

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15271-83>

Применение кортикоステроидов при критических состояниях у новорожденных (обзор литературы)

Ю.С. Александрович, Д.О. Иванов, К.В. Пшенисов, Е.В. Стерлягова, С.А. Фомин

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

АННОТАЦИЯ

Кортикоステроиды широко используются в клинической практике при оказании помощи детям, находящимся в критическом состоянии, однако данные об их эффективности в неонатальной практике весьма ограничены. В настоящей публикации предпринята попытка обобщения и систематизации данных литературы об использовании экзогенных кортикоステроидов при различных заболеваниях неонатального периода. Особое внимание уделено патофизиологии острой дисфункции надпочечников в структуре критических состояний, ее диагностике и лечению. Представлены результаты ряда исследований, подтверждающих эффективность применения различных кортикоステроидов в неонатальной кардиохирургии, при артериальной гипотензии, неонатальном сепсисе, рефрактерном септическом шоке, синдроме аспирации мекония и бронхолегочной дисплазии. Продемонстрировано, что препаратом выбора в критических ситуациях является гидрокортизон, для которого характерен минимальный период полувыведения и низкая вероятность развития побочных эффектов. Установлено, что современные данные о целесообразности, эффективности и безопасности применения кортикоステроидов при критических состояниях неонатального периода очень противоречивы и требуют проведения дальнейших экспериментальных и клинических исследований. Вопрос о необходимости применения кортикоステроидов в неонатальной кардиохирургии и при различных заболеваниях легких (синдром аспирации мекония, бронхолегочная дисплазия) остается открытым, хотя имеется достаточно данных, свидетельствующих об их положительном терапевтическом эффекте, однако рандомизированные мультицентровые исследования отсутствуют, что ограничивает использование кортикоステроидов в клинической практике. Абсолютным показанием для назначения кортикоステроидов у новорожденных является наличие острой надпочечниковой недостаточности, врожденной гиперплазии коры надпочечников и катехоламин-резистентного септического шока.

Ключевые слова: кортикоステроиды; новорожденный; острая надпочечниковая недостаточность; сепсис; шок; неонатальная кардиохирургия; синдром аспирации мекония; бронхолегочная дисплазия.

Как цитировать

Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Пшенисов К.В., Стерлягова Е.В., Фомин С.А. Применение кортикоステроидов при критических состояниях у новорожденных (обзор литературы) // Педиатр. 2024. Т. 15. № 2. С. 71–83. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15271-83>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15271-83>

Intensive care corticosteroids for critical neonatal conditions (review)

Yuri S. Aleksandrovich, Dmitry O. Ivanov, Konstantin V. Pshenisnov,
Ekaterina V. Sterlyagova, Sergey A. Fomin

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Corticosteroids are widely used in clinical practice in the care of children in critical condition, but data on their efficacy in neonatal practice are very limited. This publication attempts to summarize and systematize the literature data on the use of exogenous corticosteroids in various diseases of the neonatal period. Special attention is paid to the pathophysiology of acute adrenal dysfunction in the structure of critical conditions, its diagnosis and treatment. The results of a number of studies confirming the effectiveness of various corticosteroids in neonatal cardiac surgery, arterial hypotension, neonatal sepsis, refractory septic shock, meconium aspiration syndrome and bronchopulmonary dysplasia are presented. It has been demonstrated that hydrocortisone is the drug of choice in critical situations due to its minimal half-life and low probability of side effects. It has been established that current data on the feasibility, efficacy and safety of corticosteroid use in critical conditions of the neonatal period are very controversial and require further experimental and clinical studies. The question of the necessity of corticosteroids use in neonatal cardiac surgery and in various lung diseases (meconium aspiration syndrome, bronchopulmonary dysplasia) remains open, although there is enough evidence of their positive therapeutic effect, but there are no randomized multicenter studies, which limits the use of corticosteroids in clinical practice. An absolute indication for the administration of corticosteroids in neonates is the presence of acute adrenal insufficiency, congenital adrenal cortical hyperplasia and catecholamine-resistant septic shock.

Keywords: corticosteroids; neonatal; acute adrenal insufficiency; sepsis; shock; neonatal cardiac surgery; meconium aspiration syndrome; bronchopulmonary dysplasia.

To cite this article

Aleksandrovich YuS, Ivanov DO, Pshenisnov KV, Sterlyagova EV, Fomin SA. Intensive care corticosteroids for critical neonatal conditions (review). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2024;15(2):71–83. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15271-83>

Received: 14.02.2024

Accepted: 19.03.2024

Published: 30.04.2024

ВВЕДЕНИЕ

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, 3].

Впервые термин «стресс» в первой половине XX в. ввел 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 [9, 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, 3, 15, 44, 49].

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 [1–3, 6, 18, 19, 49].

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

Активация симпатического отдела вегетативной нервной системы приводит к увеличению синтеза рилизинг-факторов в гипоталамусе, стимулируя секрецию адренокортикотропного гормона (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 [1]. 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 [1, 5, 7].

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 активации 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 [1, 29, 36]. Установлена связь между увеличением секреции вазопрессина и активацией тромбопоэза, увеличением тромбогенеза, гиперкоагуляции, что может стать причиной тромботических осложнений [12].

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 [1, 4]. В табл. 1 представлена физиологическая концентрация основных гормонов стресса.

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 [10]. Кортизол — главный гормон стресса, концентрация которого зависит от срока гестации (табл. 2) [8, 14].

Таблица 1. Гормоны стресса**Table 1.** Stress hormones

Гормон / Hormone	Возраст / Age	Референсные значения, пг/мл / Reference value, pg/ml
Адреналин / Adrenaline	2–11 сут / 2–11 days	36–400
	11 сут–4 мес. / 11 day–4 months	55–200
	4 мес.–1 год / 4 months–1 year	55–440
Норадреналин / Noradrenaline	2–11 сут / 2–11 days	170–1180
	11 сут–4 мес. / 11 day–4 months	370–2080
	4 мес.–1 год / 4 months–1 year	270–1120
Адренокортикотропный гормон / Adrenocorticotrophic hormone	0–1 год / 0–1 year	0–50

Таблица 2. Референсные значения уровня кортизола у новорожденных в зависимости от срока гестации**Table 2.** Neonatal cortisol reference values depending on gestational age

Категория детей / Category of children	Уровень кортизола в крови, нмоль/л / Blood cortisol, nmol/l
Больные недоношенные дети со сроком гестации до 28 нед. / Sick premature babies with gestation up to 28 weeks	156 ± 39
Больные недоношенные дети со сроком гестации 29–32 нед. / Sick preterm infants with a gestation period of 29–32 weeks	135 ± 23
Больные недоношенные дети со сроком гестации 33–37 нед. / Sick preterm infants with a gestation period of 33–37 weeks	241 ± 19
Больные доношенные новорожденные / Sick full-term newborns	325 ± 6
Недоношенные здоровые дети со сроком гестации 33–37 нед. / Preterm healthy infants with a gestation period of 33–37 weeks	207 ± 26
Доношенные здоровые дети / Full-term healthy babies	210 ± 41

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, дородовым введением кортикоэстериолов, оценкой по шкале Апгар, наличием респираторного дистресса, гипогликемией, инфекцией, необходимостью в проведении искусственной вентиляции легких и т. д. [1, 3]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что при поступлении в ОРИТ у всех новорожденных с пороками развития отмечалось значительное увеличение концентрации кортизола, которая превышала показатели референсных значений на 50 % [3].

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 [31, 48].

Спровоцировать острый адреналовый криз могут стрессовые ситуации, включающие фебрильную лихорадку ($>38^{\circ}\text{C}$), 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 [20].

При оценке частоты встречаемости дисфункции надпочечников у 30 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 6 детей, а относительная надпочечниковая недостаточность (исходный уровень кортизола >15 мкг/дл, повышение уровня кортизола в сыворотке крови более чем на 9 мкг/дл после инъекции АКТГ) — у 2 новорожденных. Таким образом, частота дисфункции надпочечников составила 27 %, при этом на стадии декомпенсированного септического шока она достигала 95 %. У 17 (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 АКТГ-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 [31]. Важнейшими критериями диагностики надпочечниковой недостаточности служат клинические проявления, изменения уровней гормонов стресса и электролитов в крови [8, 13, 19, 21, 26]. Симптомы, свидетельствующие о высокой вероятности дисфункции надпочечников, — гипогликемия, гипонатриемия, гиперкалиемия, обезвоживание, метаболический ацидоз, гиперпигментация и рефрактерная артериальная гипотензия. У пациента с нормальной функцией почек соотношение Na/K в сыворотке крови ниже 20 убедительно свидетельствует о надпочечниковой недостаточности [16, 33, 54].

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 [16, 43, 48]. Препаратором выбора для лечения острой дисфункции надпочечников у новорожденных 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 (табл. 3). В частности, преднизолон и дексаметазон угнетают рост в 5 и 80 раз соответственно больше по сравнению с гидрокортизоном [39].

Надпочечниковый криз у детей купируется путем 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 6 лет и старше [43]. Для устранения минералокортикоидной недостаточности используют флудрокортизон в дозе 0,1 мг (0,5–1 таблетка 2 раза в день). В неонатальном периоде и у пациентов с резистентностью к альдостерону может потребоваться более высокая доза [16, 50, 54]. Средняя терапевтическая доза гидрокортизона для лечения артериальной гипотензии или надпочечниковой недостаточности у младенцев составляет до 3 мг/(кг×сут) или от 30 до 50 мг/(м²×сут), которая делится на 3–4 введения. При заместительной терапии кортикоидами обычно требуется гораздо более низкая суточная доза гидрокортизона (\approx 8–10 мг/(м²×сут)), если у ребенка отсутствует врожденная гиперплазия коры надпочечников, при которой могут потребоваться более высокие дозы. При остром адреналовом кризе рекомендуется внутривенное болюсное введение гидрокортизона в дозе 100 мг/м² с последующей инфузией в суточной дозе 100–200 мг/м² в течение 1–2 дней [8]. Заместительная терапия кортизоном должна быть назначена при любом подозрении на синдром Уотерхауса–Фридериксена [17].

Продолжительность заместительной терапии кортикоидами при острой надпочечниковой недостаточности очень сильно варьирует и зависит от конкретной клинической ситуации, однако короткие курсы (до 5 дней) являются предпочтительными, поскольку позволяют устранить выраженные расстройства гемодинамики и избежать развития ятрогенных осложнений. Ориентировочные схемы отмены гидрокортизона представлены в табл. 4 [39].

Таблица 3. Характеристика эффектов кортикоидероидов

Table 3. Corticosteroid effects

Стероид / Steroid	Гидрокортизон / Hydrocortisone	Преднизолон / Prednisolone	Дексаметазон / Dexamethasone
Противовоспалительный эффект, у. е. / Anti-inflammatory effect, с.у.	1	4	30
Минералокортикоидный эффект, у. е. / Mineralocorticoid effect, с.у.	1	0,25	0
Задержка роста, у. е. / Growth-restricting effect, с.у.	1	5	80
Период полувыведения в плазме крови, мин / Plasma half-life, min	80–120	120–300	150–300
Биологическое время полувыведения, ч / Biologic half-life, h	8	16–36	36–54

Таблица 4. Схемы отмены гидрокортизона в зависимости от длительности терапии

Table 4. Hydrocortisone withdrawal regimens by treatment duration

Продолжительность терапии / Duration of steroid use	Схема отмены гидрокортизона / Approach to taper hydrocortisone
Менее 1–2 нед. / <1–2 weeks	Постепенная отмена не требуется / Taper not typically required
2–4 нед. / 2–4 weeks	Уменьшение суточной дозы на 10–20 % (или 1–2 мг/м ² в сутки) каждые 1–2 дня / Decrease total daily dose by 10 %–20 % (or 1–2 mg/m ² per day) every 1–2 days
5–8 нед. / 5–8 weeks	Уменьшение суточной дозы на 10–20 % (или 1–2 мг/м ² в сутки) каждые 3 дня / Decrease total daily dose by 10 %–20 % (or 1–2 mg/m ² per day) every 3 days
9 нед. и более / 9+ weeks	Уменьшение суточной дозы на 10–20 % (или 1–2 мг/м ² в сутки) каждые 7 дней / Decrease total daily dose by 10 %–20 % (or 1–2 mg/m ² per day) every 7 days

ПРИМЕНЕНИЕ СТЕРОИДОВ ПРИ СЕПСИСЕ И ИНФЕКЦИЯХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

В исследовании, оценивающем эффекты кортикоステроидов при септическом шоке у детей, было установлено, что их назначение не оказывает значимого влияния на длительность медикаментозной гемодинамической поддержки, продолжительность искусственной вентиляции легких и лечения в стационаре [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 мг/м² [25, 38, 43].

При рефрактерном септическом шоке, который не регрессирует на фоне волемической нагрузки и введения вазопрессоров, внутривенное введение гидрокортизона следует начинать в дозе 50–100 мг/м² или, при его отсутствии, любого кортикоステроида в эквивалентной дозе [38].

Средняя поддерживающая доза гидрокортизона составляет 6 мг/(м²×сут) [15 мг/(м²×сут) у новорожденного], которую следует корректировать исходя из клинической ситуации — мониторинг скорости роста, массы тела и артериального давления [54].

В метаанализе, куда вошли рандомизированные контролируемые исследования эффектов кортикоステроидов 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 кортикоステроидов незначительный или вообще отсутствует, однако имеется вероятность развития мышечной слабости, гипернатриемии и гипергликемии [23].

В отечественных клинических рекомендациях по интенсивной терапии шока у новорожденных указано, что при отсутствии эффекта от применения вазоактивных препаратов оправдано назначение гидрокортизона в дозе 1–2 мг/кг каждые 6 ч (при необходимости доза может быть увеличена до 2–2,5 мг/кг каждые 4 ч). Возможно также использование дексаметазона в дозе 0,5 мг/кг, который вводится повторно каждые 2–6 ч [8].

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 4 дней снижает частоту потери слуха и тяжелых неврологических осложнения у детей с бактериальным менингитом [22].

Эффективность стероидов у детей с бактериальным менингитом зависит от возбудителя инфекции: при выделении *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae* дексаметазон уменьшает вероятность тяжелой потери слуха и снижает уровень маркеров воспаления в ликворе, в то время как при менингококковом менингите, вызванном *Neisseria 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 6 ч в течение двух дней при менингите, вызванном *H. influenzae* и *S. pneumoniae* у младенцев в возрасте 6 нед. и старше [22].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТЕРОИДОВ В ДЕТСКОЙ КАРДИОХИРУРГИИ

На протяжении многих десятилетий кортикоステроиды использовали 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 [27, 30, 52].

Было высказано предположение, что высокие дозы кортикоステроидов, 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 мес., 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 врожденными проками сердца (ВПС) перед операцией с использованием искусственного кровообращения никак не влияет на развитие надпочечниковой недостаточности [27].

Авторами одной из работ было обследовано 40 новорожденных, прооперированных на открытом сердце, которые были разделены на две группы. Пациентам первой группы (группа стресс-дозы кортикоステроидов) 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 интерлейкина 6 (IL-6)

в первой группе был значительно ниже в послеоперационном периоде, чем в группе плацебо. Среди пациентов, получающих стресс-дозы кортикостероидов, также имела место более низкая потребность в инотропах, в более короткие сроки проводили ушивание раны грудины и реже отмечалась дельта-деформация желудочков. Авторы сделали вывод, что терапия стресс-дозами кортикостероидов подавляла гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось не больше, чем плацебо [51].

Для определения оптимальной дозы метилпреднизолона были разработаны две экспериментальные популяционные фармакокинетические модели, эффективность которых оценивалась на основании анализа концентрации 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 8 ч 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 [32].

В то же время, введение метилпреднизолона в дозе 30 мг/кг во время операции (перед разрезом кожи) у новорожденных с ВПС способствует уменьшению частоты неблагоприятных исходов. Критические инциденты (смерть, необходимость применения экстракорпоральной мембранный оксигенации, остановка сердца, повреждение почек, печени или гиперплактатемия) 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 30 дней после выписки из стационара [30].

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 ингибированию 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 [34].

В то же время результаты метаанализа, проведенного Y. Li и соавт. [37], свидетельствуют, что периоперационное 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 продолжительность лечения в ОРИТ [37].

Аналогичные результаты были получены и Е.А. Гусаковой и И.В. Городецкой [5], которые установили, что введение глюкокортикоидов в физиологических дозах обладает протекторным эффектом, регулируя уровень АКТГ, эндогенного кортизола и инсулина в крови, ингибируя процессы перекисного окисления липидов и давляя гиперкоагуляцию. Кроме этого, кортикостероиды улучшают неврологический статус и функцию сердечно-сосудистой системы за счет влияния на концентрацию тормозных нейромедиаторов: γ -аминомасляной кислоты, дофамина, серотонина, глицина и эндогенных опиоидных пептидов [5].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОРТИКОСТЕРОИДОВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ

На сегодня нет убедительных доказательств относительно оптимальной дозы и времени начала профилактики бронхолегочной дисплазии у новорожденных, нуждающихся в респираторной поддержке, хотя имеются данные, что более высокие дозы кортикостероидов позволяют снизить смертность и частоту нарушений развития нервной системы у недоношенных новорожденных [45].

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 [42, 46, 47]. Аналогичное мнение высказали и другие авторы, которые полагают, что очевидных доказательств влияния стероидов на уровень смертности у младенцев с синдромом аспирации мекония в настоящее время нет [53].

В метаанализе 56 рандомизированных контролируемых исследований, посвященных оценке эффективности применения кортикостероидов при микоплазменной пневмонии у детей, рефрактерной к лечению макролидами, установлено, что при назначении глюкокортикоидов может значительно снизиться уровень С-реактивного белка в крови, сократиться продолжительность лихорадки и лечения в стационаре [35].

В клинической практике для отлучения пациента с бронхолегочной дисплазией от инвазивной искусственной вентиляции легких широко используют схему назначения дексаметазона, представленную в табл. 5 [11].

Таблица 5. Схема применения дексаметазона у новорожденных с бронхолегочной дисплазией с целью отлучения от инвазивной респираторной поддержки

Table 5. Scheme of application of dexamethasone in children with bronchopulmonary dysplasia to wean from invasive respiratory support

День терапии / Day of therapy	Доза дексаметазона, мг/(кг×сут) / Dexamethasone dose, mg/(kg×day)
1–3-й день / 1–3 day	0,15
4–6-й день / 4–6 day	0,1
7–8-й день / 7–8 day	0,05
9–10–1 день / 9–10 day	0,02

Таблица 6. Применение гидрокортизона для внутривенного введения при стрессовых состояниях

Table 6. Intravenous hydrocortisone for stress situation

Степень тяжести / Severity	Провоцирующие факторы / Provoking factors	Доза гидрокортизона / Dose hydrocortisone
Легкая / Mild	Вакцинация, острые респираторные инфекции без лихорадки или с повышением температуры тела до субфебрильных цифр / Vaccination, acute respiratory infections without fever or with fever to sub-febrile digits	10–20 мг/(м ² ×сут) / mg/(m ² ×day)
Средней тяжести / Moderate	Инфекции с лихорадкой более 38,5 °C, рвота, диарея, небольшие хирургические операции, ожоги / Infections with fever over 38,5 °C, vomiting, diarrhea, minor surgery, burns	Увеличение дозы в 3–4 раза или 50–100 мг/(м ² ×сут) / 3–4-fold increase in dose or 50–100 mg/(m ² ×day)
Тяжелая / Severe	Сепсис, большие хирургические операции / Sepsis, major surgery	100 мг/(м ² ×сут) / mg/(m ² ×day)

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 кортикоステроидов [16]. Вероятность развития кризов острой надпочечниковой недостаточности наиболее высока в хирургии врожденных пороков сердца, при недоношенности и наличии генетических аномалий [28, 52].

На данный момент четкие показания к применению кортикоステроидов у новорожденных в стрессовых ситуациях отсутствуют. Чаще всего их используют 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. В табл. 6 представлены рекомендуемые дозы гидрокортизона для внутривенного введения при различных стрессовых состояниях [43, 54].

ПРИМЕНЕНИЕ КОРТИОСТЕРОИДОВ В ПОСТРЕАНИМАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

В настоящее время имеется единственное двуцентровое рандомизированное исследование у взрослых, оценивающее эффективность применения кортикоステроидов 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 72 ч после поступления в ОРИТ. Установлено, что применение кортикоステроидов как адьювантной терапии не оказывает положительного влияния на степень выраженности недостаточности кровообращения, системного воспаления и выживаемость при остановке сердца в стационаре [41]. В педиатрической практике аналогичные исследования отсутствуют.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные данные о целесообразности, эффективности и безопасности применения кортикоステроидов при критических состояниях неонatalного периода очень противоречивы и требуют проведения дальнейших экспериментальных и клинических исследований. Абсолютным показанием для назначения кортикоステроидов у новорожденных является наличие острой надпочечниковой недостаточности, врожденной гиперплазии коры надпочечников и катехоламин-резистентного септического шока. Вопрос о необходимости их применения в неонатальной кардиохирургии и при различных заболеваниях легких (синдром аспирации мекония, бронхолегочная дисплазия) остается открытым, хотя имеется достаточное количество данных, свидетельствующих об их положительном

терапевтическом эффекте, однако рандомизированные мультицентровые исследования отсутствуют, что ограничивает использование кортикоидов в клинической практике.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксенов А.Н., Логутова Л.С., Бочарова И.И., и др. Перинатальный стресс: этиопатогенетические факторы развития у новорожденных // Российский вестник акушера-гинеколога. 2022. Т. 22, № 3. С. 21–29. EDN: NNCGGG doi: 10.17116/rosakush20222203121
2. Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Пшенисов К.В. Сердечно-легочная реанимация новорожденного в родильном зале // Педиатр. 2019. Т. 10, № 4. С. 5–16. EDN: ZQIDNR doi: 10.17816/PED1045-16
3. Александрович Ю.С., Фомин С.А., Пшенисов 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. EDN: KAFSHX doi: 10.21320/1818-474X-2019-4-106-112
4. Амлаев К.Р. Современные представления о стрессе // Врач. 2020. Т. 31, № 8. С. 18–24. EDN: JYINMP doi: 10.29296/25877305-2020-08-03
5. Гусакова Е.А., Городецкая И.В. Значение глюокортикоидов в организации стресс-реакции организма // Вестник ВГМУ. 2020. Т. 19, № 1. С. 24–35. EDN: NFBUSZ doi: 10.22263/2312-4156.2020.1.24
6. Иванов Д.О., Атласов В.О., Бобров С.А., и др. Руководство по перинатологии. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2015. 1216 с.
7. Иванов Д.О., Ревнова М.О. Особенности формирования метаболических нарушений в перинатальный период, детском и подростковом возрасте // Университетский терапевтический вестник. 2021. Т. 3, № 3. С. 5–15.
8. Клинические рекомендации (протоколы) по неонатологии / под ред. Д.О. Иванова. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2016. 463 с.
9. Колесник Е.А. Стресс-реакция как защитный иммунный механизм, направленный на восстановление гомеостаза организма // Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение. 2020. Т. 4, № 12. С. 5–14. EDN: MSNNTL doi: 10.24411/2409-4102-2020-10401
10. Кубышкина А.В., Логвинова И.И. Особенности гормонального статуса поздних недоношенных детей в раннем неонатальном периоде // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 9, № 2. С. 15–23. EDN: EQNAFG doi: 10.33029/2308-2402-2021-9-2-15-23
11. Майер Р.Ф., Обладен М. Интенсивная терапия новорожденных. Доказательность и опыт / пер. с нем. Москва: МЕДпресс-информ, 2021. 768 с.
12. Морякина С.В., Анзоров В.А. Динамика изменений числа тромбоцитов, тромбоцитарных индексов и СОЭ у студентов до и после сдачи экзамена // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2019. № 6–2. С. 11–14. EDN: LBSKX
13. Нуралиева Н.Ф., Юкина М.Ю., Трошина Е.А. Вторичная надпочечниковая недостаточность — новые аспекты диагностики и лечения // Доктор.Ру. 2021. Т. 20, № 2. С. 51–59. EDN: FBCGTH doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-51-59
14. Пыков М.И., Ефимов М.С., Макушева В.Г. Ультразвуковая характеристика надпочечников у новорожденных детей // Эффективная фармакотерапия. 2011. № 30. С. 8–15. EDN: SHNMIB
15. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. Москва: Медгиз, 1960. 254 с.
16. Солнцева А.В. Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей: учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ, 2018. 24 с.
17. Филиппова Ю.А., Образцов И.В., Бабаджанова Г.Ю. Диагностические аспекты синдрома Уотерхауса–Фридериксена // StudNet. 2021. Т. 4, № 5. ID 62. EDN: CLZDAX
18. Шабалов Н.П. Детские болезни. Учебник для вузов. Санкт-Петербург: Питер, 2019. 896 с.
19. Шабалов Н.П. Неонатология. Учебное пособие в 2-х т. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
20. Abrigo E., Munarin J., Bondone C., et al. Adrenal insufficiency management in the pediatric emergency setting and risk factors for adrenal crisis development // Ital J Pediatr. 2023. Vol. 49, N 1. ID 63. doi: 10.1186/s13052-023-01475-y
21. Ach T., Yosra H., Jihen M., et al. Cortisol cut-points for the glucagon stimulation test in the evaluation of hypothalamic pituitary adrenal axis // Endocr J. 2018. Vol. 65, N 9. P. 935–942. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0147
22. Alamarat Z., Hasbun R. Management of acute bacterial meningitis in children // Infect Drug Resist. 2020. Vol. 13. P. 4077–4089. doi: 10.2147/IDR.S240162
23. Annane D., Bellissant E., Bollaert P.E., et al. Corticosteroids for treating sepsis in children and adults // Cochrane Database Syst Rev. 2019. Vol. 12, N 12. ID CD002243. doi: 10.1002/14651858.CD002243
24. Bhat V., Saini S.S., Sachdeva N., et al. Adrenocortical dysfunctions in neonatal septic shock // Indian J Pediatr. 2022. Vol. 89, N 7. P. 714–716. doi: 10.1007/s12098-021-03955-7

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published, and agree to be accountable for all aspects of the study.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

- 25.** Bornstein S.R., Allolio B., Arlt W., et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline // *J Clin Endocrinol Metab.* 2016. Vol. 101, N 2. P. 364–389. doi: 10.1210/jc.2015-1710
- 26.** Ceccato F., Scaroni C. Central adrenal insufficiency: open issues regarding diagnosis and glucocorticoid treatment // *Clin Chem Lab Med.* 2019. Vol. 57, N 8. P. 1125–1135. doi: 10.1515/cclm-2018-0824
- 27.** 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, N 1. P. 77–84. doi: 10.1111/pan.13013
- 28.** Fudulu D.P., Schadenberg A., Gibbison B., et al. Corticosteroids and other anti-inflammatory strategies in pediatric heart surgery: a national survey of practice // *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2018. Vol. 9, N 3. P. 289–293. doi: 10.1177/2150135118762392
- 29.** Gibbison B., Villalobos Lizardi J.C., Avilés Martínez K.I., et al. Prophylactic corticosteroids for paediatric heart surgery with cardiopulmonary bypass // *Cochrane Database Syst Rev.* 2020. Vol. 10, N 10. ID CD013101. doi: 10.1002/14651858.CD013101.pub2
- 30.** Graham E.M., Martin R.H., Buckley J.R., et al. Corticosteroid therapy in neonates undergoing cardiopulmonary bypass: randomized controlled trial // *J Am Coll Cardiol.* 2019. Vol. 74, N 5. P. 659–668. doi: 10.1016/j.jacc.2019.05.060
- 31.** Hashemi-Madani N., Miri M., Emami Z., et al. Adrenal insufficiency in septic patients admitted to intensive care unit: prevalence and associated factors // *Med J Islam Repub Iran.* 2021. Vol. 35, N 1. P. 1149–1152. doi: 10.47176/mjiri.35.154
- 32.** Hornik C.P., Gonzalez D., Dumond J., et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of methylprednisolone in neonates undergoing cardiopulmonary bypass // *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2019. Vol. 8, N 12. P. 913–922. doi: 10.1002/psp4.12470
- 33.** Hyman S.J., Novoa Y., Holzman I. Perinatal endocrinology: common endocrine disorders in the sick and premature newborn // *Pediatr Clin North Am.* 2011. Vol. 58, N 5. P. 1083–1098. doi: 10.1016/j.pcl.2011.07.003
- 34.** Keski-Nisula J., Arvola O., Jahnukainen T., et al. 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 Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020. Vol. 34, N 6. P. 1542–1547. doi: 10.1053/j.jvca.2019.10.015
- 35.** Kim H.S., Sol I.S., Li D., et al. Efficacy of glucocorticoids for the treatment of macrolide refractory mycoplasma pneumonia in children: meta-analysis of randomized controlled trials // *BMC Pulm Med.* 2019. Vol. 19, N 1. ID 251. doi: 10.1186/s12890-019-0990-8
- 36.** Langgartner D., Lowry C.A., Reber S.O. Old friends, immunoregulation, and stress resilience // *Pflugers Arch Eur J Physiol.* 2019. Vol. 471, N 2. P. 237–269. doi: 10.1007/s00424-018-2228-7
- 37.** Li Y., Luo Q., Wu X., et al. Perioperative corticosteroid therapy in children undergoing cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis // *Front Pediatr.* 2020. Vol. 8. ID 350. doi: 10.3389/fped.2020.00350
- 38.** Loflin R., Winters M.E. Fluid resuscitation in severe sepsis // *Emerg Med Clin North Am.* 2017. Vol. 35, N 1. P. 59–74. doi: 10.1016/j.emc.2016.08.001
- 39.** McNerney K.P., Arbeláez A.M. Steroid use in the NICU: Treatment and tapering // *Neoreviews.* 2023. Vol. 24, N 4. P. e207–e216. doi: 10.1542/neo.24-4-e207
- 40.** Menon K., McNally D., O’Hearn K., et al. A randomized controlled trial of corticosteroids in pediatric septic shock: a pilot feasibility study // *Pediatr Crit Care Med.* 2017. Vol. 18, N 6. P. 505–512. doi: 10.1097/PCC.0000000000001121
- 41.** Mentzelopoulos S.D., Pappa E., Malachias S., et al. Physiologic effects of stress dose corticosteroids in in-hospital cardiac arrest (CORTICA): A randomized clinical trial // *Resusc Plus.* 2022. Vol. 10. ID 100252. doi: 10.1016/j.resplu.2022.100252
- 42.** Monfredini C., Cavallin F., Villani P.E., et al. Meconium aspiration syndrome: a narrative review // *Children (Basel).* 2021. Vol. 8, N 3. ID 230. doi: 10.3390/children8030230
- 43.** Mushtaq T., Ali S.R., Boulos N., et al. Emergency and perioperative management of adrenal insufficiency in children and young people: British Society for paediatric endocrinology and diabetes consensus guidance // *Arch Dis Child.* 2023. Vol. 108, N 11. P. 871–878. doi: 10.1136/archdischild-2022-325156
- 44.** Butto N. Four phases of life and four stages of stress: a new stress theory and health concept // *Int J Psychiatr Res.* 2019. Vol. 2, N 6. P. 1–7. doi: 10.33425/2641-4317.1035
- 45.** Onland W., van de Loo M., Offringa M., van Kaam A. Systemic corticosteroid regimens for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants // *Cochrane Database Syst Rev.* 2023. Vol. 3, N 3. ID CD010941. doi: 10.1002/14651858.CD010941.pub3
- 46.** Patil M.M., Lakhkar B.B., Patil S.V. Dexamethasone and outcome of meconium aspiration syndrome: Vijayapur, Karnataka experience // *Sri Lanka J Child Health.* 2018. Vol. 47, N 1. P. 21–26. doi: 10.4038/sljch.v47i1.8425
- 47.** Phatraprayoon N., Ungtrakul T., Tangamornsuksan W. The effects of different types of steroids on clinical outcomes in neonates with meconium aspiration syndrome: a systematic review, meta-analysis and GRADE Assessment // *Medicina (Kaunas).* 2021. Vol. 57, N 11. ID 1281. doi: 10.3390/medicina57111281
- 48.** Reyes-Monge R.A., Méndez-Martínez L.M., González-Sotelo S., et al. Corticosteroids in the intensive care unit: evidence-based recommendations // *ICU management and practice.* 2024. Vol. 24, N 1. P. 48–52.
- 49.** Russell G., Lightman S. The human stress response // *Nat Rev Endocrinol.* 2019. Vol. 15, N 9. P. 525–534. doi: 10.1038/s41574-019-0228-0
- 50.** Speiser P.W., Arlt W., Auchus R.J., et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline // *J Clin Endocrinol Metab.* 2018. Vol. 103, N 11. P. 4043–4088. doi: 10.1210/jc.2018-01865
- 51.** Suominen P.K., Keski-Nisula J., Ojala T., et al. Stress-dose corticosteroid versus placebo in neonatal cardiac operations: a randomized controlled trial // *Ann Thorac Surg.* 2017. Vol. 104, N 4. P. 1378–1385. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.01.111
- 52.** van Saet A., Zeilmaker-Roest G.A., Stolker R.J., et al. Methylprednisolone in pediatric cardiac surgery: is there enough evidence? // *Front Cardiovasc Med.* 2021. Vol. 8. ID 730157. doi: 10.3389/fcvm.2021.730157
- 53.** Yeung T., Jasani B., Shah P.S. Steroids for the management of neonates with meconium aspiration syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Indian Pediatr.* 2021. Vol. 58, N 4. P. 370–376. doi: 10.1007/s13312-021-2199-1
- 54.** Yiğit Ş., Türkmen M., Tuncer O., et al. Neonatal adrenal insufficiency: Turkish Neonatal and Pediatric Endocrinology and Diabetes Societies consensus report // *Turk Pediatri Ars.* 2018. Vol. 53, N S1. P. S239–S243. doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.01822

REFERENCES

1. Aksenov AN, Logutova LS, Bocharova II, et al. Perinatal stress: etiopathogenetic developmental factors in newborns. *Russian bulletin of obstetrician-gynecologist*. 2022;22(3):21–29. EDN: NNCGGG doi: 10.17116/rosakush2022203121
2. Aleksandrovich YuS, Ivanov DO, Pshenishnov KV. Cardiopulmonary resuscitation of neonate at delivery room. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(4):5–16. EDN: ZQIDNR doi: 10.17816/PED1045-16
3. Aleksandrovich YuS, Fomin SA, Pshenishnov KV. Features of the hormonal status at newborns in critical condition. *Annals of Critical Care*. 2019;(4):106–112. EDN: KAFSHX doi: 10.21320/1818-474X-2019-4-106-112
4. Amlaev KR. Current ideas about stress. *The Doctor*. 2020;31(8): 18–24. EDN: JYINMP doi: 10.29296/25877305-2020-08-03
5. Gusakova EA, Gorodetskaya IV. The importance of glucocorticoids in organizing the body's stress reaction. *Vitebsk medical journal*. 2020;19(1):24–35. EDN: NFBUSZ doi: 10.22263/2312-4156.2020.1.24
6. Ivanov DO, Atlasov VO, Bobrov SA, et al. *Manual of perinatology*. Saint Petersburg: Inform Navigator; 2015. 1216 p. (In Russ.)
7. Ivanov DO, Revnova MO. Features of the formation of metabolic disorders in the perinatal period, childhood and adolescence. *University Therapeutic Journal*. 2022;3(3):5–15.
8. Ivanov DO, editor. *Clinical recommendations (protocols) on neonatology*. Saint Petersburg: Inform Navigator; 2016. 463 p. (In Russ.)
9. Kolesnik EA. Stress-reaction as a protective immune mechanism aimed at restoring the organism's homeostasis. *Bulletin of Chelyabinsk State University. Education and Health Care*. 2020;(4):5–14. EDN: MSNNTL doi: 10.24411/2409-4102-2020-10401
10. Kubyshkina AV, Logvinova II. Features of hormonal status in late preterm infants in early neonatal period. *Neonatology: news, views, education*. 2021;9(2):15–23. EDN: EQNAFG doi: 10.33029/2308-2402-2021-9-2-15-23
11. Meyer RF, Obladen M. *Neonatal intensive care. Evidence and experience*. Transl. from Germ. Moscow: MEDpress-Inform; 2021. 768 p. (In Russ.)
12. Moryakina SV, Anzorov VA. Dynamics of changes of number of platelets, trombositarny indexes and SOE at students before passing an examination. *Modern Science: actual problems of theory and practice, a series Natural and Technical Sciences*. 2019;(6–2):11–14. EDN: LBSKX
13. Nuralieva NF, Yukina MYu, Troshina EA. Secondary adrenal insufficiency: New aspects of diagnosis and therapy. *Doctor.Ru*. 2021;20(2): 51–59. EDN: FBCGTH doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-51-59
14. Pykov MI, Efimov MS, Makusheva VG. Ultrasound characterization of adrenal glands in newborn children. *Effective pharmacotherapy*. 2011;(30):8–15. (In Russ.) EDN: SHNMIB
15. Selje G. *Essays on adaptation syndrome*. Moscow: Medgiz; 1960. 254 p. (In Russ.)
16. Solntseva AV. *Congenital dysfunction of the adrenal cortex in children: educational and methodical manual*. Minsk: BGMU; 2018. 24 p. (In Russ.)
17. Filippova YuA, Obraztsov IV, Babadzhanova GYu. Diagnostic aspects of Waterhouse-Friderichsen syndrome. *StudNet*. 2021;4(5):62. EDN: CLZDAX
18. Shabalov NP. *Children's diseases. Textbook for universities*. Saint Petersburg: Piter; 2019. 896 p. (In Russ.)
19. Shabalov NP. *Neonatology. Textbook in 2 vol.* Moscow: GEOTAR-Media; 2019.
20. Abrigo E, Munarin J, Bondone C, et al. Adrenal insufficiency management in the pediatric emergency setting and risk factors for adrenal crisis development. *Ital J Pediatr*. 2023;49(1):63. doi: 10.1186/s13052-023-01475-y
21. Ach T, Yosra H, Jihen M, et al. Cortisol cut-points for the glucagon stimulation test in the evaluation of hypothalamic pituitary adrenal axis. *Endocr J*. 2018;65(9):935–942. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0147
22. Alamarat Z, Hasbun R. Management of acute bacterial meningitis in children. *Infect Drug Resist*. 2020;13:4077–4089. doi: 10.2147/IDR.S240162
23. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids for treating sepsis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;12(12):CD002243. doi: 10.1002/14651858.CD002243
24. Bhat V, Saini SS, Sachdeva N, et al. Adrenocortical dysfunctions in neonatal septic shock. *Indian J Pediatr*. 2022;89(7):714–716. doi: 10.1007/s12098-021-03955-7
25. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):364–389. doi: 10.1210/jc.2015-1710
26. Ceccato F, Scaroni C. Central adrenal insufficiency: open issues regarding diagnosis and glucocorticoid treatment. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(8):1125–1135. doi: 10.1515/cclm-2018-0824
27. Crawford JH, Hull MS, Borasino S, et al. Adrenal insufficiency in neonates after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Paediatr Anaesth*. 2017;27(1):77–84. doi: 10.1111/pan.13013
28. Fudulu DP, Schadenberg A, Gibbison B, et al. Corticosteroids and other anti-inflammatory strategies in pediatric heart surgery: a national survey of practice. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2018;9(3):289–293. doi: 10.1177/2150135118762392
29. Gibbison B, Villalobos Lizardi JC, Avilés Martínez KI, et al. Prophylactic corticosteroids for paediatric heart surgery with cardiopulmonary bypass. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10(10): CD013101. doi: 10.1002/14651858.CD013101.pub2
30. Graham EM, Martin RH, Buckley JR, et al. Corticosteroid therapy in neonates undergoing cardiopulmonary bypass: randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(5):659–668. doi: 10.1016/j.jacc.2019.05.060
31. Hashemi-Madani N, Miri M, Emami Z, et al. Adrenal insufficiency in septic patients admitted to intensive care unit: prevalence and associated factors. *Med J Islam Repub Iran*. 2021;35(1):1149–1152. doi: 10.47176/mjiri.35.154
32. Hornik CP, Gonzalez D, Dumond J, et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of methylprednisolone in neonates undergoing cardiopulmonary bypass. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2019;8(12):913–922. doi: 10.1002/psp4.12470
33. Hyman SJ, Novoa Y, Holzman I. Perinatal endocrinology: common endocrine disorders in the sick and premature newborn. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(5):1083–1098. doi: 10.1016/j.pcl.2011.07.003
34. Keski-Nilula J, Arvola O, Jahnukainen T, et al. 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 Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020;34(6):1542–1547. doi: 10.1053/j.jvca.2019.10.015
35. Kim HS, Sol IS, Li D, et al. Efficacy of glucocorticoids for the treatment of macrolide refractory mycoplasma pneumonia in chil-

- dren: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pulm Med.* 2019;19(1):251. doi: 10.1186/s12890-019-0990-8
- 36.** Langgartner D, Lowry CA, Reber SO. Old friends, immunoregulation, and stress resilience. *Pflugers Arch Eur J Physiol.* 2019;471(2):237–269. doi: 10.1007/s00424-018-2228-7
- 37.** Li Y, Luo Q, Wu X, et al. Perioperative corticosteroid therapy in children undergoing cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr.* 2020;8:350. doi: 10.3389/fped.2020.00350
- 38.** Loflin R, Winters ME. Fluid resuscitation in severe sepsis. *Emerg Med Clin North Am.* 2017;35(1):59–74. doi: 10.1016/j.emc.2016.08.001
- 39.** McNerney KP, Arbeláez AM. Steroid use in the NICU: Treatment and tapering. *Neoreviews.* 2023;24(4):e207–e216. doi: 10.1542/neo.24-4-e207
- 40.** Menon K, McNally D, O’Hearn K, et al. A randomized controlled trial of corticosteroids in pediatric septic shock: a pilot feasibility study. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18(6):505–512. doi: 10.1097/PCC.0000000000001121
- 41.** Mentzelopoulos SD, Pappa E, Malachias S, et al. Physiologic effects of stress dose corticosteroids in in-hospital cardiac arrest (CORTICA): A randomized clinical trial. *Resusc Plus.* 2022;10:100252. doi: 10.1016/j.resplu.2022.100252
- 42.** Monfredini C, Cavallini F, Villani PE, et al. Meconium aspiration syndrome: a narrative review. *Children (Basel).* 2021;8(3):230. doi: 10.3390/children8030230
- 43.** Mushtaq T, Ali SR, Boulos N, et al. Emergency and perioperative management of adrenal insufficiency in children and young people: British Society for paediatric endocrinology and diabetes consensus guidance. *Arch Dis Child.* 2023;108(11):871–878. doi: 10.1136/archdischild-2022-325156
- 44.** Butto N. Four phases of life and four stages of stress: a new stress theory and health concept. *Int J Psychiatr Res.* 2019;2(6):1–7. doi: 10.33425/2641-4317.1035
- 45.** Onland W, van de Loo M, Offringa M, van Kaam A. Systemic corticosteroid regimens for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;3(3):CD010941. doi: 10.1002/14651858.CD010941.pub3
- 46.** Patil MM, Lakhkar BB, Patil SV. Dexamethasone and outcome of meconium aspiration syndrome: Vijayapur, Karnataka experience. *Sri Lanka J Child Health.* 2018;47(1):21–26. doi: 10.4038/sljch.v47i1.8425
- 47.** Phattraprayoon N, Ungtrakul T, Tangamornsuksan W. The effects of different types of steroids on clinical outcomes in neonates with meconium aspiration syndrome: a systematic review, meta-analysis and GRADE Assessment. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(11):1281. doi: 10.3390/medicina57111281
- 48.** Reyes-Monge RA, Méndez-Martínez LM, González-Sotelo S, et al. Corticosteroids in the intensive care unit: evidence-based recommendations. *ICU management and practice.* 2024;24(1):48–52.
- 49.** Russell G, Lightman S. The human stress response. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(9):525–534. doi: 10.1038/s41574-019-0228-0
- 50.** Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(11):4043–4088. doi: 10.1210/jc.2018-01865
- 51.** Suominen PK, Keski-Nisula J, Ojala T, et al. Stress-dose corticosteroid versus placebo in neonatal cardiac operations: a randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg.* 2017;104(4):1378–1385. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.01.111
- 52.** van Saet A, Zeilmaker-Roest GA, Stolker RJ, et al. Methylprednisolone in pediatric cardiac surgery: is there enough evidence? *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:730157. doi: 10.3389/fcvm.2021.730157
- 53.** Yeung T, Jasani B, Shah PS. Steroids for the management of neonates with meconium aspiration syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Indian Pediatr.* 2021;58(4):370–376. doi: 10.1007/s13312-021-2199-1
- 54.** Yiğit Ş, Türkmen M, Tuncer O, et al. Neonatal adrenal insufficiency: Turkish Neonatal and Pediatric Endocrinology and Diabetes Societies consensus report. *Turk Pediatr Ars.* 2018;53(S1):S239–S243. doi: 10.5152/TurkPediatrArs.2018.01822

ОБ АВТОРАХ

***Юрий Станиславович Александрович**, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0002-2131-4813; eLibrary SPIN: 2225-1630; e-mail: jalex1963@mail.ru

Дмитрий Олегович Иванов, д-р мед. наук, профессор, главный внештатный неонатолог Минздрава России, ректор, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства и гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Yuriii S. Aleksandrovich**, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care and Emergency Pediatrics Postgraduate Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-2131-4813; eLibrary SPIN: 2225-1630; e-mail: jalex1963@mail.ru

Dmitry O. Ivanov, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Freelance Neonatologist of the Ministry of Health of Russia, rector, Head of the Department of Neonatology with Courses of Neurology and Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

ОБ АВТОРАХ

Константин Викторович Пшенисов, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-1113-5296; eLibrary SPIN: 8423-4294; e-mail: Psh_K@mail.ru

Екатерина Вячеславовна Стерлягова, ординатор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0006-6635-4313; e-mail: ekaterinasterlyagova@yandex.ru

Сергей Александрович Фомин, аспирант кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-7174-3512; eLibrary SPIN: 2225-1630; e-mail: doctor-fomin@mail.ru

AUTHORS' INFO

Konstantin V. Pshenisnov, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care and Emergency Pediatrics, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-1113-5296; eLibrary SPIN: 8423-4294; e-mail: Psh_K@mail.ru

Ekaterina V. Sterlyagova, Resident Doctor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0006-6635-4313; e-mail: ekaterinasterlyagova@yandex.ru

Sergey A. Fomin, postgraduate Student of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-7174-3512; eLibrary SPIN: 2225-1630; e-mail: doctor-fomin@mail.ru