



Влияние стероидного профиля на тяжесть состояния и исход лечения новорожденных с врожденными пороками развития

С. А. ФОМИН¹, Д. О. ИВАНОВ², К. В. ПШЕНИСНОВ², Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ², Л. В. ДИТКОВСКАЯ², А. М. ФОМИН³

¹ Клинический госпиталь «Мать и Дитя Лахта», филиал ООО «ХАВЕН», Санкт-Петербург, РФ

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, РФ

³ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Медицинский институт, Москва, РФ

Введение. Надпочечниковая недостаточность часто встречается при критических состояниях неонатального периода и имеет неспецифические симптомы, что значительно затрудняет ее диагностику.

Цель – изучить гормональный статус новорожденных с врожденными пороками развития (ВПР) в зависимости от исхода лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Материалы и методы. *Дизайн исследования* – наблюдательное, динамическое ретроспективное сравнительное исследование. Обследовано 60 новорожденных: 26 здоровых и 34 – с ВПР. В зависимости от тяжести состояния дети с ВПР были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли пациенты в крайне тяжелом, а во 2-ю – в стабильном состоянии. Исследовали концентрацию 17-гидроксипрегненолона, альдостерона, дегидроэпиандростерона, кортизола, кортизона, кортикостерона, прогестерона, тестостерона, эстрадиола и 17-гидроксипрогестерона при поступлении в ОРИТ, сразу после операции и в первые сутки после нее.

Результаты. У всех детей с ВПР концентрация 17-гидроксипрегненолона, 17-гидроксипрогестерона, прогестерона и дегидроэпиандростерона до операции была значительно ниже по сравнению со здоровыми новорожденными, при этом в 1-й группе она была минимальной. После операции концентрация предшественников кортизола оставалась низкой, однако его уровень значительно увеличился, особенно у детей 1-й группы. Фактором риска летального исхода у новорожденных с ВПР, нуждающихся в лечении в ОРИТ, является отношение 17-ОН-прегненолон / дегидроэпиандростерон, как на момент поступления в ОРИТ (AUC = 0,821; чувствительность = 68,97; специфичность = 100; p = 0,0002; cut-off < 1,52); так и в первые сутки после операции (AUC = 0,807; чувствительность = 79,3; специфичность = 80; p = 0,025; cut-off = 0).

Заключение. Увеличение концентрации кортизола на фоне низкого уровня гормонов-предшественников и уменьшения отношения 17-ОН-прегненолон / дегидроэпиандростерон в первые сутки после операции является маркером неблагоприятного течения послеоперационного периода и исхода.

Ключевые слова: новорожденные, врожденные пороки развития, надпочечниковая недостаточность, кортикостероиды, интенсивная терапия, летальный исход

Для цитирования: Фомин С. А., Иванов Д. О., Пшениснов К. В., Александрович Ю. С., Дитковская Л. В., Фомин А. М. Влияние стероидного профиля на тяжесть состояния и исход лечения новорожденных с врожденными пороками развития // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 4. – С. 69–77. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-4-69-77.

The effect of the steroid profile on the severity and the outcome of treatment of newborns with congenital malformations

S. A. FOMIN¹, D. O. IVANOV², K. V. PSHENISNOV², YU. S. ALEKSANDROVICH², L. V. DITKOVSKAYA², A. M. FOMIN³

¹ MD GROUP «Clinical Hospital» Lakhta, Saint Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Medical Institute, Medical Education, Moscow, Russia

Introduction. Adrenal insufficiency is often found in critical conditions of the neonatal period and has nonspecific symptoms, which greatly complicates its diagnosis.

The **objective** was to study the hormonal status of newborns with congenital malformations (CM according to the outcome of treatment in the intensive care unit).

Materials and methods. *Study design* – observational, dynamic retrospective comparative study. 60 newborns were examined: 26 healthy and 34 with CM. Depending on the severity of the condition, children with CM were divided into two groups. Group I included patients in an extremely severe condition, and in group II – in a stable condition. We studied the concentration of 17-hydroxypregnenolone, aldosterone, dehydroepiandrosterone, cortisol, cortisone, corticosterone, progesterone, testosterone, estradiol and 17-hydroxyprogesterone upon admission to the ICU, immediately after surgery and on the first day after it.

Results. In all children with CM, the concentration of 17-hydroxypregnenolone, 17-hydroxyprogesterone, progesterone and dehydroepiandrosterone before surgery was significantly lower compared to healthy newborns, while in group I, it was minimal. After surgery, the concentration of cortisol precursors remained low, but its level increased significantly, especially in children of group I. A risk factor for lethal outcome in newborns with CM needing treatment in the ICU is the 17-OH-pregnenolone/dehydroepiandrosterone ratio, both at the time of admission to the ICU (AUC = 0.821; sensitivity = 68.97; specificity = 100; p = 0.0002; cut-off < 1.52); and on the first day after surgery (AUC = 0.807; sensitivity = 79.3; specificity = 80; p = 0.025; cut-off = 0).

Conclusion. The increase in the concentration of cortisol against the background of low level of hormone precursors and the reduction of the 17-OH-pregnenolone/dehydroepiandrosterone ratio in the first day after surgery is a marker of an adverse course of the postoperative period and outcome.

Key words: newborns, congenital malformations, adrenal insufficiency, corticosteroids, intensive care, lethal outcome

For citation: Fomin S. A., Ivanov D. O., Pshenisnov K. V., Aleksandrovich Yu. S., Ditkovskaya L. V., Fomin A. M. The effect of the steroid profile on the severity and the outcome of treatment of newborns with congenital malformations. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 4, P. 69–77. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-4-69-77.

Для корреспонденции:
Константин Викторович Пшениснов
E-mail: Psh_k@mail.ru

Correspondence:
Konstantin V. Pshenisnov
E-mail: Psh_K@mail.ru

Введение

Надпочечниковая недостаточность – одно из наиболее грозных проявлений критических состояний как у взрослых, так и у детей, при этом у новорожденных ее признаки очень часто скрываются под маской других патологических процессов: респираторного дистресса, расстройств водно-электролитного и углеводного балансов, артериальной гипотензии и др. [3, 4, 7, 11].

Одной из причин надпочечниковой недостаточности является родовой катарсис, представляющий собой мощнейший стресс для плода и новорожденного, обусловленный одновременным воздействием множества факторов окружающей среды, однако в норме эта реакция адаптации направлена на максимально быструю перестройку всех органов и систем к функционированию в условиях гравитации [6].

Именно выраженный катехоламиновый всплеск даже у здорового новорожденного лежит в основе синдрома «только что родившегося ребенка» и способствует максимально быстрому реагированию на изменение ключевых путей метаболизма [6]. Таким образом, стресс – обязательное условие поддержания гомеостаза на протяжении всей жизни [2, 6].

Развитие дистресса, проявлением которого является и транзиторная надпочечниковая недостаточность критических состояний, приводит к повреждению структур на всех уровнях функционирования, что лежит в основе синдрома полиорганной дисфункции, особенно в раннем неонатальном периоде [3, 6, 7].

Относительную недостаточность надпочечников у новорожденных следует исключать при значительном снижении концентрации кортизола в крови на фоне выраженных гемодинамических нарушений и расстройств системной гипоперфузии (артериальная гипотензия, метаболический ацидоз, необходимость в волемической нагрузке, систолическая дисфункция левого желудочка). В то же время вопрос об уровне кортизола в крови, при котором развивается надпочечниковая недостаточность, остается открытым [3].

В неонатальном периоде острая надпочечниковая недостаточность нередко встречается при сепсисе, интранатальной асфиксии и врожденных пороках развития [3, 4, 6, 9–11]. В ряде случаев она возникает у доношенных новорожденных, перенесших различные операции, особенно кардиохирургические вмешательства с применением искусственного кровообращения [8, 9].

Следует отметить, что, несмотря на многочисленные исследования, посвященные особенностям клинико-лабораторного статуса у новорожденных при различных критических состояниях, работы, оценивающие уровень гормонов в раннем неонатальном периоде, весьма немногочисленны, а имеющиеся в них выводы носят предварительный характер, что особенно актуально для детей с врожденными пороками развития. Остается нерешенным вопрос и в отношении необходимости применения кортико-

стероидов при различных жизнеугрожающих состояниях неонатального периода, что явилось основанием для выполнения настоящего исследования.

Цель исследования – изучить особенности гормонального статуса у новорожденных с врожденными пороками развития в зависимости от исхода лечения отделения реанимации и интенсивной терапии.

Материалы и методы

Дизайн исследования – многоцентровое, наблюдательное, 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.).

Обследовано 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, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

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%). 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 1-й минуте составила 7,5 (6–8), а на 5-й – 8,0 (7–9) баллов.

Таблица 1. Характеристика новорожденных с врожденными пороками развития
Table 1. Characteristics of newborns with congenital malformations

Параметр	Me (LQ-HQ)
Возраст матери	30,17 (28–32)
Номер беременности	2,5 (1–3)
Срок гестации	39,23 (38–40)
Длительность родов, часы	8,08 (6,2–9,1)
Безводный промежуток, часы	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%)

Таблица 2. Оценка вероятности летального исхода
Table 2. Assessment of the probability of death

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 гемисукцината, мг/кг	2 (1–9)	2 (0–6)	> 0,05

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 2 суток жизни. У всех детей применяли общую внутривенную анестезию (пропофол, фентанил).

В зависимости от тяжести состояния в периоперационном периоде дети были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли пациенты в крайне тяжелом состоянии, с высоким риском летального исхода (ВРЛИ), а во 2-ю – 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, гиперлактатемия. Характеристика пациентов представлена в табл. 2.

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.

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

Методы исследования. С целью оценки гормонального статуса оценивали концентрацию 17-гидроксипрегненолона, альдостерона, ДГЭА, кортизола, кортизона, кортикостерона, прогестерона, тестостерона, эстрадиола и 17-гидроксипрогестерона. Исследование проводили на 3 этапах: при поступлении в ОРИТ (до назначения экзогенных кортикостероидов), сразу после операции и в первые сутки послеоперационного периода.

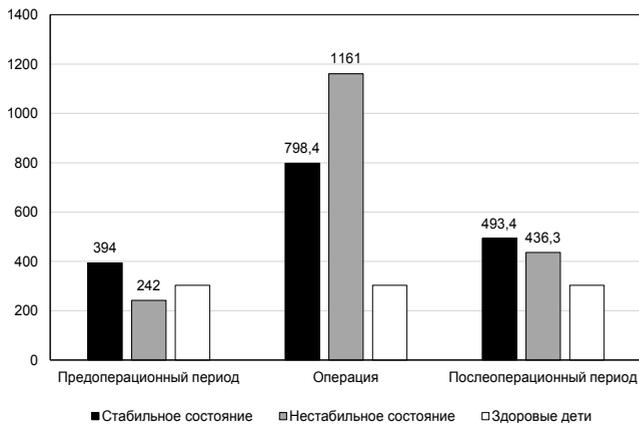


Рис. 1. Концентрация кортизола у новорожденных с ВПР в зависимости от тяжести состояния

Fig. 1. Cortisol concentration in newborns with CM depending on the severity of the condition

Забор проб крови проводили из периферической вены в объеме 2,0 мл шприцами фирмы «B Braun» в пробирки «BDV acutainer SSTII Advance 367955», содержащих активатор свертывания и гель. Не позднее чем через 10 мин после забора крови проводили ее центрифугирование на центрифуге «Liston» (C2204) со скоростью 3000⁻¹ в течение 10 мин. Полученная надосадочная сыворотка отбиралась в пробирки BDV acutainer SSTII Advance 367955 в объеме 5 мл. После отбора материал подвергался быстрому замораживанию при температуре 45 °С. Исследование выполняли на жидкостном хроматографе «Масс-спектрометр ЖХ/МС Ionsense DART».

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

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программных средств пакета STATISTICA v.10.0. Учитывая, что полученные данные не соответствовали закону о нормальном распределении, все результаты представлены в виде медианы (Me), нижнего (LQ) и верхнего (Hq) квартилей. Анализ статистической значимости различий между группами осуществляли с использованием методов непараметрической статистики. Для оценки прогностической значимости клинико-лабораторных показателей использовали ROC-анализ. За критический уровень значимости во всех случаях было принято значение $p < 0,05$.

Результаты

При исследовании концентрации кортизола, кортизона и кортикостерона в предоперационном периоде установлено, что у новорожденных с ВПР и НРЛИ она была значительно выше, чем у здоровых новорожденных, в то время как у детей с ВРЛИ имело место выраженное снижение по сравнению с

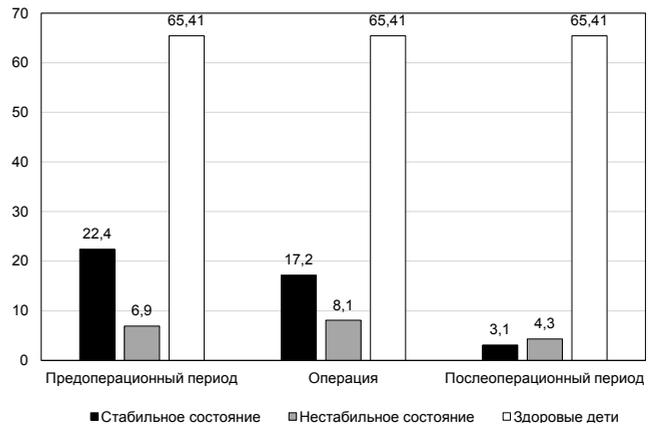


Рис. 2. Концентрация 17-гидроксипрегненолона у новорожденных с врожденными пороками развития в зависимости от тяжести состояния

Fig. 2. Concentration of 17-hydroxypregnenolone in newborns with congenital malformations, depending on the severity of the condition

детьми без ВПР и с пациентами с НРЛИ, что явилось статистически значимым: $p < 0,05$ (рис. 1).

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 новорожденными, при этом у пациентов с ВПР и ВРЛИ это снижение было более выраженным ($p < 0,05$) (рис. 2).

Наиболее высокая концентрация альдостерона перед операцией имела место у новорожденных с ВПР и ВРЛИ. Отношение 17-гидроксипрегненолон/кортизол у детей с ВПР было значительно ниже по сравнению со здоровыми новорожденными, 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 врожденными пороками развития и ВРЛИ, что явилось статистически значимым.

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

Учитывая, что 26 (76,5%) детей с ВПР получали внутривенно гидрокортизона гемисукцинат, была оценена концентрация гормонов-предшественников кортизола. Установлено, что уровень 17-гидрокси-прегненолона, 17-гидроксипрогестерона, прогестерона и дегидроэпиандростерона был значительно ниже по сравнению со здоровыми новорожденными, 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.

Таблица 3. Концентрация гормонов у новорожденных с ВПР в периоперационном периоде

Table 3. Hormone concentration in newborns with congenital malformations in the perioperative period

Параметр, нмоль/л	Здоровые дети	Низкий риск ЛИ	Высокий риск ЛИ	p
<i>Предоперационный период</i>				
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
<i>Окончание операции</i>				
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
<i>Послеоперационный период (третьи сутки)</i>				
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
Кортизол, нмоль/л	303,29 (12,2–509,3)	493,4 (373,3–1472,9)	436,3 (49,6–957,1)	> 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
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

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 новорожденными ($p < 0,05$) и с пациентами с ВРЛИ, статистически значимые различия в зависимости от вероятности летального исхода отсутствовали.

Минимальная концентрация 17-гидроксипрегненолона была у новорожденных с ВПР и НРЛИ ($p = 0,017$). Уровень 17-гидроксипрогестерона у детей с ВПР был значительно ниже по сравнению со здоровыми новорожденными, 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 новорожденных, 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 новорожденными.

Концентрация дегидроэпиандростерона у детей с ВПР была значительно ниже по сравнению со здоровыми новорожденными, 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).

При оценке уровня кортикостероидов в зависимости от исхода лечения в ОРИТ установлено, что ста-

Таблица 4. Коэффициенты стероидных гормонов в зависимости от исхода лечения в ОРИТ

Table 4. Coefficients of steroid hormones depending on the outcome of treatment in the ICU

Параметр, нмоль/л	Здоровые дети	Выздоровление	Летальный исход	p
<i>Предоперационный период</i>				
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
<i>Окончание операции</i>				
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
<i>Послеоперационный период</i>				
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

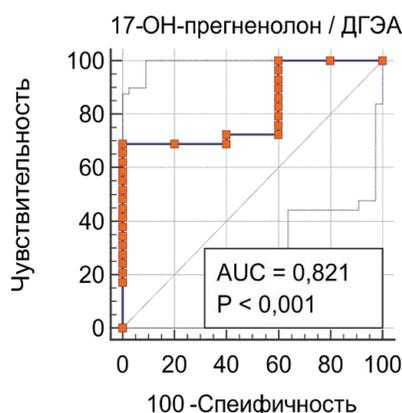


Рис. 3. Значимость отношения 17-ОН-прегненолон/дегидроэпиандростерон в первые сутки лечения в ОРИТ для прогнозирования исхода у новорожденных с ВПР

Fig. 3. The significance of the 17-OH-pregnenolone/dehydroepiandrosterone ratio on the first day of treatment in the ICU for predicting the outcome in newborns with congenital malformations.

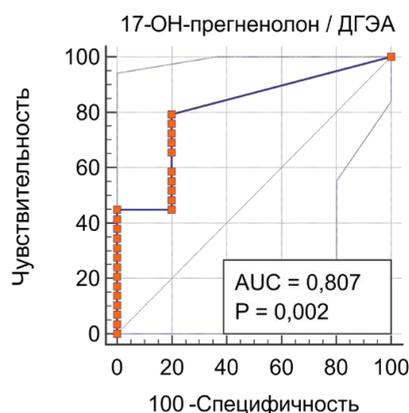


Рис. 4. Значимость отношения 17-ОН-прегненолон/дегидроэпиандростерон сразу после операции для прогнозирования исхода у новорожденных с ВПР

Fig. 4. The significance of the 7-OH-pregnenolone/dehydroepiandrosterone ratio immediately after surgery for predicting the outcome in newborns with congenital malformations

Таблица 5. Прогностическая значимость отношения 17-ОН-прегненолон / ДГЭА для оценки вероятности неблагоприятного исхода

Table 5. The prognostic significance of the 17-OH-pregnenolone/DHEA ratio for assessing the likelihood of an adverse outcome

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	≤1,52	Точка отсечения	> 0
Чувствительность	68,97	Чувствительность	79,3
Специфичность	100	Специфичность	80,0
Уровень значимости	0,0002	Уровень значимости	0,025

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 (табл. 4).

Установлено, что одним из факторов риска летального исхода у новорожденных 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) (табл. 5, рис. 3, 4).

Обсуждение

На основании проведенного исследования установлено, что у всех детей с врожденными пороками развития независимо от риска летального исхода имеет место значительное снижение концентрации гормонов-предшественников кортизола (рис. 4) по сравнению с показателями здоровых новорожденных: это характерно для всех этапов периоперационного периода.

Уровень кортизола, кортизона, прогестерона и дегидроэпиандростерона перед операцией у детей с

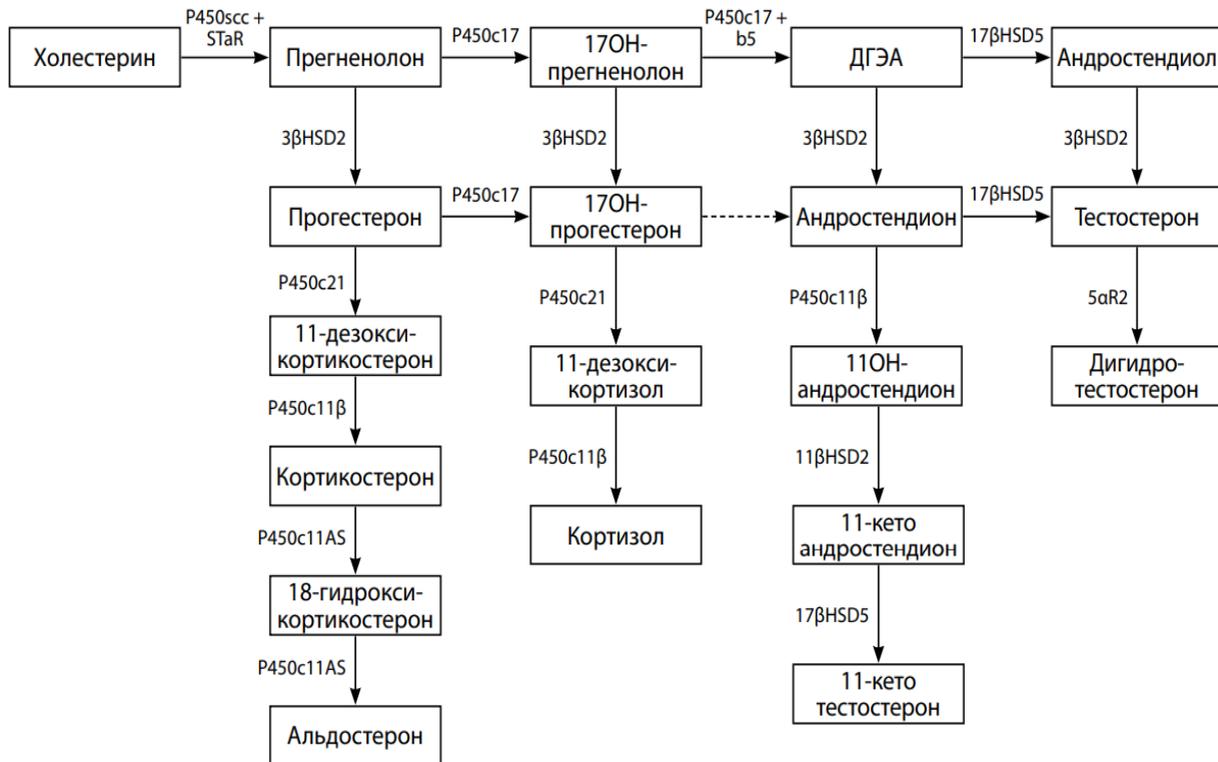


Рис. 5. Общая схема стероидогенеза
 Fig. 5. The general scheme of steroidogenesis

НРЛИ был значительно ниже по сравнению с показателями здоровых новорожденных, 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 [9].

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 новорожденными, так и детьми с НРЛИ. Вероятнее всего, это было обусловлено экзогенным введением кортикостероидов 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» (рис. 5). Аналогичные результаты получены при исследовании кортизола в крови у недоношенных новорожденных, у которых максимально высокая концентрация гормона была у

умерших пациентов, при этом корреляционная зависимость с оценкой тяжести состояния по какой-либо шкале отсутствовала [14].

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-кетотестостерон» (рис. 5), 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.

Завершая обсуждение результатов исследования, следует отметить, что они сопоставимы с имеющимися данными литературы, хотя число подобных публика-

ций крайне невелико и свидетельствует о необходимости дальнейшего научного поиска. Целесообразность оценки уровней гормонов-предшественников кортизола обусловлена тем, что при необходимости экзогенного введения кортикостероидов 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 [1, 12–14].

Выводы

1. У всех новорожденных с врожденными пороками развития в предоперационном периоде имеет место дефицит гормонов-предшественников кортизола, что указывает на наличие транзиторной

надпочечниковой недостаточности в структуре критического состояния.

2. Для детей с врожденными пороками развития и низким риском летального исхода характерны более высокие показатели кортизола, кортизола и кортикостерона в предоперационном периоде, что отражает физиологические механизмы адаптации к стрессу.

3. Увеличение концентрации кортизола на фоне введения кортикостероидов и низкого уровня остальных гормонов надпочечников в первые сутки после операции у новорожденных с ВПР является ранним маркером неблагоприятного течения заболевания.

4. Для прогнозирования риска летального исхода у новорожденных с ВПР, нуждающихся в лечении в ОРИТ, необходимо оценивать отношение 17-ОН-прегненолон / дегидроэпиандростерон как при поступлении в ОРИТ, так и в первые сутки после операции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю. С., Фомин С. А., Пшениснов К. В. Особенности гормонального статуса у новорожденных с врожденными пороками развития, нуждающихся в хирургическом вмешательстве // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2019. – № 4. – С. 106–112. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-4-106-112.
2. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Патобиохимия (эндокринно-метаболические нарушения). Учебник для студентов медицинских вузов. Изд-е 3-е, дополненное и исправленное. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. – 768 с.
3. Иванов Д. О., Сурков Д. Н., Мавропуло Т. К. Водно-электролитные и эндокринные нарушения у детей раннего возраста. СПб.: ООО «Информ-Навигатор», 2013. – 920 с.
4. Мокрышева Н. Г., Мельниченко Г. А., Адамян Л. В. и др. Клинические рекомендации «Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром)» // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18. – № 3. – С. 345–382. DOI: 10.14341/omet12787.
5. Селье Г. Стресс без дистресса. М.: Прогресс, 1979. – 123 с.
6. Шабалов Н. П. Неонатология. Учебное пособие в двух томах. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
7. Buonocore F., McGlacken-Byrne S.M., Del Valle I. et al. Current insights into adrenal insufficiency in the newborn and young infant // Front Pediatr. – 2020. – № 8. – P. 619041. DOI: 10.3389/fped.2020.619041.
8. Crawford J.H., Hull M.S., Borasino S. et al. Adrenal insufficiency in neonates after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass // Paediatr Anaesth. – 2017. – Vol. 27, № 1. – P. 77–84. DOI: 10.1111/pan.13013.
9. Fernandez E.F., Montman R., Watterberg K.L. Adrenal function in newborns undergoing surgery // J Perinatol. – 2010. – Vol. 30, № 12. – P. 814–818. DOI: 10.1038/jp.2010.44.
10. Gutierrez C.E., De Beritto T. Relative Adrenal insufficiency in the preterm infant // Neoreviews. – 2022. – Vol. 23, № 5. – e328–e334. DOI: 10.1542/neo.23-5-e328.
11. Lee S.C., Baranowski E.S., Sakremath R. et al. Hypoglycaemia in adrenal insufficiency // Front Endocrinol (Lausanne). – 2023. – № 14. – P. 1198519. DOI: 10.3389/fendo.2023.1198519.
12. Mörelius E., He H.G., Shorey S. Salivary cortisol reactivity in preterm infants in neonatal intensive care: an integrative review // Int J Environ Res Public Health. – 2016. – Vol. 13, № 3. – P. E337. DOI: 10.3390/ijerph13030337.
13. Pignatti E., du Toit T., Flück C.E. Development and function of the fetal adrenal // Rev Endocr Metab Disord. – 2023. – Vol. 24, № 1. – P. 5–21. DOI: 10.1007/s11154-022-09756-3.
14. Prelipcean I., Wynn J.L., Thompson L. et al. Absence of relationship between serum cortisol and critical illness in premature infants // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2021. – Vol. 106, № 4. – P. 408–412. DOI: 10.1136/archdischild-2020-319970.

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Fomin S.A., Pshenishnov K.V. Features of the hormonal status at newborns in critical condition. Article. *Annals of Critical Care*, 2019, vol. 4, pp. 106–112. (In Russ.) DOI: 10.21320/1818-474X-2019-4-106-112.
2. Zajchik A.Sh., Churilov L.P. Pathobiochemistry (endocrine-metabolic disorders). Textbook for students of medical universities. Ed. 3rd, supplemented and corrected. SPb., ELBI-SPb, 2007, 768 p. (In Russ.)
3. Ivanov D.O., Surkov D.N., Mavropulo T.K. Water-electrolyte and endocrine disorders in infants. SPb., ООО «Inform-Navigator», 2013, 920 p. (In Russ.)
4. Mokrysheva N.G., Melnichenko G.A., Adamyan L.V. et al. Russian clinical practice guidelines «congenital adrenal hyperplasia». *Obesity and metabolism*, 2021, vol. 18, no. 3, pp. 345–382. DOI: 10.14341/omet12787. (In Russ.)
5. Sele G. Stress without distress. M., Progress, 1979, 123 p. (In Russ.)
6. Shabalov N.P. Neonatology. Tutorial in two volumes. M., GEOTAR-Media, 2019. (In Russ.)
7. Buonocore F., McGlacken-Byrne S.M., Del Valle I. et al. Current insights into adrenal insufficiency in the newborn and young infant. *Front Pediatr*, 2020, vol. 8, pp. 619041. DOI: 10.3389/fped.2020.619041.
8. Crawford J.H., Hull M.S., Borasino S. et al. Adrenal insufficiency in neonates after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Paediatr Anaesth*, 2017, vol. 27, no. 1, pp. 77–84.
9. Fernandez E.F., Montman R., Watterberg K.L. Adrenal function in newborns undergoing surgery. *J Perinatol*, 2010, vol. 30, no. 12, pp. 814–818. DOI: 10.1038/jp.2010.44.
10. Gutierrez C.E., De Beritto T. Relative adrenal insufficiency in the preterm infant. *Neoreviews*, 2022, vol. 23, no. 5, pp. e328–e334. DOI: 10.1542/neo.23-5-e328.
11. Lee S.C., Baranowski E.S., Sakremath R. et al. Hypoglycaemia in adrenal insufficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, vol. 14, pp. 1198519. DOI: 10.3389/fendo.2023.1198519.
12. Mörelius E., He H.G., Shorey S. Salivary cortisol reactivity in preterm infants in neonatal intensive care: an integrative review. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, vol. 13, no. 3, pp. E337. DOI: 10.3390/ijerph13030337.
13. Pignatti E., du Toit T., Flück C.E. Development and function of the fetal adrenal. *Rev Endocr Metab Disord*, 2023, vol. 24, no. 1, pp. 5–21. DOI: 10.1007/s11154-022-09756-3.
14. Prelipcean I., Wynn J.L., Thompson L. et al. Absence of relationship between serum cortisol and critical illness in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2021, vol. 106, no. 4, pp. 408–412. DOI: 10.1136/archdischild-2020-319970.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

Клинический госпиталь «Мать и Дитя Лахта»,
филиал ООО «ХАВЕН» в г. Санкт-Петербурге,
197229, Россия, Санкт-Петербург, Лахтинский пр., 100а.

Российский университет дружбы народов имени Патриса
Лумумбы, Медицинский институт, 117198, Россия,
Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21.

Иванов Дмитрий Олегович

д-р мед. наук, профессор, ректор, Санкт-Петербургский го-
сударственный педиатрический медицинский университет.
E-mail: spb@gpma.ru, ORCID: 0000-0002-0060-4168,
SPIN: 4437-9626

Фомин Сергей Александрович

зам. главного врача по неонатологии, зав. отделением
реанимации и интенсивной терапии новорожденных
Клинического госпиталя «Мать и Дитя Лахта», аспирант
кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной
педиатрии факультета послевузовского и дополнительного
профессионального образования, Санкт-Петербургский го-
сударственный педиатрический медицинский университет.
E-mail: doctor-fomin@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7174-3512

Пиениснгов Константин Викторович

д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры анестезиологии,
реаниматологии и неотложной педиатрии факультета
послевузовского и дополнительного профессионального
образования, Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет.
E-mail: Psh_K@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1113-5296,
SPIN: 8423-4294

Александрович Юрий Станиславович

д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки
Российской Федерации, проректор по послевузовскому,
дополнительному профессиональному образованию и
региональному развитию здравоохранения, заведующий
кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной
педиатрии факультета послевузовского и дополнительного
профессионального образования, Санкт-Петербургский го-
сударственный педиатрический медицинский университет.
E-mail: Jalex1963@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2131-4813,
SPIN: 2225-1630

Дитковская Лилия Викторовна

канд. мед. наук, доцент кафедры детских болезней
им. профессора И. М. Воронцова факультета послевузов-
ского и дополнительного профессионального образования,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет.
E-mail: Lditkovskaya@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9407-817X,
SPIN: 5771-0580

Фомин Александр Михайлович

ассистент кафедры эндокринологии с курсом
холистической медицины факультета непрерывного
медицинского образования Медицинского института,
Российский университет дружбы народов
E-mail: a.fomin@inbox.ru, ORCID: 0009-0009-1295-1181

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University,
2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia

MD GROUP «Clinical Hospital» Lakhta,
100a, Lakhtinsky pr., Saint Petersburg, 197229, Russia

Peoples' Friendship University of Russia named after
Patrice Lumumba, Medical Institute, Medical Education,
21, building 3, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

Ivanov Dmitriy O.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Rector, Saint-Petersburg State
Pediatric Medical University.
E-mail: spb@gpma.ru, ORCID: 0000-0002-0060-4168,
SPIN: 4437-9626

Fomin Sergey A.

Deputy Chief Neonatology Physician, Head of the Department
of ICU for newborns, MD GROUP «Clinical Hospital» Lakhta,
Postgraduate Student of the Department of Anesthesiology,
Intensive Care and Emergency Pediatrics of the Faculty of
Postgraduate and Additional Professional Education,
Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.
E-mail: doctor-fomin@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7174-3512

Pshenishnov Konstantin V.

Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Depart-
ment of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediat-
rics of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional
Education, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.
E-mail: Psh_K@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1113-5296,
SPIN: 8423-4294

Aleksandrovich Yuri S.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian
Federation, Vice-Rector for Postgraduate, Additional Profes-
sional Education and Regional Healthcare Development, Head
of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and
Emergency Pediatrics of the Faculty of Postgraduate and Addi-
tional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric
Medical University.
E-mail: Jalex1963@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2131-4813,
SPIN: 2225-1630

Ditkovskaya Liliya V.

Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department
of Children's Diseases named after Professor I.M. Vorontsov
of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional
Education, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.
E-mail: Lditkovskaya@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9407-817X,
SPIN: 5771-0580

Fomin Alexander M.

Assistant of the Department, Department of Endocrinology
with a course of Holistic Medicine, Faculty of Continuing
Medical Education, Medical Institute, Peoples' Friendship
University of Russia named after Patrice Lumumba.
E-mail: a.fomin@inbox.ru, ORCID: 0009-0009-1295-1181