона и дегидроэпиандростерона 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 ($p < 0,05$) (рисунок 5).

Наиболее высокая концентрация альдостерона перед операцией имела место у новорождённых с ВПР и ВРЛИ. Отношение 17-гидроксипрегненолон / 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-гидроксипрегненолон/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 статически 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 ($p < 0,05$).

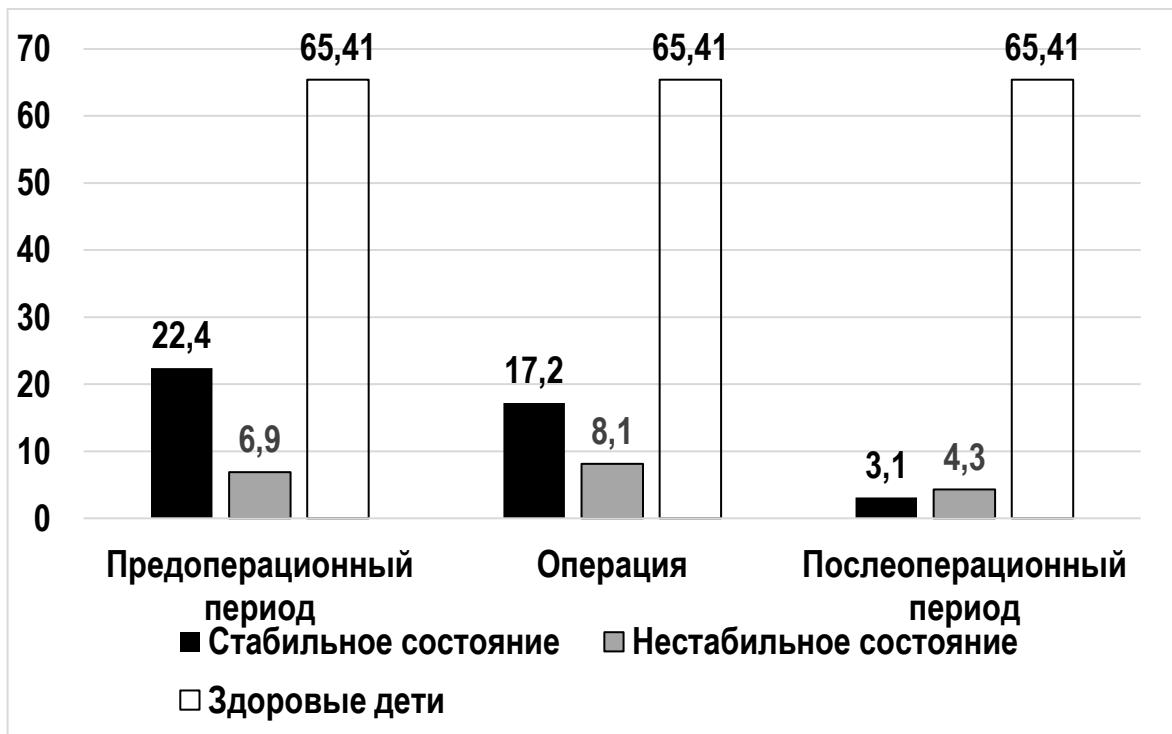


Рисунок 5 – Концентрация 17- гидроксипрегненолона у новорождённых с врожденными пороками развития в зависимости от тяжести состояния

Учитывая, что 26 (76,5%) детей с ВПР получали внутривенно гидрокортизона гемисукцинат, была оценена концентрация гормонов-предшественников кортизола. Установлено, что уровень 17-гидроксипрегненолона, 17-гидроксипрогестерона, прогестерона и дегидроэпиандростерона 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-гидроксипрегненолон / кортизол у детей с ВПР на II этапе отсутствовала. Отношение 17-гидроксипрегненолон / 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-гидроксипрегненолона была у новорождённых с ВПР и НРЛИ ($p = 0,017$). Уровень 17-гидроксипрогестерона 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 максимально высоким у детей с НРЛИ, что явилось статистически значимым, как по сравнению с пациентами с ВРЛИ, так и со здоровыми новорождёнными.

Концентрация дегидроэпиандростерона 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. Уровень кортикостерона у детей с ВПР и высоким риском летального исхода был минимальным (табл. 3).

Таблица 17 – Концентрация гормонов у новорождённых с ВПР в периоперационном периоде

Параметр, нмоль/л	Здоровые дети	Низкий риск ЛИ	Высокий риск ЛИ	P
Предоперационный период				
17 ОН Прегненолон, нмоль/л	65,41 (8,4 – 102,1)	22,4 (8,7 – 38,8)	6,9 (5,2 – 17,1)	0,001
17 ОН Прогестерон, нмоль/л	5,97 (0,91 – 11,93)	1,24 (1,1 – 1,4)	0 (0 – 1,29)	0,001
Кортизол, нмоль/л	303,29 (12,2 – 509,3)	394 (235 – 563)	242 (12,9 – 404)	0,015
Кортизон, нмоль/л	251,94 (87,3 – 371,9)	271,9 (102,4 – 374,4)	153 (13,3 – 335,1)	0,009
Прогестерон, нмоль/л	70,56 (20,7 – 186,4)	13,4 (5,01 – 36,94)	3,57 (1,48 – 21,3)	0,001
Альдостерон, нмоль/л	< 0,29	0,75 (0,44 – 3,2)	2,4 (0 – 4,1)	0,001
ДГЭА, нмоль/л	86,9 (2,14 – 201,2)	24,58 (1,85 – 97,2)	1,82 (0,63 – 5,64)	0,001
Кортикостерон, нмоль/л	24,51 (0,26 – 81,2)	33,75 (14,5 – 40,94)	0,56 (0,13 – 26,19)	0,001
17-ОН-прегненолон / кортизол	0,22 (0,19 – 0,30)	0,07 (0,02 – 0,1)	0,03 (0,02 – 0,4)	>0,05
17-ОН-прегненолон / ДГЭА	0,99 (0,52 – 3,22)	0,6 (0,2 – 2,9)	1,85 (0,16 – 3,48)	>0,05

Продолжение таблицы 17

Окончание операции (через 15 минут после операции)				
17 ОН Прегненолон, нмоль/л	65,41 (8,4 – 102,1)	17,2 (7,3 – 23,3)	8,1 (4,7 – 26,6)	0,001
17 ОН Прогестерон, нмоль/л	5,97 (0,91 – 11,93)	1,27 (0,7 – 2,85)	1,46 (0 – 1,84)	0,048
Кортизол, нмоль/л	303,29 (12,2 – 509,3)	798,4 (115,7 – 1873,3)	1161 (38,5 – 1864,6)	0,008
Кортизон, нмоль/л	251,94 (87,3 – 371,9)	339,1 (103,4 – 386,6)	196,8 (60,7 – 429,1)	0,014
Прогестерон, нмоль/л	70,56 (20,7 – 186,4)	10,62 (1,98 – 11,8)	5,71 (0,5 – 11,59)	0,002
Альдостерон, нмоль/л	< 0,29	0,43 (0 – 1,01)	0,57 (0 – 1,84)	0,039
ДГЭА, нмоль/л	86,9 (2,14 – 201,2)	4,53 (2,11)	1,89 (0-17,4)	0,001
Кортикостерон, нмоль/л	24,51 (0,26 – 81,2)	4,3 (1,03 – 7,7)	3,3 (0,17 – 6,6)	0,027
17-ОН- прегненолон / кортизол	0,22 (0,19 – 0,30)	0,02 (0,005 – 0,07)	0,02 (0,0 – 0,2)	>0,05
17-ОН- прегненолон / ДГЭА	0,99 (0,52 – 3,22)	1,85 (0,6 – 2,7)	0,43 (0,0 – 1,54)	>0,05
Послеоперационный период (через 24 после операции)				
17 ОН Прегненолон, нмоль/л	65,41 (8,4 – 102,1)	3,1 (0,64 – 5,4)	4,3 (0 – 18,8)	0,017
17 ОН Прогестерон, нмоль/л	5,97 (0,91 – 11,93)	0,45 (0 – 0,54)	0,55 (0 – 0,96)	>0,05
Кортизон, нмоль/л	251,94 (87,3 – 371,9)	293,9 (241,5 – 341,8)	231,7 (38,7 – 311,1)	>0,05
Прогестерон, нмоль/л	70,56 (20,7 – 186,4)	4,2 (0,47-9,22)	6,8 (0-15,78)	0,013

Продолжение таблицы 17

Альдостерон, нмоль/л	< 0,29	0,39 (0 – 1,43)	0 (0 – 1,07)	0,03
ДГЭА, нмоль/л	86,9 (2,14 – 201,2)	0 (0-1,87)	2,45 (0 – 3,88)	0,002
Кортикостерон, нмоль/л	24,51 (0,26 – 81,2)	1,47 (0,87 – 2,7)	1,15 (0,55 – 7,93)	0,043
17-ОН-прегненолон / кортизол	0,22 (0,19 – 0,30)	0,00 (0,00 – 0,013)	2,70 (0,00 – 7,25)	>0,05
17-ОН-прегненолон / ДГЭА	0,99 (0,52 – 3,22)	0,00 (0,00 – 3,05)	0,00 (0,00 – 3,64)	>0,05

* значение *p* отражает наличие статистически значимых различий между показателями детей с высоким риском летального исхода и пациентами остальных групп.

При оценке уровня кортикоидов в зависимости от исхода лечения в ОРИТ установлено, что статистически значимые различия характерны лишь для двух коэффициентов: отношения 17-гидроксипрегненолон / кортизол и 17-ОН-прегненолон / дегидроэпиандростерон, причем только на I (до операции) и II этапах (окончание операции) исследования (таблица 18).

Таблица 18 – Коэффициенты стероидных гормонов в зависимости от исхода лечения в ОРИТ

Параметр, нмоль/л	Здоровые дети	Выздоровление	Летальный исход	P
Предоперационный период				
17-ОН-прегненолон / кортизол	0,22 (0,19 – 0,30)	0,06 (0,02 – 0,09)	0,41 (0,37 – 0,48)	0,03
17-ОН-прегненолон / ДГЭА	0,99 (0,52 – 3,22)	0,61 (0,16 – 3,25)	2,9 (1,85 – 29,5)	0,02

Продолжение таблицы 18

Окончание операции				
17-ОН-прегненолон / кортизол	0,22 (0,19 – 0,3)	0,028 (0 – 0,19)	0 (0 – 0,03)	>0,05
17-ОН-прегненолон / ДГЭА	0,99 (0,52 – 3,22)	1,19 (0,43 – 2,67)	0 (0 – 0)	0,03
Послеоперационный период				
17-ОН-прегненолон / кортизол	0,22 (0,19 – 0,30)	0 (0 – 0,02)	0 (0 – 0)	>0,05
17-ОН-прегненолон / ДГЭА	0,99 (0,52 – 3,22)	0,33 (0 – 3,38)	0 (0 – 1,6)	>0,05

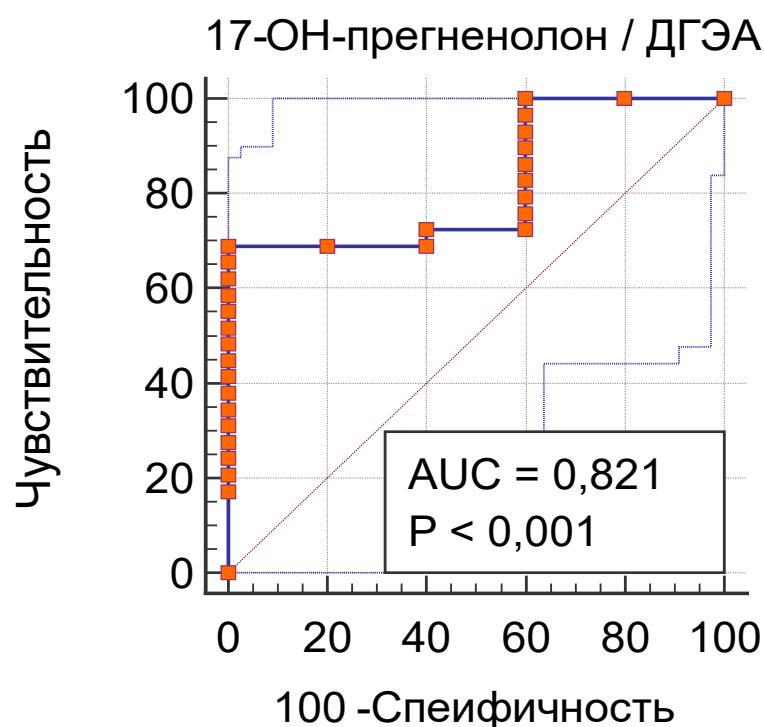


Рисунок 6 – Значимость отношения 17-ОН-прегненолон / дегидроэпиандростерон в первые сутки лечения в ОРИТ для прогнозирования исхода у новорождённых с ВПР

Выявлено, что одним из факторов риска летального исхода у новорождённых с ВПР, нуждающихся в лечении в ОРИТ, является отношение

17-ОН-прегненолон / дегидроэпиандростерон, которое необходимо оценивать как на момент поступления в ОРИТ ($< 1,52$), так и в первые сутки после операции ($= 0$) (таблица 19, рисунок 6, 7).

Таблица 19 – Прогностическая значимость отношения 17-ОН-прегненолон / ДГЭА для оценки вероятности неблагоприятного исхода

17-ОН-прегненолон / ДГЭА до операции		17-ОН-прегненолон / ДГЭА в первые сутки после операции	
Характеристика	Летальный исход	Характеристика	Длительная ИВЛ
Площадь под ROC кривой	0,821	Площадь под ROC кривой	0,807
Индекс Йодена	0,6897	Индекс Йодена	0,5931
Точка отсечения	$\leq 1,52$	Точка отсечения	> 0
Чувствительность	68,97	Чувствительность	79,3
Специфичность	100	Специфичность	80,0
Уровень значимости	0,0002	Уровень значимости	0,025

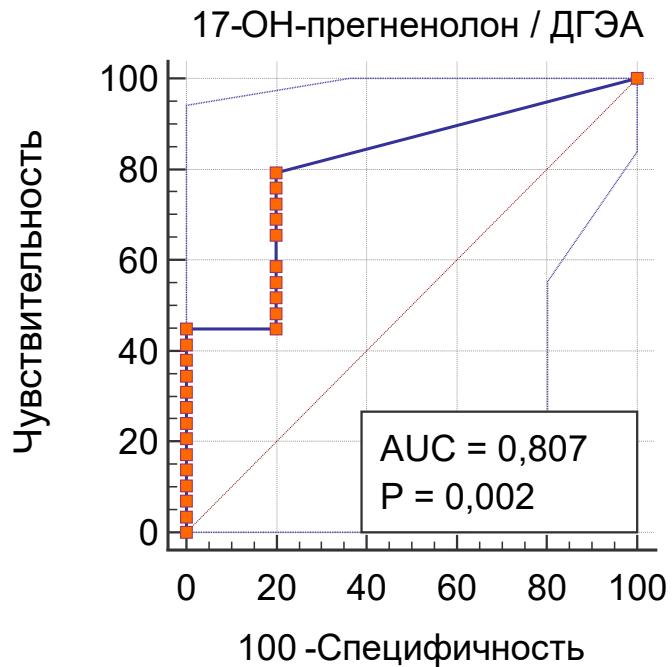


Рисунок 7 – Значимость отношения 17-ОН-прегненолон / дегидроэпиандростерон сразу после операции для прогнозирования исхода у новорождённых с ВПР

3.6. ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА И ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЁННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ

При анализе показателей клинико-лабораторного и гормонального статуса, влияющих на длительность инвазивной респираторной поддержки у новорождённых с врождёнными пороками развития, нуждающихся в хирургическом лечении, установлено, что наиболее значимыми из них являются концентрация кортизона и витамина D₃ в плазме крови, а также уровень сатурации гемоглобина кислородом в пульсирующем кровотоке (SpO₂) сразу после операции. Через сутки после операции предиктором длительной ИВЛ является концентрация дегидроэпиандростерона (таблица 20).

С помощью метода множественной регрессии была разработана математическая модель прогноза, обладающая достаточно высокой прогностической эффективностью, куда вошли все указанные показатели: $OШ \text{ длительности ИВЛ} > 96 \text{ ч} = \exp(33,67 - 0,014 \cdot x_{[\text{Кортизон после операции}]} - 0,58 \cdot x_{[\text{Холекальциферол после операции}]} + 0,76 \cdot x_{[\text{Дегидроэпиандростерон через сутки после операции}]} - 0,31 \cdot x_{[SpO_2 \text{ после операции}]})$

Чувствительность представленной модели составляет 0,832; специфичность – 0,956; cut-off – 0,445; AUC – 0,958 (рисунок 8).

Таблица 20 – Показатели гомеостаза, влияющие на длительность искусственной вентиляции лёгких

Показатель	Koef.	StD	OШ	95%-	95%+	P
Constanta	33,67	12,87	< 1000	4650,83	< 1000	0,009
Кортизон после операции	-0,014	0,006	0,986	0,975	0,998	0,026
Холекальциферол после операции	-0,58	0,24	0,560	0,350	0,896	0,016
Дегидроэпиандростерон через сутки после операции	0,76	0,42	2,138	0,939	4,871	0,069
SpO ₂ после операции	-0,31	0,12	0,733	0,580	0,928	0,010

ROC-кривая прогноза длительности ИВЛ более 96 часов

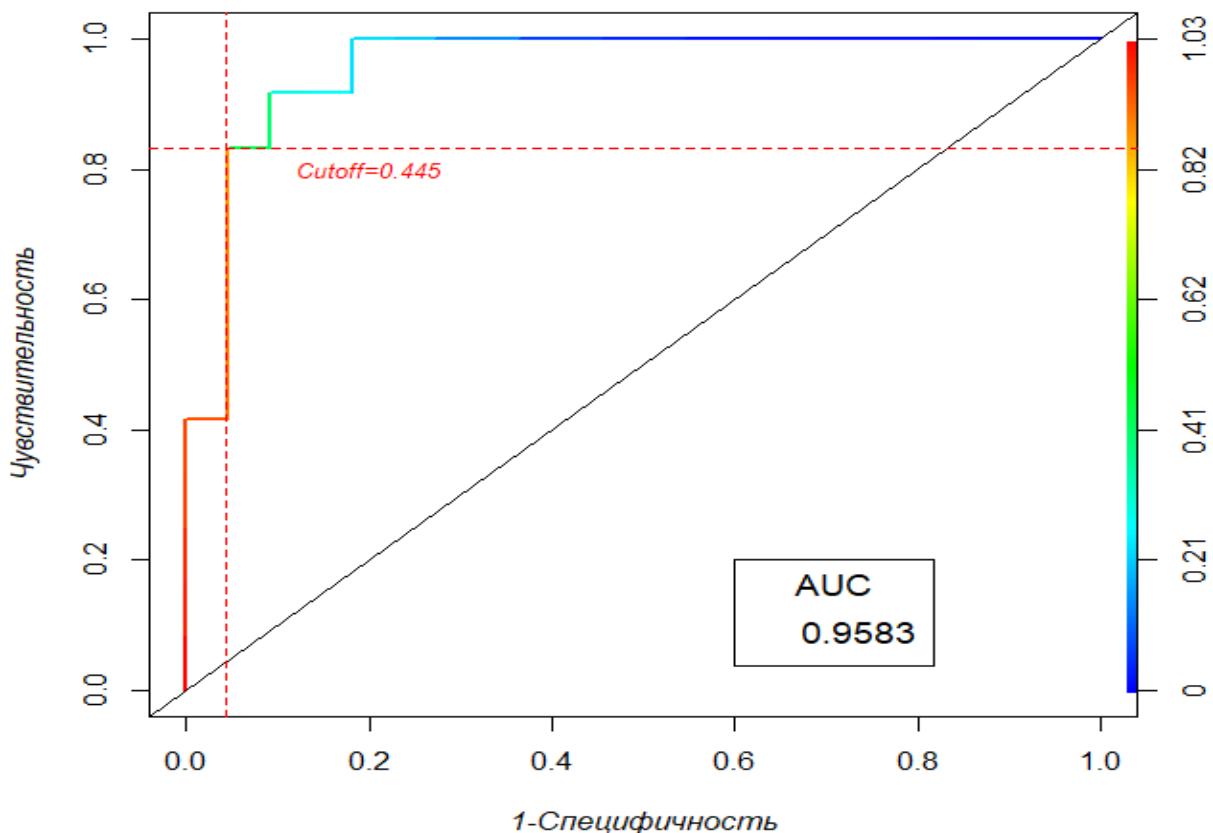


Рисунок 8 – ROC-кривая прогноза длительности инвазивной ИВЛ более девяносто шести часов у новорождённых с ВПР, перенесшими хирургическое вмешательство.

При оценке длительности лечения в ОРИТ выявлено, что у всех детей с летальным исходом ($n = 5$) смерть наступила в первые четверо суток после операции, в то время как дети с благоприятным исходом условно поделились на две подгруппы. В первую подгруппу вошли дети, находившиеся в ОРИТ менее пяти суток, а во вторую – более пяти суток. Особенности показателей гомеостаза у детей с благоприятным исходом в зависимости от сроков лечения в ОРИТ, представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Показатели гомеостаза у новорожденных с благоприятным исходом в зависимости от сроков лечения в ОРИТ

Показатели	I этап исследования (сразу после операции)		II этап исследования (в первые сутки после операции)	
	Длительность лечения < 5 суток (n=10)	Длительность лечения ≥ 5 суток (n=19)	Длительность лечения < 5 суток (n=10)	Длительность лечения ≥ 5 суток (n=19)
Кортизол	464,9 (189,9 – 1548,9)	1147,6 (73,5 – 1864,6)	447,5 (388,8 – 977,6)	652,7 (234,6 – 1786,9)
Кортизон	324,1 (169,5 – 370,8)	197,5 (91,1 – 402,2)	300,4 (254,3 – 349,1)	241,5 (92,6 – 311,1)
17-ОН-прогестерон	1,7 (1,0 – 25,4)	1,3 (0,5 – 2,3)	0,5 (0,0 – 0,5)	0,5 (0,4 – 0,9)
Витамин D₃	6,4 (4,9 – 9,6)	4,8 (3,7 – 6,8)	6,9 (3,9 – 9,3)	4,9 (3,8 – 7,6)
17-ОН-прегненолон*	19,0 (17,6 – 25,9)	7,4 (5,4 – 22,7)	4,3 (2,5 – 5,7)	3,1 (0,0 – 17,6)
Альдостерон	0,71 (0,3 – 1,0)	0,4 (0,0 – 1,1)	0,2 (0,0 – 1,3)	0,4 (0,0 – 1,7)
Дегидроэпиандростерон (ДГЭА)	9,0 (4,5 – 38,3)	3,0 (0,0 – 13,8)	1,2 (0,0 – 1,9)	0,0 (0,0 – 3,3)
Прогестерон	11,5 (9,8 – 11,8)	8,5 (2,0 – 11,9)	5,0 (3,9 – 6,3)	7,5 (0,5 – 15,8)
Кортизон	5,3 (3,7 – 7,7)	3,7 (1,0 – 6,6)	2,0 (1,4 – 2,7)	1,5 (0,7 – 6,5)
Лактат, ммоль/л	2,3 (1,4 – 2,5)	2,2 (1,7 – 2,8)	1,4 (1,3 – 1,8)	1,9 (1,6 – 2,2)
SpO₂, %	96,0 (95,0 – 98,0)	94,0 (90,0 – 97,0)	97,5 (96,0 – 99,0)	97,0 (93,0 – 98,0)
Глюкоза, ммоль/л	4,9 (4,5 – 5,3)	4,2 (4,0 – 5,2)	4,6 (4,1 – 4,8)	4,4 (3,9 – 5,4)
17-ОН-прегненолон / кортикостерон	3,9 (2,4 – 5,4)	3,5 (0,8 – 7,5)	2,3 (1,6 – 4,2)	1,53 (0,0 – 6,5)
17-ОН-прегненолон / кортизон	0,05 (0,01 – 0,41)	0,02 (0,0 – 0,2)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,0 (0,0 – 0,0)
17-ОН-прегненолон / альдостерон	25,6 (18,5 – 35,3)	5,9 (0,0 – 18,0)	0,0 (0,0 – 4,9)	0,8 (0,0 – 5,4)
17-ОН-прегненолон / ДГЭА	1,3 (0,7 – 2,5)	1,2 (0,0 – 2,7)	2,1 (0,0 – 3,1)	0,0 (0,0 – 3,9)

* – жирным шрифтом выделены показатели, имеющие статистически значимые различия между группами (p < 0,05).

Обращает на себя внимание, что концентрация холекальциферола и гормонов-предшественников коры надпочечников была намного выше у детей с минимальной длительностью лечения в ОРИТ, что было справедливо, как при поступлении в ОРИТ специализированного стационара, так и сразу после хирургического вмешательства, что явилось статистически значимым ($p < 0,05$). Наиболее выраженные изменения были характерны для дегидроэпиандростерона, уровень которого у детей, нуждающихся в лечении в ОРИТ более пяти суток, был равен нулю.

С помощью метода множественной регрессии выявлены показатели гомеостаза, оказывающие существенное влияние на исход лечения (таблица 22), которые вошли в математическую модель прогноза.

Таблица 22 – Показатели гомеостаза II этапа исследования (сразу после операции) как предикторы длительности лечения в ОРИТ у детей с благоприятным исходом

Показатель	Koef.	StD	ОШ	95%-	95%+	P
Constanta	5,46	2,49	235,1	1,79	30958,4	0,203
17-ОН-прегненолон на I этапе	-0,16	0,09	0,85	0,71	1,02	0,080
Градиент уровней 17-ОН-прегненолона на I и II этапах исследования	-0,015	0,02	0,99	0,95	1,02	0,366
Градиент уровней прогестерона на I и II этапах исследования	0,25	0,13	1,28	1,00	1,66	0,061
Градиент отношения 17-ОН-прегненолона и альдостерона на I и II этапах исследования	0,078	0,036	1,08	1,01	1,16	0,035

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

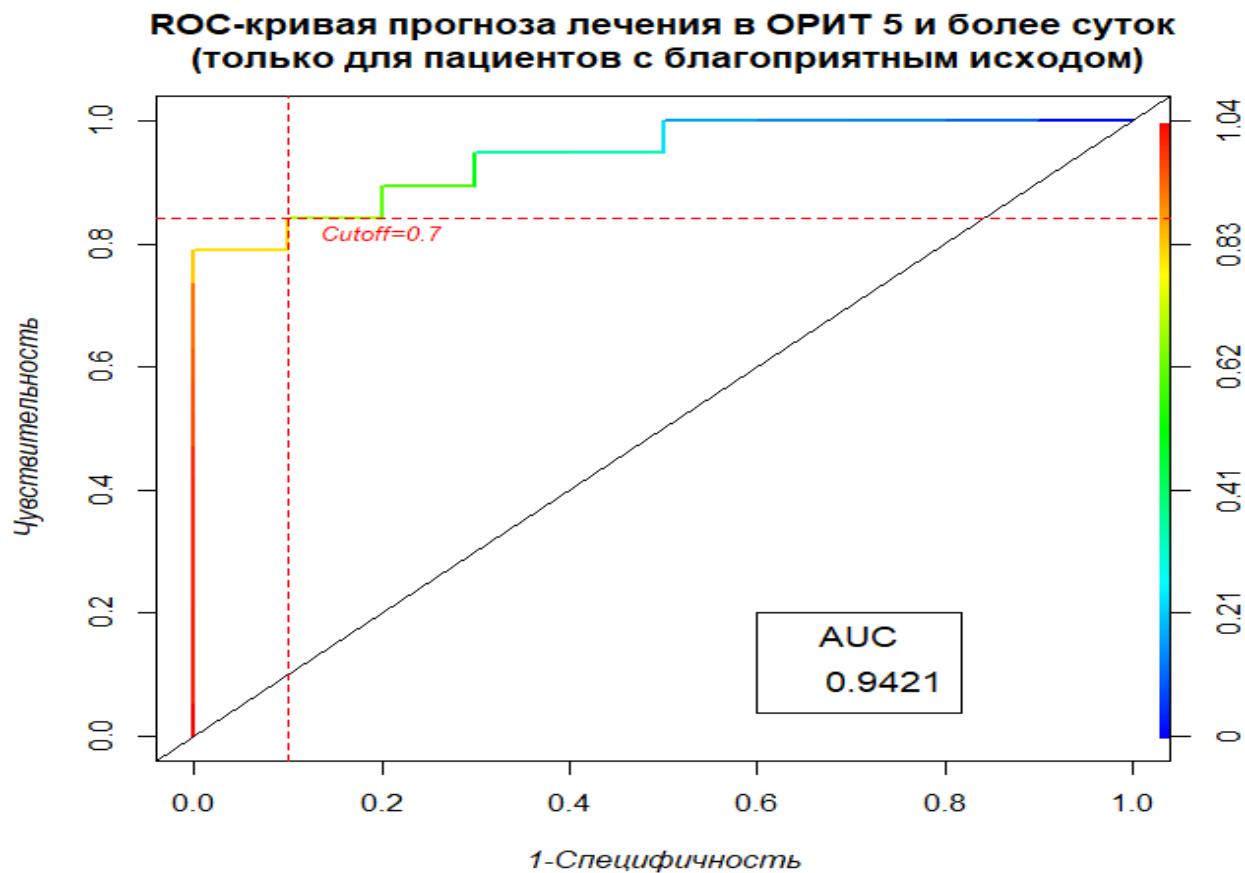


Рисунок 9 – ROC-кривая прогноза лечения в ОРИТ более пяти суток у детей с благоприятным исходом заболевания.

С помощью ROC-анализа подтверждена высокая прогностическая мощность полученной модели (рисунок 10): чувствительность – 0,842; специфичность – 0,9; cut-off – 0,7; AUC – 0,942, что свидетельствует о её практической значимости (рисунок 9).

Единственным независимым предиктором неблагоприятного исхода лечения у новорожденных с врождёнными пороками развития 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; $p < 0,05$) – рисунок 10.

Показатели гормонального статуса никакого существенного влияния на исход не оказывали.

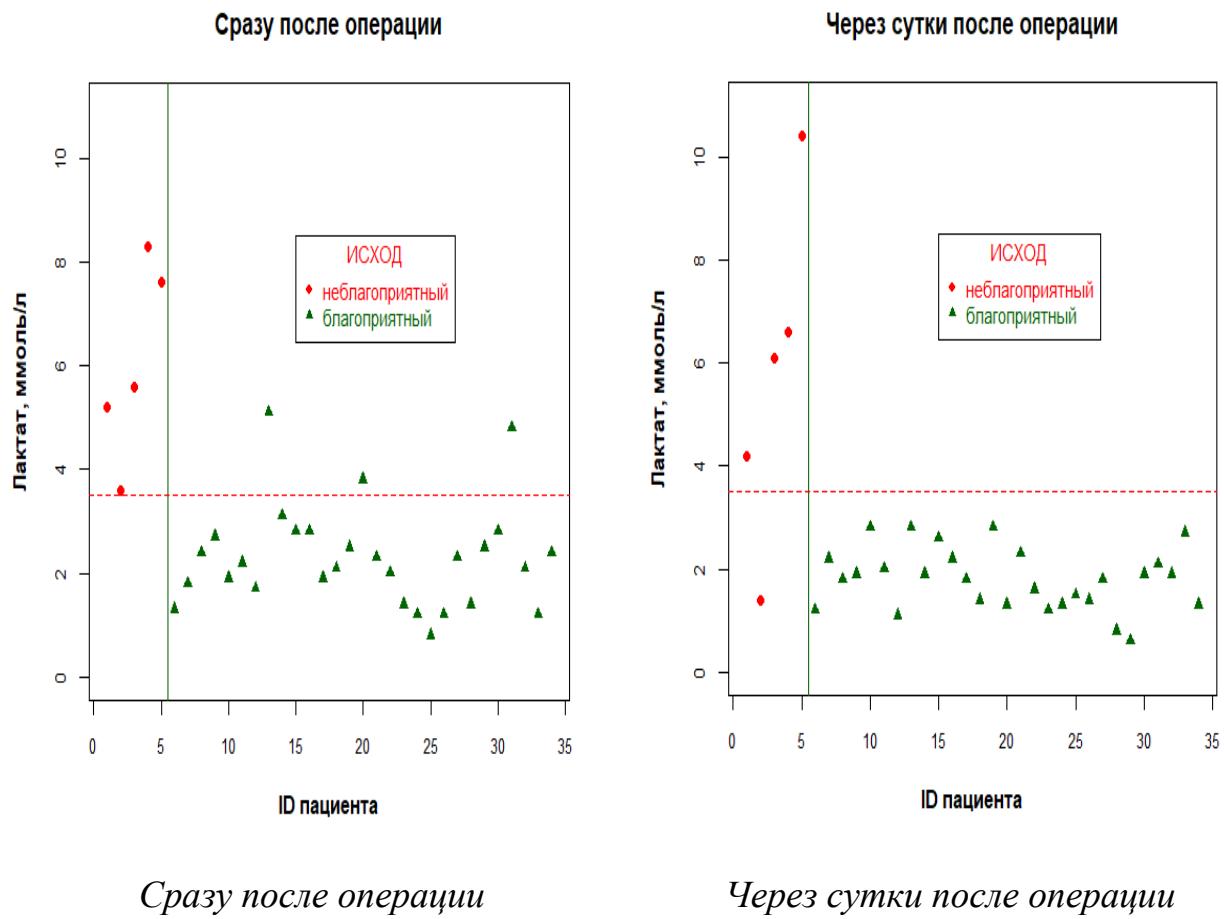


Рисунок 10 – Концентрация лактата в периоперационном периоде в зависимости от исхода лечения.

На основании полученных результатов с помощью многофакторного анализа была разработана математическая модель для прогнозирования исхода:

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

Для оценки вероятности благоприятного исхода сразу после операции мы использовали коэффициенты, отражающие уровни пяти гормонов: 17-гидроксипрегненолона, альдостерона, ДГЭА, кортизола, кортизона и кортикостерона.

У пациентов, у которых все коэффициенты на первом этапе исследования имели значения выше нуля, частота неблагоприятного исхода равна 0. У детей, у которых только один коэффициент из четырёх был равен 0, неблагоприятный исход имел место в 20% случаев, что 1,4 раза выше, чем по выборке в целом. В

подгруппе пациентов, у которых два коэффициента из четырёх равнялись 0, неблагоприятный исход развился в 33,3%, что 2,7 раза выше, чем во всей когорте пациентов, включённых в исследование. Среди 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).

Таким образом, вероятность неблагоприятного исхода наиболее высока у пациентов, у которых уровень хотя бы одного из четырёх коэффициентов равен нулю.

В первые сутки после операции вероятность неблагоприятного исхода существенно увеличивается, если коэффициенты 17-ОН-ПГН/КС и 17-ОН-ПГН/К3 равны нулю. Если значения указанных отношений не равны 0 одновременно, то благоприятный исход составляет почти 100%. В случае, если хотя бы один из этих коэффициентов имеет нулевое значение, вероятность неблагоприятного исхода увеличивается до 40%, что в 2,7 раза выше, чем по выборке в целом и в 10 раз больше по сравнению с пациентами, у которых значения коэффициентов выше нуля.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР №1

Новорожденная доношенная девочка Г. доставлена бригадой РКЦН в возрасте третьего часа жизни из родильного дома № 17 в крайне тяжелом состоянии с диагнозом: ВПР: Врожденная диафрагмальная грыжа, асфиксия в родах.

Из анамнеза известно, что беременность первая, протекала на фоне анемии. На 33 неделе гестации у плода диагностирована диафрагмальная грыжа.

Роды первые, на сроке 39 недель. Отмечалась слабость родовой деятельности, в связи с чем выполнена амниотомия, родостимуляция, вакуум-экстракция плода. Безводный промежуток 6 часов 50 минут. Околоплодные воды светлые. Вес при рождении 3000 г, длина тела 52 см. Оценка по шкале Апгар на первой и пятой минутах 3/5 баллов соответственно.

Состояние при рождении крайне тяжелое, обусловлено основным заболеванием и перенесенной гипоксией. Голова выражено конфигурирована. На первой минуте жизни, до первого вдоха выполнена интубация трахеи, начата ИВЛ со следующими параметрами: $\text{FiO}_2 = 0,8$; $\text{PIP} = 24 \text{ см H}_2\text{O}$; $\text{PEEP} = + 6 \text{ см H}_2\text{O}$; $f = 55/\text{минуту}$; $t_{\text{insp}} = 0,38 \text{ с}$ при этом $\text{SpO}_2 = 83\text{--}92\%$. При аусcultации лёгких дыхание проводится симметрично в верхних отделах, ослаблено в нижних, отмечается влажные хрипы над всей поверхностью. Тоны сердца смещены вправо. С рождения отмечалась артериальная гипотензия, в связи с чем после волемической нагрузки 0,9% раствором натрия хлорида в объёме 15 мл/кг назначена постоянная инфузия добутамина в дозе 8-15 мкг/кг/мин. По данным анализа газового состава и КОС крови (артерия пуповины) при рождении отмечается декомпенсированный смешанный ацидоз: $\text{pH} = 7,17$, $\text{pvCO}_2 = 85 \text{ мм рт. ст.}$, $\text{BE} = -13 \text{ ммоль/л}$; лактат = 6,4 ммоль/л; $\text{pvO}_2 = 27 \text{ мм рт. ст.}$; $\text{Hb} = 200\text{г/л}$. Судорог не отмечалось. На момент перевода медикаментозно седатирован фентанилом (3 мкг/кг/час).

На момент поступления в ОРИТН стационара нормотермии (температура тела $36,7^{\circ}\text{C}$). По данным анализа газового состава и КОС крови при поступлении в ОРИТ сохраняется декомпенсированный смешанный ацидоз ($\text{pH} = 7,21$; $\text{pvCO}_2 = 63 \text{ мм рт. ст.}$; $\text{BE} = -9 \text{ ммоль/л}$; лактат = 4,7 ммоль/л; $\text{pvO}_2 = 38 \text{ мм рт. ст.}$; гемоглобин = 183 г/л; гематокрит = 0,45 л/л).

С момента поступления обращало на себя внимание прогрессирование гемодинамических расстройств на фоне постоянной инфузии добутамина в дозе 15 мкг/кг/мин. С заместительной целью в рамках предоперационной подготовки введен «Солу-кортеф» в дозе 5 мг/кг. После введения гидрокортизона показатели артериального давления стали более стабильными, через 30 минут после введения препарата достигли 64/38 (47) мм рт. ст. Сразу с поступления с целью седации и анальгезии начата постоянная инфузия фентанила в дозе 5 мкг/кг/час. Однократно вводился сибазон с целью седации и синхронизации с ИВЛ, поддерживался медикаментозный сон. Неврологически на манипуляции реагирует выраженным беспокойством, вздрагиванием, гримасами. При пальпации головы отмечается болезненность. Кожа розовая, сухая. Продолжена ИВЛ с $\text{FiO}_2 = 0,6$; $\text{PIP} = 23 \text{ см}$

H_2O ; PEEP = + 7 см H_2O ; $f = 40$ в минуту; $t_{insp} = 0,4$. Экскурсии грудной клетки в полном объеме. Живот запавший, симметричный. Нижний край печени не пальпируется. Наружные половые органы сформированы по женскому типу, без особенностей. Анус сформирован. По желудочному зонду отходит скучное застойное содержимое. Стула на момент осмотра не было. Мочится.

Ребенок осмотрен неонатальным хирургом, выполнена рентгенограмма органов грудной и брюшной полостей, диагноз подтвержден. Оценка функционального состояния соответствовала IV классу по шкале ASA.

На вторые сутки жизни в условиях общей анестезии (фентанил 18 мкг/кг/час, атракуриум 0,8 мг/кг/час, мидазолам 0,22 мг/кг/час) по жизненным показаниям была выполнена торакоскопия, пластика диафрагмы. Скорость инфузии во время операции составляла 28 мл/кг/час. В связи с развившимся кровотечением проведена трансфузия одногруппной свежезамороженной плазмой в объеме 15 мл/кг. Почасовой темп диуреза во время операции составил 3,2 мл/кг/час. Показатели газового состава и КОС после операции: pH = 7,23; pCO₂ = 69 мм рт. ст; BE = -5 ммоль/л; лактат = 7,9 ммоль/л; pO₂ = 42 мм рт. ст.; Hb 161 г/л. Количество тромбоцитов в клиническом анализе крови 153 x 10⁹/л.

Диагноз после операции: Врожденная истинная диафрагмальная грыжа центральной (сухожильной) части диафрагмы.

В течении семидесяти двух часов после операции состояние ребенка оставалось крайне тяжелым, нестабильным, прогрессировали вентиляционно-перфузионные нарушения. Проводилась высокочастотная искусственная вентиляция легких с $FiO_2 = 1,0$, показатели SpO_2 на этом фоне находились в диапазоне 78-85%. Многократные попытки перевода ребенка на конвекциональную ИВЛ безуспешны (молниеносное снижение SpO_2). Гемодинамика оставалась нестабильной. Сохранялся геморрагический синдром в виде легочного кровотечения, кровоточивости слизистых оболочек. Выполнена повторная трансфузия одногруппной свежезамороженной плазмы из расчета 15 мл/кг. Проводилась кардиотоническая поддержка (добутамин, 10-15 мкг/кг/мин; допамин, 10 мкг/кг/мин с последующей заменой допамина на адреналин 0,2-0,5

мкг/кг/мин). Трижды болюсно вводился «Солу-кортеф» в дозе 5 мг/кг с положительным эффектом в виде повышения артериального давления.

На седьмые сутки жизни, несмотря на проводимую терапию, на фоне прогрессирования полиорганной недостаточности зарегистрирована остановка сердца, сердечно-лёгочная реанимация в течение тридцати минут без эффекта. Констатирована смерть. Курсовая доза «Солу-кортефа» за все время лечения составила 20 мг/кг. На аутопсии диагноз подтверждён. Послеоперационных осложнений не выявлено. Надпочечники соответствуют доношенному сроку, с участками кровоизлияний.

Показатели стероидного профиля в динамике представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Показатели стероидного профиля у ребенка с диафрагмальной грыжей и неблагоприятным исходом

Гормон, нмоль/л	Здоровые дети	До операции	Сразу после операции	Через 24 часа после операции
25-ОН-витамин D ₃		8,2	10,6	13,1
17-ОН-Прегненолон	66,06	5,2	<1,5	3,9
Кортизол	311,76	14,2	30,8	<2
Кортизон	246,53	20,5	60,7	21,7
Прогестерон	67,09	<0,3	0,5	0,48
ДГЭА	86,53	1,78	1,89	2,45
Альдостерон	0	<0,29	2,49	1,07
Кортикостерон	23,39	0,56	3,3	0,85
Лактат	<2,5	4,7	5,6	6,1

$$OШ \text{ длительности ИВЛ} > 96 \text{ ч} = \exp (33,67 - 0,014 \times [20,5] - 0,58 \times [10,6] + 0,76 \times [2,45] - 0,31 \times [85]) = 15,6$$

$$\text{Вероятность длительной ИВЛ} (> 96 \text{ часов}) = 0,940 (94,0\%)$$

$$OШ \text{ длительности лечения в ОРИТ} > 5 \text{ суток} = \exp (5,46 - 0,16 \times 1[1,5] - 0,015 \times [5,2 - 1,5] + 0,25 \times [0,3 - 0,5] + 0,078 \times [5,2 / 0,29 - 1,5 / 2,49]) = \mathbf{643,0}$$

$$\text{Вероятность длительного лечения в ОРИТ} (> 5 \text{ суток}) = \mathbf{0,998 (99,8\%)}$$

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

Новорожденная доношенная девочка М. доставлена из родильного дома в крайне тяжелом состоянии с диагнозом: «Врождённый порок развития: Правосторонняя диафрагмальная грыжа. Постгипоксическое состояние. Морфофункциональная незрелость.

Из анамнеза известно, что от второй беременности, в 33 недели гестации у плода диагностирована диафрагмальная грыжа. Роды вторые на сроке гестации 38 недель путём кесарева сечения по экстренным показаниям. Вес при рождении 2750 г, длина 48 см. Оценка по шкале Апгар на первой и пятой минутах 6/7 баллов соответственно. С рождения состояние тяжелое, тяжесть состояния обусловлена основным заболеванием. На первой минуте жизни выполнена интубация трахеи, начата ИВЛ со следующими параметрами: $\text{FiO}_2 = 0,6$; $\text{PIP} = 22 \text{ см H}_2\text{O}$; $\text{PEEP} + 6 \text{ см H}_2\text{O}$; $f = 45/\text{минуту}$; $t_{\text{insp}} = 0,37 \text{ с}$ при этом $\text{SpO}_2 90\text{-}94\%$. В родильном зале выполнена катетеризация пупочной вены, начаты инфузационная терапия и парентеральное питание из расчета 80 мл/кг. Показатели ЧСС и АД в пределах возрастных референсных значений, в медикаментозной поддержке не нуждалась.

По данным анализа газового состава и КОС крови (артерия пуповины) при рождении отмечается декомпенсированный смешанный ацидоз: $\text{pH} = 7,18$, $\text{pvCO}_2 = 50 \text{ мм рт. ст.}$, $\text{BE} = -9,7 \text{ ммоль/л}$; лактат = 7,9 ммоль/л; $\text{pvO}_2 = 41 \text{ мм рт. ст.}$; $\text{Hb} = 166 \text{ г/л}$. Судорог не отмечалось. На момент перевода медикаментозно седатирован фентанилом (3 мкг/кг/час).

На момент поступления в ОРИТН стационара нормотермии (температура тела $36,7^{\circ}\text{C}$). По данным анализа газового состава и КОС крови сохраняется декомпенсированный метаболический ацидоз ($\text{pH} 7,31$; $\text{pCO}_2 = 42 \text{ мм рт. ст.}$; $\text{BE} = -9,1 \text{ ммоль/л}$; лактат = 4,1 ммоль/л; $\text{pvO}_2 = 49 \text{ мм рт. ст.}$; $\text{Hb} = 183 \text{ г/л}$. С целью

анальгезии и седации продолжена постоянная инфузия фентанила в дозе 5 мкг/кг/час. Поддерживался медикаментозный сон. Неврологически на манипуляции минимальная реакция, быстро угасает. Кожа розовая, слабой увлажненности. Продолжена ИВЛ со следующими параметрами: $\text{FiO}_2 = 0,45$; $\text{PIP} = 21 \text{ см H}_2\text{O}$; $\text{PEEP} + 7 \text{ см H}_2\text{O}$; $f = 35$ в минуту; $t_{\text{insp}} = 0,38$. Экскурсии грудной клетки в полном объеме. Живот запавший, симметричный. Нижний край печени не пальпируется. Наружные половые органы по женскому типу, без особенностей. Анус сформирован. По желудочному зонду отделяемого нет. Стула на момент осмотра не было. Мочится.

Ребенок осмотрен неонатальным хирургом, выполнена рентгенограмма органов грудной и брюшной полостей, диагноз подтвержден. Оценка функционального состояния соответствовала IV классу по шкале ASA. Перед операцией однократно вводился гидрокортизон в дозе 5 мг/кг.

На первые сутки жизни в условиях общей анестезии (фентанил 18 мкг/кг/час, атракуриум 0,8 мг/кг/час, мидазолам 0,22 мг/кг/час) по жизненным показаниям выполнена торакоскопия, пластика купола диафрагмы. Скорость инфузии во время операции составляла 25 мл/кг/час. В связи с геморрагическими проявлениями проведена трансфузия одногруппной свежезамороженной плазмой в объеме 15 мл/кг. Почасовой темп диуреза во время операции составил 2,9 мл/кг/час. Показатели газового состава и КОС после операции: $\text{pH} 7,30$; $\text{pCO}_2 29$ мм рт. ст; $\text{BE} -10,6$ ммоль/л; лактат 1,4 ммоль/л; $\text{pO}_2 74$ мм рт. ст.; $\text{Hb} 145\text{г/л}$. Количество тромбоцитов в клиническом анализе крови $253 \times 10^9/\text{л}$.

Диагноз после операции: Брожденная ложная диафрагмальная грыжа.

В раннем послеоперационном периоде с целью коррекции гемодинамических расстройств вводили добутамин в дозе 10-5 мкг/кг/мин в течении семидесяти часов. Так же дважды водился гидрокортизон по 5 мг/кг, суммарная доза составила 15 мг/кг. Через 158 часов после операции ребенок экстубирован. На десятые сутки жизни переведена в отделение патологии новорожденных в среднетяжелом состоянии.

Показатели стероидного профиля в динамике представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Показатели стероидного профиля у ребенка с диафрагмальной грыжей и благоприятным исходом

Гормон, нмоль/л	Здоровые дети	До операции	Сразу после операции	Через 24 часа после операции
25-ОН-витамин D ₃		3,0	2,5	3,7
17-ОН-Прегненолон	66,06	6,7	27,7	65,8
Кортизол	311,76	3,1	73,5	501,7
Кортизон	246,53	24,2	151,8	241,5
Прогестерон	67,09	4,16	6,25	42,98
ДГЭА	86,53	1,82	25,62	5,5
Альдостерон	0	<0,29	0,71	< 0,29
Кортикостерон	23,39	< 0,1	6,27	9,08
Лактат	< 2,5	4,1	2,7	1,9

$$ОШ \text{ длительности ИВЛ} > 96 \text{ ч} = \exp (33,67 - 0,014 x [151,8] - 0,58 x [2,5] + 0,76 x [5,5] - 0,31 x [92]) = 21,0$$

Вероятность длительной ИВЛ (> 96 часов) = 1,0 (100%)

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Дети с врождёнными пороками развития, нуждающиеся в хирургическом вмешательстве в раннем неонатальном периоде, являются самой уязвимой группой пациентов неонатальных отделений реанимации и интенсивной терапии, поскольку они испытывают сильнейший дистресс, обусловленный как основным заболеванием, так и инвазивностью мероприятий интенсивной терапии на всех этапах лечебного процесса, начиная с родильного зала и заканчивая хирургическим вмешательством.

Одним из факторов «терапевтической» агрессии является и медицинская эвакуация, ассоциированная с непреднамеренным охлаждением и воздействием ряда других неблагоприятных факторов – шум, вибрация и др., что полностью укладывается в концепцию «двойного» удара, предложенную проф. А.П. Зильбером [9, 38].

Это подтверждается результатами проведённого исследования, которые свидетельствуют о том, что именно степень выраженности стресса и гипоксии, как при поступлении, так и сразу после операции ассоциированы с высокой вероятностью длительной инвазивной искусственной вентиляции лёгких и лечения в ОРИТ.

Обращает на себя внимание резкое снижение концентрации 25-гидроксихолекальциферола по сравнению с возрастной нормой у детей всех групп, независимо от наличия ВПР, однако, у детей с пороками развития дефицит был более выраженным и нарастал в динамике, что, вероятнее всего, обусловлено отсутствием грудного вскармливания и дотации витамина D в периоперационном периоде, запасы которого в организме постепенно истощались. Вероятнее всего, это обусловлено относительно недостаточным поступлением эргокальциферола в организм матери на поздних сроках беременности (наряду со снижением синтеза холекальциферола в коже ввиду минимальной инсоляции в осенне-зимний период,

на который пришлась большая часть второй половины беременности). Кальциферол способен проникать через плаценту и его концентрация в крови плода коррелирует с концентрацией у матери, что также подтверждается полученными нами результатами. Аналогичные результаты были получены и другими исследователями [4, 5, 20, 54].

В частности, Нароган М.В. и соавт. (2018) отмечают, что большинство детей, независимо от срока гестации, при рождении имеют недостаточный уровень витамина D, при этом средние значения 25(OH)D в крови у детей на первой неделе жизни не достигали 15 нг/мл [5].

Крайне важно подчеркнуть и то, что все новорожденные, включенные в исследование, имели нормальные антропометрические показатели, что свидетельствует о достаточном поступлении холекальциферола и эргокальциферола в организм матерей в 1-м триместре беременности. Можно утверждать, что дефицит возник как вследствие снижения инсоляции к моменту родов, так и несоответствия алиментарного поступления возрастающим потребностям фетоплацентарного комплекса в третьем триместре беременности.

Наиболее интересно, на наш взгляд, что при оценке влияния степени выраженности дефицита 25-гидроксихолекальциферола на течение раннего послеоперационного периода у детей с ВПР было установлено, что дети с крайне низкой его концентрацией (< 8 нг/мл) нуждаются в более длительной инфузии наркотических анальгетиков, респираторной поддержке и продолжительном лечении в ОРИТ, что, вероятнее всего, обусловлено более тяжелым исходным состоянием пациентов.

Полученные нами результаты свидетельствуют о необходимости своевременного выявления дефицита витамина D в раннем неонатальном периоде, особенно у детей, находящихся в критическом состоянии, поскольку его устранение позволит улучшить результаты интенсивной терапии, что подтверждается работами других авторов [20, 22, 93, 117].

У новорожденных детей Санкт-Петербурга, родившихся в осенне-зимне-весенний период, наблюдается значительное снижение концентрации 25-гидроксихолекальциферола относительно возрастной нормы.

Наиболее выраженный дефицит 25-гидроксихолекальциферола характерен для детей с тяжелыми ВПР, требующими длительного лечения в условиях ОРИТ, что свидетельствует о клинической значимости его исследования при оценке тяжести состояния новорожденных, нуждающихся в экстренном хирургическом вмешательстве для прогнозирования течения и исхода заболевания [33, 51-54, 56, 61, 73, 78, 81, 93, 103-105, 117-120, 122, 125].

После хирургической коррекции ВПР на фоне мероприятий интенсивной терапии отмечалось изменение концентрации практически всех стероидов. На вторые сутки после операции концентрация кортизола увеличилась на фоне экзогенного введения глюкокортикоидов в три раза, отмечалось снижение кортикостерона, прогестерона в 2 раза, существенное снижение ДГЭА (в 17 раз). Примечательна динамика концентрации альдостерона. В частности, в предоперационном периоде имело место резкое увеличение его концентрации, при этом показатели были в шесть раз выше по сравнению с детьми без ВПР, что, скорее всего, обусловлено массивной волемической нагрузкой [55]. В последующем было зарегистрировано двукратное снижение, что связано с уменьшением объема вводимой жидкости.

В тоже время, концентрация ДГЭА у детей с ВПР изначально составляла пятьдесят процентов от показателей здоровых детей и продолжала стремительно снижаться в течение всего послеоперационного периода, независимо от объема хирургического лечения, тяжести послеоперационного периода и методов анальгезии. Аналогичная ситуация была характерна и для предшественников глюкокортикоидов и альдостерона, что вероятнее всего, свидетельствует об истощении механизмов компенсации [10, 11, 36, 37].

Исходная концентрация кортизола у детей с пороками развития была существенно выше возрастных референсных значений, что, вероятнее всего, свидетельствует о наличии значительной стрессорной реакции. В тоже время,

отмечается существенное снижение уровня остальных стероидов. Увеличение концентрации кортизола в динамике обусловлено введением гидрокортизона. Все пациенты с летальным исходом имели выраженный дефицит ДГЭА и альдостерона: менее 1,7 нмоль/л и 0,29 нмоль/л соответственно. Также у них отмечалось снижение кортикостерона (1,6 vs 7,22; $p=0,05$). Концентрация кортизола и кортизона не имела значимых различий в зависимости от исхода.

Анализ литературы подтвердил предположения о зависимости концентрации кортизола от множества факторов – срока гестации, патологии плода и матери, «зрелости» плода и фетоплацентарного кровотока в целом, длительности родов и метода родоразрешения [10, 11, 90]. Дети с ВПР, получавшие экзогенный гидрокортизон, не имели дефицита кортизола и кортизона, влияющего на тяжесть состояния.

На основании проведенного исследования установлено, что у всех детей с врождёнными пороками развития, независимо от риска летального исхода, имеет место значительное снижение концентрации гормонов-предшественников кортизола (рисунок 11) по сравнению с показателями здоровых новорождённых: это характерно для всех этапов периоперационного периода.

Уровень кортизола, кортизона, прогестерона и дегидроэпиандростерона перед операцией у детей с НРЛИ был значительно ниже по сравнению с показателями здоровых новорождённых, но существенно превышал значения у пациентов с ВРЛИ, что свидетельствовало о наличии выраженного стресса у всех детей с ВПР, однако у детей с НРЛИ реакция на него была физиологической, в то время как у пациентов с ВРЛИ отмечались явные признаки дефицита кортизола и дисфункции надпочечников, что сопоставимо с данными других авторов. E.F. Fernandez et al. (2010) были получены данные, свидетельствующие о том, что низкий уровень кортизола перед операцией ассоциирован с необходимостью медикаментозной поддержки гемодинамики [42].

В первые сутки после операции уровень кортизола и кортизона у пациентов с ВРЛИ значительно увеличился, однако концентрация прогестерона,

дегидроэпиандростерона, прогестерона и кортикостерона оставалась низкой, как по сравнению со здоровыми новорождёнными, так и детьми с НРЛИ.

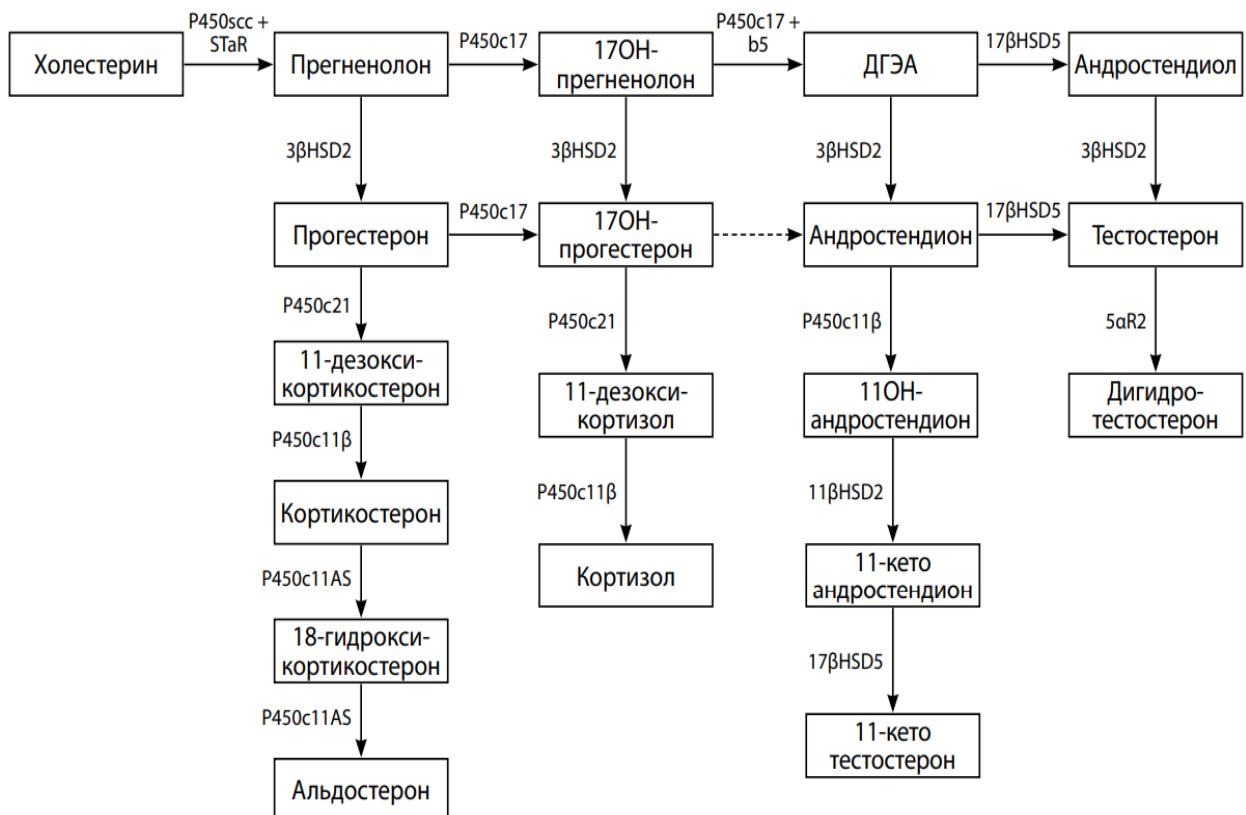


Рисунок 11 – Схема стероидогенеза

Вероятнее всего, это было обусловлено экзогенным введением кортикоидов на фоне выраженных гемодинамических нарушений. Одной из причин этого может быть и то, что все указанные биологически активные вещества были использованы для синтеза кортизола – основного гормона надпочечников, направленного на адаптацию к стрессорным воздействиям, то есть в качестве основного организмом был выбран альтернативный путь стероидогенеза: «17-дегидропрегненолон – Кортизол» (рисунок 11). Аналогичные результаты получены при исследовании кортизола в крови у недоношенных новорождённых, у которых максимально высокая концентрация гормона была у умерших пациентов, при этом корреляционная зависимость с оценкой тяжести состояния по какой-либо шкале отсутствовала [41].

В раннем послеоперационном периоде, на фоне уменьшения стрессорного воздействия, уровень кортизола и кортизона у детей с ВРЛИ статистически значимо снизился по сравнению с показателями II этапа исследования и был сопоставим со значениями пациентов с НРЛИ, хотя концентрация кортизола существенно превышала показатели здоровых детей у всех пациентов с ВПР, независимо от риска летального исхода.

Концентрация дегидроэпиандростерона в раннем послеоперационном периоде была максимальной у детей с ВРЛИ, при этом отношение 17-ОН-прегненолон / ДГЭА существенно снизилось, как по сравнению с предыдущим этапом исследования, так и показателями здоровых детей. Различий в значении коэффициента 17-ОН-прегненолон / ДГЭА в зависимости от вероятности летального исхода выявлено не было.

Вероятнее всего, на фоне стабилизации состояния был запущен еще один механизм стероидогенеза: «17-дегидропрегненолон – дегидроэпиандростерон – 11-кетотестерон», поскольку запасы ферментов, позволяющих синтезировать кортизол, на фоне катаболизма критического состояния были уже израсходованы, что усугубило тяжесть состояния пациентов и явилось причиной неблагоприятного течения заболевания.

Полученные результаты сопоставимы с имеющимися данными литературы, хотя число подобных публикаций крайне невелико и свидетельствует о необходимости дальнейшего научного поиска.

Целесообразность оценки уровней гормонов-предшественников кортизола обусловлена тем, что при необходимости экзогенного введения кортикоидов с целью устранения гемодинамических нарушений, изолированная оценка уровня кортизола, как в крови, так и в слюне, не обладает диагностической ценностью, не отражает истинной тяжести состояния и не позволяет принять правильного тактического решения [2, 41, 90, 100].

Истощение гормонов-предшественников в плазме крови, как сразу после окончания хирургического вмешательства, так и в первые сутки после него, о чём свидетельствуют низкие показатели коэффициентов, является предиктором

необходимости длительного лечения в ОРИТ даже у детей с благоприятным исходом лечения.

При оценке тяжести состояния новорожденных с врождёнными пороками развития в раннем послеоперационном периоде особое внимание необходимо уделять концентрации таких гормонов, как 17-ОН-прегненолон и дегидроэпиандростерон, поскольку их снижение до минимального уровня и даже нуля сопряжено с крайне высоким риском неблагоприятного исхода заболевания.

Существенное значение, как предикторы исхода лечения, имеют коэффициенты 17-гидроксипрегненолон / дегидроэпиандростерон и альдостерона, кортизола, кортизона и кортикостерона, поскольку если значения всех коэффициентов превышают нуль, благоприятный исход отмечается в 100% случаев. После хирургического вмешательства особое значение имеют коэффициенты 17-гидроксипрегненолон / кортикостерон и 17-гидроксипрегненолон / кортизол. Если их значения превышают «0», вероятность благоприятного исхода составляет 96%, в противном случае она равна всего лишь 67%. Алгоритм оценки вероятности благоприятного исхода при поступлении в ОРИТ сразу после хирургического вмешательства и через сутки после операции представлен на рисунках 12 и 13.

Уровень лактата в крови является единственным независимым предиктором летального исхода лечения у детей с врождёнными пороками развития, нуждающихся в хирургическом вмешательстве в раннем неонатальном периоде, что сопоставимо с данными других авторов [74, 85]. Выраженная гиперлактатемия ассоциируется с высокой вероятностью гибели ребёнка в раннем послеоперационном периоде.

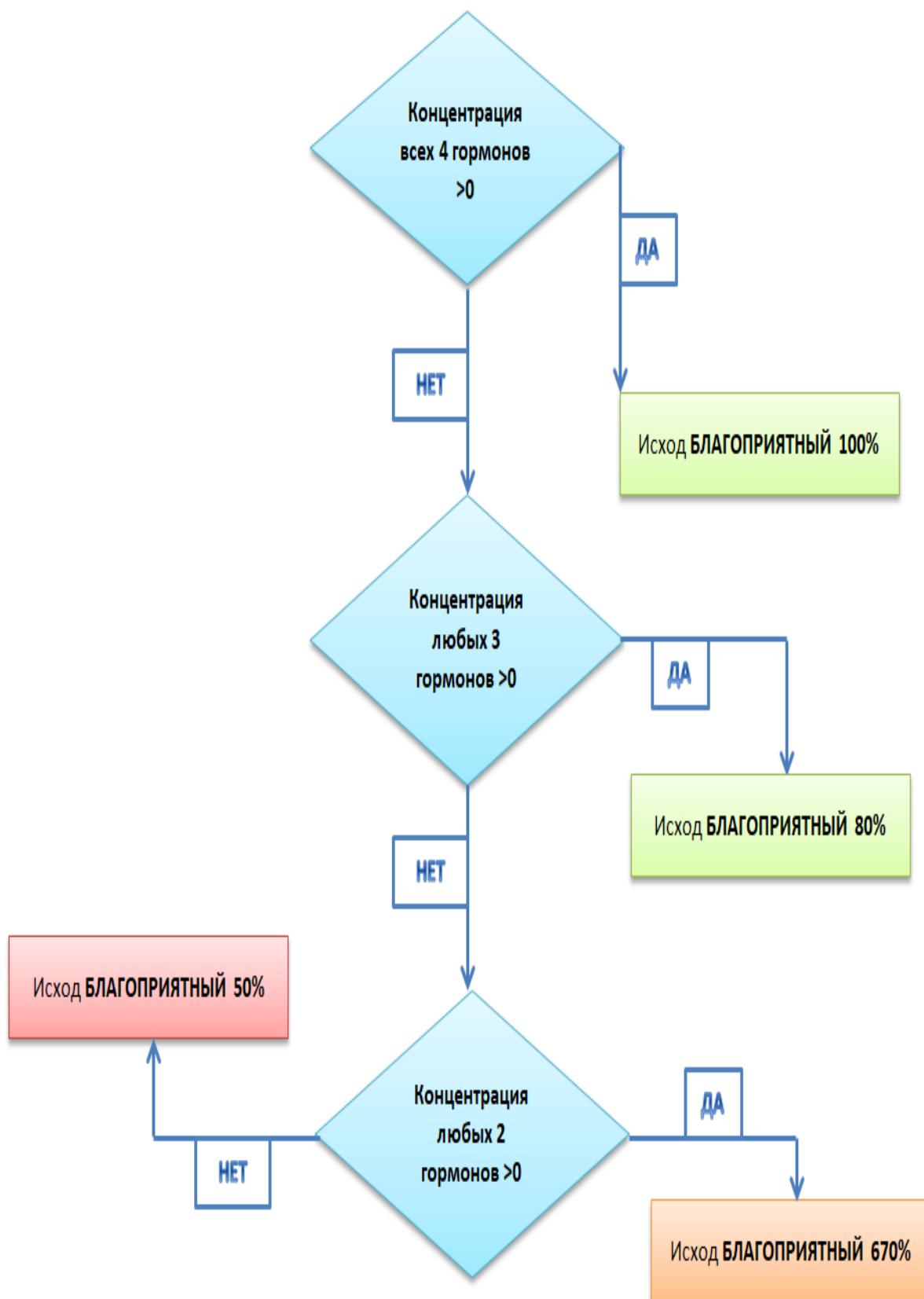


Рисунок 12 – Алгоритм оценки вероятности благоприятного исхода при поступлении новорожденного в ОРИТ сразу после хирургического вмешательства

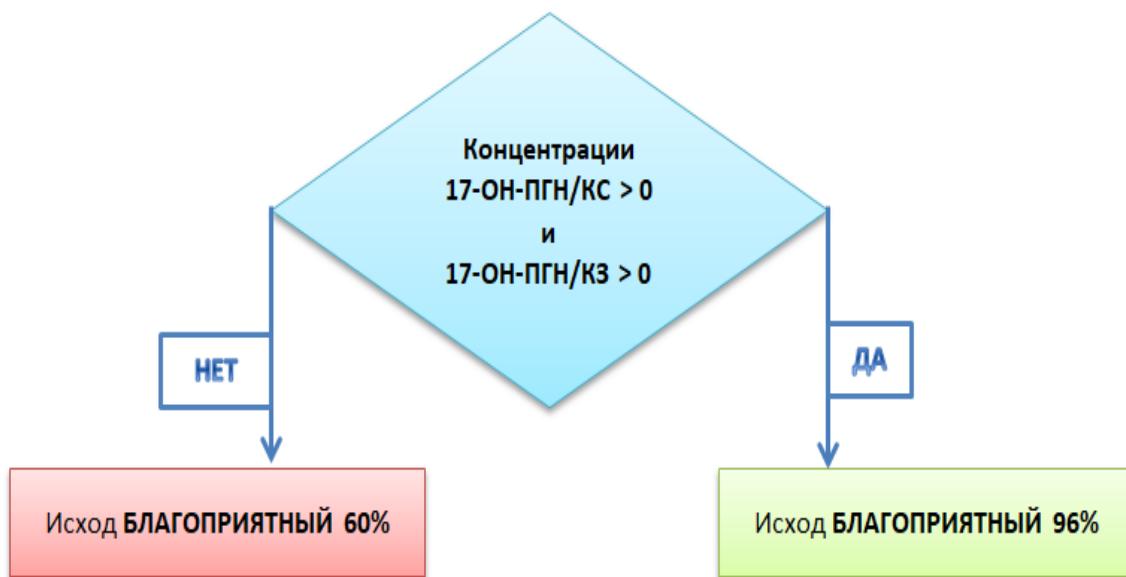


Рисунок 13 – Алгоритм оценки вероятности благоприятного исхода в первые сутки после операции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врождённые пороки развития являются одной из наиболее серьезных проблем современной перинатологии, поскольку их поздняя диагностика непосредственно после рождения ребёнка может стать причиной развития критических состояний неонатального периода с высокой вероятностью летального исхода, особенно при пороках развития, являющихся частью какого-либо синдрома.

Перенесённый родовой стресс на фоне имеющихся тяжёлых врождённых аномалий и необходимость проведения мероприятий интенсивной терапии и хирургического вмешательства, направленного на устранение жизнеугрожающих расстройств гомеостаза, может привести к развитию дистресса, острой надпочечниковой недостаточности и адреналового криза, что усугубляет тяжесть течения патологического процесса.

К сожалению, в настоящее время отсутствуют оригинальные работы, посвящённые данной проблеме, что и явилось основанием для проведения данного исследования, целью которого явилось изучение особенностей гормонального статуса у новорожденных с врожденными пороками развития в зависимости от исхода лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Установлено, что у всех новорождённых с врождёнными пороками развития 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 кортикоидов и низкого уровня остальных гормонов надпочечников в первые сутки после операции у новорождённых с ВПР является ранним маркером неблагоприятного течения заболевания, поэтому вопрос о необходимости назначения стресс-доз кортикоидов перед операцией у данной категории остаются открытым. Мы полагаем, что их назначение оправдано

лишь при наличии доказанной надпочечниковой недостаточности, имеющей клинико-лабораторные проявления.

Продемонстрировано, что для детей с тяжелыми ВПР, требующими длительного лечения в условиях ОРИТ, характерен выраженный дефицит 25-гидроксихолекальциферола, что свидетельствует о его клинической значимости при оценке тяжести состояния новорожденных, нуждающихся в экстренном хирургическом вмешательстве.

Продемонстрировано, что для детей с врождёнными пороками развития и низкой вероятностью летального исхода в предоперационном периоде характерны более высокие показатели кортизона, кортизола и кортикостерона, что является отражением функционирования физиологических механизмов адаптации к стрессу.

Доказано, что фактором риска летального исхода у новорождённых с ВПР, нуждающихся в лечении в ОРИТ, являются низкие концентрации гормонов-предшественников кортизола и 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).

Разработаны математические модели прогнозирования длительности искусственной вентиляции более девяносто шести часов и лечения в ОРИТ более пяти суток, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью.

Выявлено, что единственным независимым предиктором летального исхода у новорожденных с пороками развития является концентрация лактата как сразу после операции, так и в первые сутки после неё, при этом показатели стероидного профиля никакого существенного влияния на исход заболевания не оказывали.

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. 25-
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 кортикоидов 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 по разработке 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 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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрович, Ю.С. Сердечно-легочная реанимация новорожденного в родильном зале / Ю.С. Александрович, Д.О. Иванов, К.В. Пшениснов // Педиатр. – 2019. – Т. 10, № 4. – С. 5-16.
2. Амлаев, К.Р. Современные представления о стрессе / К.Р. Амлаев // Врач. – 2020. – Т. 31, № 8. – С. 18-24.
3. Бангерт, С.К. Клиническая биохимия / С.К. Бангерт, В.Д. Маршал – 6-е издание, перераб. и доп. / Пер. с англ. – М.–СПб.: издательство Бином – Диалект, 2011. – 408 с.
4. Витамин D и провоспалительные цитокины у новорожденных от матерей с эндокринной патологией / И.Н. Захарова, В.А. Курьянинова, Н.Е. Верисокина [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2019. – № 4. – С. 66–69.
5. Витамин D у новорожденных и недоношенных детей / М.В. Нароган, И.И. Рюмина, К.Н. Крохина [и др.] // НЕОНАТОЛОГИЯ: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 6, №3. – С. 134-138.
6. Выбор метода статистического анализа / А.Н. Кузовлев, М.Я. Ядгаров, Л.Б. Берикашвили [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – №3. – С. 88-93.
7. Гусакова, Е.А. Значение глюкокортикоидов в организации стресс-реакции организма / Е.А. Гусакова, И.В. Городецкая // Вестник ВГМУ. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 24-35.
8. Зайчик, А.Ш. Патобиохимия (эндокринно-метаболические нарушения). Учебник для студентов медицинских ВУЗов / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – изд-е 3-е, дополненное и исправленное. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. – 768 с.
9. Зильбер, А.П. Этюды критической медицины / А.П. Зильбер – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 568 с.
10. Иванов, Д.О. Водно-электролитные и эндокринные нарушения у детей раннего возраста / Д.О. Иванов, Д.Н. Сурков, Т.К. Мавропуло – СПб.: Информ-Навигатор, 2013. – 920 с.

11. Иванов, Д.О. Особенности формирования метаболических нарушений в перинатальный период, детском и подростковом возрасте / Д.О. Иванов, М.О. Ревнова // Университетский терапевтический вестник. – 2021. – Т. 3, № 3. – С 5-15.
12. Кирилочев, О.К. Побочные проявления искусственной вентиляции легких и катетеризации подключичной вены у новорожденных / О.К. Кирилочев // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, №1. – С. 242-243.
13. Клинические рекомендации (протоколы) по неонатологии / под ред. Д.О. Иванова. – СПб.: Информ-Навигатор, 2016.
14. Клинические рекомендации «Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром)» / Н.Г. Мокрышева, Г.А. Мельниченко, Л.В. Адамян [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18. – №3. – С. 345-382.
15. Колесник, Е.А. Стress-реакция как защитный иммунный механизм, направленный на восстановление гомеостаза организма / Е.А. Колесник // Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение. – 2020. – Т. 4, № 12. – С. 5-14.
16. Кубышкина, А.В. Особенности гормонального статуса поздних недоношенных детей в раннем неонатальном периоде / А.В. Кубышкина, И.И. Логвинова // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 15–23.
17. Майер, Р.Ф. Интенсивная терапия новорожденных. Доказательность и опыт / Р.Ф. Майер, М. Обладен; пер. с нем. – М.: МЕДпресс-информ, 2021.
18. Междисциплинарное оказание помощи новорожденным с расщелиной губы и нёба в условиях детской многопрофильной больницы / А.А. Мамедов, Ю.О. Волков, А.А. Корсунский [и др.] // Лечащий врач. – 2021. – № 8. – С. 39-44.
19. Морякина, С.В. Динамика изменений числа тромбоцитов, тромбоцитарных индексов и СОЭ у студентов до и после сдачи экзамена / С.В. Морякина, В.А. Анзоров // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2019. – № 6-2. – С. 11-14.

20. Налетов, А.В. Эффективность использования витамина D с целью формирования пищевой толерантности к белкам коровьего молока у детей с пищевой аллергией / А.В. Налетов, Т.И. Шапченко, Д.И. Масюта // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 4. – С. 25–29.
21. Нуралиева, Н.Ф. Вторичная надпочечниковая недостаточность — новые аспекты диагностики и лечения / Н.Ф. Нуралиева, М.Ю. Юкина, Е.А. Трошина // Доктор.Ру. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 51–59.
22. Обеспеченность витамином D детей первого года жизни, страдающих пищевой аллергией и проживающих в условиях военного конфликта в Донбассе / А.В. Налетов, Т.И. Шапченко, Н.А. Свистунова [и др.] // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 2. – С. 51–56.
23. Определение объема выборки / В.В. Лихванцев, М.Я. Ядгаров, Л.Б. Берикашвили [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – №6. – С. 77-86.
24. Оценка концентрации провоспалительных цитокинов у недоношенных детей на фоне саплементации холекальциферола / Н.Е. Верисокина, М.А. Петросян, Л.Я. Климов [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2023. – Т. 68, № S4. – С. 144-145.
25. Перинатальный стресс: этиопатогенетические факторы развития у новорожденных / А.Н. Аксенов, Л.С. Логутова, И.И. Бочарова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2022. – Т. 22, № 3. – С. 21-29.
26. Пыков, М.И. Ультразвуковая характеристика надпочечников у новорожденных детей / М.И. Пыков, М.С. Ефимов, В.Г. Макушева // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 30. – С. 8-15.
27. Роль гипокальциемии и витамина D₃ в патогенезе фобий при хроническом аутоиммунном тироидите Хасимото / Ю.И. Строев, П.А. Соболевская, Л.П. Чурилов [и др.] // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 4. – С. 39–42.
28. Руководство по перинатологии / Д.О. Иванов, В.О. Атласов, С.А. Бобров [и др.] // СПб.: Информ-Навигатор, 2015. – 1216 с.

29. Руководство по перинатологии / под редакцией Д. О. Иванова / СПб.: Информ-Навигатор, 2019. – Т. 1. – 936 с.
30. Селье, Г. Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье. – М.: Медгиз, 1960. – 254 с.
31. Селье, Г. Стресс без дистресса / Г. Селье. – М.: Прогресс, 1979. – 123 с.
32. Солнцева, А.В. Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей: уч.-метод. пособие / А.В. Солнцева – Минск: БГМУ, 2018.
33. Уровень витамина D, остеокальцина и бета-CROSS LAPS у недоношенных новорожденных в зависимости от массы тела и срока гестации / М.А. Петросян, Н.Е. Верисокина, Л.Я. Клинов [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2023. – Т. 68, № S4. – С. 168.
34. Филиппова, Ю.А. Диагностические аспекты синдрома Уотерхауса-Фридриксена / Ю.А. Филиппова, И.В. Образцов, Г.Ю. Бабаджанова // StudNet. 2021. – Т. 4, № 5. – С. 62.
35. Хирургическое лечение новорожденного в критическом состоянии с интраперикардиальной тератомой: клиническое наблюдение / Ю.И. Кучеров, Ю.В. Жиркова, М.В. Тарайн [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 169-175.
36. Шабалов, Н.П. Детские болезни. Учебник для вузов / Н.П. Шабалов – СПб.: Питер, 2019.
37. Шабалов, Н.П. Неонатология. Учебное пособие в двух томах / Н.П. Шабалов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
38. Шмаков, А.Н. Дистанционное консультирование и межгоспитальная транспортировка детей в критических состояниях / А.Н. Шмаков, С.В. Данченко, К.В. Бударова. – СПб.: «Спецлит», 2024. – 92 с.
39. 2024 Focused Update: Guidelines on use of corticosteroids in sepsis, acute respiratory distress syndrome, and community-acquired pneumonia / D. Chaudhuri, A.M. Nei, B. Rochwerg et al. // Crit Care Med. – 2024. – Vol. 52m N 5. – e219-e233.

40. A randomized controlled trial of corticosteroids in pediatric septic shock: a pilot feasibility study / K. Menon, D. McNally, K. O'Hearn [et al.] // *Pediatr Crit Care Med.* – 2017. – Vol. 18, N 6. – P. 505-512.
41. Absence of relationship between serum cortisol and critical illness in premature infants / I. Prelipcean, J.L. Wynn, L. Thompson [et al.] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2021. – Vol. 106, N 4. – P. 408-412.
42. Adrenal function in newborns undergoing surgery / E.F. Fernandez, R. Montman, K.L. Watterberg // *J Perinatol.* – 2010. – Vol. 30, N 12. – P. 814-818.
43. Adrenal insufficiency in neonates after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass / J.H. Crawford, M.S. Hull, S. Borasino [et al.] // *Paediatr Anaesth.* – 2017. – Vol. 27, N 1. – P. 77-84.
44. Adrenal insufficiency in septic patients admitted to intensive care unit: prevalence and associated factors / N. Hashemi-Madani, M. Miri, Z. Emami [et al.] // *Med J Islam Repub Iran.* – 2021. – N 35. – P. 154.
45. Adrenal insufficiency management in the pediatric emergency setting and risk factors for adrenal crisis development / E. Abrigo, J. Munarin, C. Bondone [et al.] // *Ital J Pediatr.* – 2023. – Vol. 49. – N 1. – P. 63.
46. Adrenocortical dysfunctions in neonatal septic shock / V. Bhat, S.S. Saini, N. Sachdeva [et al.] // *Indian J Pediatr.* – 2022. – Vol. 89, N 7. – P. 714-716.
47. Adrenocortical function in the very low birth weight infant: improved testing sensitivity and association with neonatal outcome / C. Korte, D. Styne, T.A. Merritt [et al.] // *J Pediatr.* – 1996. – Vol. 128, N 2. – P. 257-63.
48. Ahmed, A. Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) after pediatric cardiac surgery / A. Ahmed, R. Kesman, M.E. Lee // *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* – 2024. – Vol. 15, N 2. – P. 209-214.
49. Alamarat, Z. Management of acute bacterial meningitis in children / Z. Alamarat, R. Hasbun // *Infect Drug Resist.* – 2020 – N 13. – P. 4077-4089.
50. Anane-Fenin, B. Prevalence, pattern, and outcome of congenital anomalies admitted to a neonatal unit in a low-income country-a ten-year retrospective study / B.

Anane-Fenin, D.A. Opoku, L. Chauke // Matern Child Health J. – 2023. – Vol. 27, N 5. – P. 837-849.

51. Association between vitamin D level and bronchopulmonary dysplasia: A systematic review and meta-analysis / H.W. Park, G. Lim, Y.M. Park [et al.] // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, N 7. – e0235332.

52. Association between vitamin D status and sepsis in children: A meta-analysis of observational studies / D. Xiao, X. Zhang, J. Ying [et al.] // Clin Nutr. – 2020. – Vol. 39, N 6. – P. 1735-1741.

53. Association of vitamin D status at birth with pulmonary disease morbidity in very preterm infants / X. Zhang, K. Luo, X. He [et al.] // Pediatr Pulmonol. – 2021. – Vol. 56, N 5. – P. 1215-1220.

54. Associations between maternal vitamin D status during three trimesters and cord blood 25(OH)D concentrations in newborns: a prospective Shanghai birth cohort study / X. Wang, X. Jiao, Y. Tian [et al.] // Eur J Nutr. – 2021. – Vol. 60, N 6. – P. 3473-3483.

55. Bourchier, D. Plasma aldosterone levels in the 1st week of life in infants of less than 30 weeks gestation / D. Bourchier / Eur J Pediatr. – 2005. – Vol. 164, N 3. – P. 141-5.

56. Bozkurt, H.B. Investigation of the serum vitamin D level in infants followed up with the diagnosis of laryngomalacia: a case-control study / H.B. Bozkurt, M. Çelik // Eur Arch Otorhinolaryngol. – 2021. – Vol. 278, N 3. – P. 733-739.

57. Can the human neonate mount an endocrine and metabolic response to surgery? / K.J. Anand, M.J. Brown, R.C. Causon [et al.] // J Pediatr Surg. – 1985. – N 20. – P. 41-48.

58. Cantu, M. Neonatal endocrine diseases / M. Cantu, P. Kandhal // Emerg Med Clin North Am. – 2023. – Vol. 41, N 4. – P. 821-832.

59. Ceccato, F. Central adrenal insufficiency: open issues regarding diagnosis and glucocorticoid treatment / F. Ceccato, C. Scaroni // Clin Chem Lab Med. – 2019. – Vol. 57, N 8. – P. 1125-1135.

60. Chay, P.C. Pharmacokinetic- pharmacodynamic relationships of morphine in neonates / P.C. Chay, B.J. Duffy, J.S. Walker // Clin Pharmacol Ther. – 1992. – N 51. – P. 334-42.
61. Comparison of umbilical cord serum vitamin D levels between infants with transient tachypnea of the newborn and those without respiratory distress / H. Boskabadi, G. Maamouri, F. Kalani-Moghaddam [et al.] // Arch Iran Med. – 2020. – Vol. 23, N 8. – P. 530-535.
62. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline / P.W. Speiser, W. Arlt, R.J. Auchus [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2018. – Vol. 103, N 11. – P. 4043-4088.
63. Congenital disorders. World Health Organization: 7 February 2023. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects>. Ссылка активна 31.12.2024.
64. Corticosteroid therapy in neonates undergoing cardiopulmonary bypass: randomized controlled trial / E.M. Graham, R.H. Martin, J.R. Buckley [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2019. – Vol. 74, N 5. – P. 659-668.
65. Corticosteroids and other anti-inflammatory strategies in pediatric heart surgery: a national survey of practice / D.P. Fudulu, A. Schadenberg, B. Gibbison [et al.] // World J Pediatr Congenit Heart Surg. – 2018. – Vol. 9, N 3. – P. 289-293.
66. Corticosteroids for treating sepsis in children and adults / D. Annane, E. Bellissant, P.E. Bollaert [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2019. – Vol. 12, N 12. – CD002243.
67. Corticosteroids in the intensive care unit: evidence-based recommendations / R.A. Reyes-Monge, L.M. Méndez-Martínez, S. González-Sotelo [et al.] // ICU management and practice. – 2024. – Vol. 24, N 1. – P. 48-52.
68. Cortisol cut-points for the glucagon stimulation test in the evaluation of hypothalamic pituitary adrenal axis / T. Ach, H. Yosra, M. Jihen [et al.] // Endocr J. – 2018. – Vol. 65, N 9. – P. 935-942.

69. Current insights into adrenal insufficiency in the newborn and young infant / F. Buonocore, S.M. McGlacken-Byrne, I. Del Valle [et al.] // *Front Pediatr.* 2020. – N 8. – P. 619041.
70. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline / S.R. Bornstein, B. Allolio, W. Arlt [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2016. – Vol. 101, N 2. – P. 364-89.
71. Efficacy of glucocorticoids for the treatment of macrolide refractory mycoplasma pneumonia in children: meta-analysis of randomized controlled trials / H.S. Kim, I.S. Sol, D. Li [et al.] // *BMC Pulm Med.* – 2019. – Vol. 19, N 1. – P. 251.
72. Emergency and perioperative management of adrenal insufficiency in children and young people: British Society for paediatric endocrinology and diabetes consensus guidance / T. Mushtaq, S.R. Ali, N. Boulos [et al.] // *Arch Dis Child.* – 2023. – Vol. 108, N 11. – P. 871-878.
73. Evaluation of short-term outcomes in preterm infants with necrotizing enterocolitis / I.N. Gerasimenko, A.N. Obedin, S.I. Timofeev [et al.] // *Medical News of North Caucasus.* – 2023. – T. 18, №2. – C. 193-195.
74. First postnatal lactate blood levels on day 1 and outcome of preterm infants with gestational age / S. Zipf, I. Fortmann, C. Härtel [et al.] // *Front. Pediatr.* – 2024. – N 12. – P. 1443066.
75. Greenley, W.J. Changes in sufentanil pharmacokinetics within the neonatal period / W.J. Greenley, N.P. de Bruijn // *Anesth Analg.* – 1988. – N 67. – P. 86-90.
76. Growth and risk of adverse neuro-developmental outcome in infants with congenital heart disease: A systematic review / A. Trivedi, K. Browning Carmo, V. Jatana [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2023. – Vol. 112, N 1. – P. 53-62.
77. Gutierrez, C.E. Relative adrenal insufficiency in the preterm infant / C.E. Gutierrez, T. De Beritto // *Neoreviews.* – 2022. – Vol. 23, N 5. – e328-e334.
78. Hunter, L. Vitamin D deficiency cardiomyopathy in Scotland: a retrospective review of the last decade / L. Hunter, R. Ferguson, H. McDevitt // *Arch Dis Child.* – 2020. – Vol. 105, N 9. – P. 853-856.

79. Hyman, S.J. Perinatal endocrinology: common endocrine disorders in the sick and premature newborn / S.J. Hyman, Y. Novoa, I. Holzman // *Pediatr Clin North Am.* – 2011. – Vol. 58, N 5. – P. 1083-98.
80. Hypoglycaemia in adrenal insufficiency / S.C. Lee, E.S. Baranowski, R. Sakremath [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2023. – N 14. – P. 1198519.
81. Is lower vitamin D level associated with increased risk of neonatal sepsis? a prospective cohort study / C.K. Behera, J.P. Sahoo, S.D. Patra [et al.] // *Indian J Pediatr.* – 2020. – Vol. 87, N6. – P. 427-432.
82. Langgartner, D. Old friends, immunoregulation, and stress resilience / D. Langgartner, C.A. Lowry, S.O. Reber // *Pflugers Arch.* – 2019. – Vol. 471, N 2. – P. 237-269.
83. Loflin, R. Fluid resuscitation in severe sepsis / R. Loflin, M.E. Winters // *Emerg Med Clin North Am.* – 2017. – Vol. 35, N 1. – P. 59-74.
84. Maternal and cord blood 25-hydroxyvitamin D₃ are associated with increased cord blood and naive and activated regulatory t cells: the barwon infant study / S.U. Thorsen, F. Collier, A. Pezic [et al.] // *J Immunol.* – 2021. – Vol. 206, N 4. – P. 874-882.
85. Matsushita, F.Y. Association between serum lactate and morbidity and mortality in neonates: a systematic review and meta-analysis / F.Y. Matsushita, V.L.J. Krebs, W.B. De Carvalho // *Children (Basel)*. – 2023. – Vol. 10, N 11. – P. 1796.
86. Maturity of the adrenal cortex in very preterm infants is related to gestational age / R.J. Bolt, M.M. Van Weissenbruch, C. Popp-Snijders [et al.] // *Pediatr Res.* – 2002. – Vol. 52, N 3. – P. 405-410.
87. McNerney, K.P. Steroid Use in the NICU: treatment and tapering / K.P. McNerney, A.M. Arbeláez // *Neoreviews*. – 2023. – Vol. 24, N 4. – e207-e216.
88. Meconium aspiration syndrome: a narrative review / C. Monfredini, F. Cavallin, P.E. Villani [et al.] // *Children (Basel)*. – 2021. – Vol. 8, N 3. – P. 230.
89. Methylprednisolone in pediatric cardiac surgery: is there enough evidence? / A. van Saet, G.A. Zeilmaker-Roest, R.J. Stolker [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2021. – N 8. – P. 730157.

90. Mörelius, E. Salivary cortisol reactivity in preterm infants in neonatal intensive care: an integrative review / E. Mörelius, H.G. He, S. Shorey // Int J Environ Res Public Health. – 2016. – Vol. 13, № 3. – pii: E337.
91. Nader, B. Four phases of life and four stages of stress: a new stress theory and health concept / B. Nader // Int J Psychiatr Res. – 2019. – Vol. 2, N 6. – P. 1-7.
92. Neonatal adrenal insufficiency: Turkish neonatal and pediatric endocrinology and diabetes societies consensus report / S. Yiğit, M. Türkmen, O. Tuncer [et al.] // Turk Pediatri Ars. – 2018. – Vol. 53, Suppl 1. – S239-S243.
93. Neonatal vitamin D status is associated with the severity of brain injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a pilot study / E.A. McGinn, A. Powers, M. Galas [et al.] // Neuropediatrics. – 2020. – Vol. 51, N 4. – P. 251-258.
94. Patil, M.M. Dexamethasone and outcome of meconium aspiration syndrome: Vijayapur, Karnataka experience' / M.M. Patil, B.B. Lakhkar, S.V. Patil // Sri Lanka Journal of Child Health. – 2018. – Vol. 47, N 1. – P. 21-26.
95. Pavlyshyn, H. The relationship between neonatal stress in preterm infants and developmental outcomes at the corrected age of 24-30 months / H. Pavlyshyn, I. Sarapuk, K. Kozak // Front Psychol. – 2024. – N 15. – P. 1415054.
96. Perioperative corticosteroid therapy in children undergoing cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis / Y. Li, Q. Luo, X. Wu [et al.] // Front Pediatr. – 2020. – N 8. – P. 350.
97. Personal and environmental risk factors at birth and hospital admission: direct and vitamin D-mediated effects on bronchiolitis hospitalization in Italian children / M. Zaffanello, G. Ferrante, S. Fasola [et al.] // Int J Environ Res Public Health. – 2021. – Vol. 18, N 2. – P. 747.
98. Phattraprayoon, N. The effects of different types of steroids on clinical outcomes in neonates with meconium aspiration syndrome: a systematic review, meta-analysis and GRADE Assessment / N. Phattraprayoon, T. Ungtrakul, W. Tangamornsuksan // Medicina (Kaunas). – 2021. – Vol. 57, N 1. – P. 1281.

99. Physiologic effects of stress dose corticosteroids in in-hospital cardiac arrest (CORTICA): A randomized clinical trial / S.D. Mentzelopoulos, E. Pappa, S. Malachias [et al.] // *Resusc Plus.* – 2022. – N 10. – P. 100252.
100. Pignatti, E. Development and function of the fetal adrenal / E. Pignatti, T. du Toit, C.E. Flück // *Rev EndocrMetabDisord.* – 2023. – Vol. 24, N 1. – P. 5-21.
101. Population pharmacokinetic / pharmacodynamic modeling of methylprednisolone in neonates undergoing cardiopulmonary bypass / C.P. Hornik, D. Gonzalez, J. Dumond [et al.] // *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* – 2019. – Vol. 8, N 12. – P. 913-922.
102. Predictors of congenital anomalies among neonates admitted to public hospitals in eastern Ethiopia: a case-control study / N. Belama, A. Desalew, M. Lami [et al.] // *J Int Med Res.* – 2024. – Vol. 52, N 3. – P. 3000605241233453.
103. Prenatal vitamin D levels and child wheeze and asthma / S.N. Adams, M.A Adgent, T. Gebretsadik [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2021. – Vol. 34, №3. – P. 323-331.
104. Prevalence of vitamin D deficiency among infants in Northern India: a hospital based prospective study / S. Chacham, S. Rajput, S. Gurnurkar [et al.] // *Cureus.* – 2020. – Vol. 12, N 11. – e11353.
105. Prevalence of vitamin D deficiency in a large newborn cohort from Northern United States and effect of intrauterine drug exposure / N. Kanike, K.G. Hospattankar, A. Sharma [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, N 7. – P. 2085.
106. Prevalence, predictors, and outcomes of major congenital anomalies: A population-based register study / N. Al-Dewik, M. Samara, S. Younes [et al.] // *Sci Rep.* – 2023. – Vol. 13, N 1. – P. 2198.
107. Prophylactic corticosteroids for paediatric heart surgery with cardiopulmonary bypass / B. Gibbison, J.C. Villalobos Lizardi, K.I. Avilés Martínez [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2020. – Vol. 10, N 10. – CD013101.
108. Reduction of inflammation by high-dose methylprednisolone does not attenuate oxidative stress in children undergoing bidirectional glenn procedure with or without aortic arch or pulmonary arterial repair / J. Keski-Nisula, O. Arvola, T. Jahnukainen [et al.] // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2020. – Vol. 34, N 6. – P. 1542-1547.

109. Russell, G. The human stress response / G. Russell, S. Lightman // Nat Rev Endocrinol. – 2019. – Vol. 15, N 9. – P. 525-534.
110. Severe vitamin D deficiency in preterm infants: possibly no association with clinical outcomes? / T. Matejek, J. Zemankova, J. Malakova [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2020. – N 1. – P. 1-9.
111. Sharma, S. Neonatal outcome of babies born with congenital anomalies after pediatric surgery / S. Sharma, A. Sharma, M. Maletha // International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology. – 2024. – Vol. 13, N 5. – P. 1209-1213.
112. Stress-dose corticosteroid versus placebo in neonatal cardiac operations: a randomized controlled trial / P.K. Suominen, J. Keski-Nisula, T. Ojala [et al.] // Ann Thorac Surg. – 2017. – Vol. 104, N 4. – P. 1378-1385.
113. Systemic corticosteroid regimens for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants / W. Onland, M. van de Loo, M. Offringa [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2023. – Vol. 3, N 3. – CD010941.
114. The effect of vitamin D administration on vitamin D status and respiratory morbidity in late premature infants / Golan-Tripto I., Bistritzer J., Loewenthal N. [et al.] // Pediatr Pulmonol. – 2020. – Vol. 55, N 11. – P. 3080-3087.
115. The prevalence and determinants of vitamin D deficiency in Indonesian infants at birth and six months of age / V. Oktaria, S.M. Graham, R. Triasih [et al.] // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, N 10. – e0239603.
116. Verma, R.P. Evaluation and risk assessment of congenital anomalies in neonates / R.P. Verma // Children (Basel). – 2021. – Vol. 8, N 10. – P. 862.
117. Vitamin D improves pulmonary function in a rat model for congenital diaphragmatic hernia / Y. Ito, H. Tsuda, K. Imai [et al.] // Arch BiochemBiophys. – 2021. – Vol. 700. – P. 108769.
118. Vitamin D status at birth and acute respiratory infection hospitalization during infancy / R. Saraf, B.P. Jensen, C.A. Camargo [et al.] // Paediatr Perinat Epidemiol. 2021. – Vol. 35, N 5. – P. 540-548.

119. Vitamin D status of very low birth weight infants at birth and the effects of generally recommended supplementation on their vitamin D levels at discharge / T. Matejek, M. Navratilova, L. Zaloudkova [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2020. – Vol. 33, N 22. – P. 3784-3790.
120. Vitamin D status was associated with sepsis in critically ill children: A PRISMA compliant systematic review and meta-analysis / W. Yu, Q. Ying, W. Zhu [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2021. – Vol. 100, N 2. – e23827.
121. Wenger, T.L. Contemporary evaluation of the neonate with congenital anomalies / T.L. Wenger, E.J. Bhoj // NeoReviews. 2017. – Vol. 18, N 9. – e522-531.
122. Yadav, A. Vitamin D Deficiency: Definition Matters! // A. Yadav, J. Kumar // Indian Pediatr. – 2020. – Vol. 57, N 11. – P. 1083-1084.
123. Yaster, M. The dose response of fentanyl in neonatal anesthesia / M. Yaster // Anesthesiology. Anesthesiology. – 1987. – N 66. – P. 433-5.
124. Yeung, T. Steroids for the management of neonates with meconium aspiration syndrome: a systematic review and meta-analysis / T. Yeung, B. Jasani, P.S. Shah // Indian Pediatr. – 2021. – Vol. 58, N 4. – P. 370-376.
125. Yu, M. Factors influencing vitamin D levels in neonatal umbilical cord blood: a two-center study from Tibet and Shenyang / M. Yu, X. Liu, J. Li // Front Pediatr. – 2020. – N 8. – P. 543719.