

EDN: LATWSK

УДК 616.711.1.001.6–007.43–089–091.1/.7

DOI: 10.56618/2071–2693_2024_16_2_119



ДИНАМИКА ГОРМОНАЛЬНЫХ И БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ СТРЕСС-ОТВЕТА ПРИ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЯХ У ДЕТЕЙ С КРАНИОСИНОСТОЗАМИ

Борис Аванесович Баширян¹

✉bbashiry@nsi.ru, orcid.org/0000-0002-5559-2678, SPIN-код: 5750-2462

Леонид Александрович Сатанин¹

LSatanin@nsi.ru, orcid.org/0000-0003-2051-1855, SPIN-код: 2367-5309

Ольга Александровна Гаджиева¹

OGadjieva@nsi.ru, orcid.org/0000-0002-9850-050X, SPIN-код: 2100-2875

Надежда Александровна Мазеркина¹

NMazer@nsi.ru, orcid.org/0000-0002-0428-0498, SPIN-код: 1012-2923

Екатерина Алексеевна Лавренюк¹

esosina@nsi.ru, orcid.org/0009-0004-8477-9564, SPIN-код: 7976-9188

Валентина Андреевна Тере¹

valentinary@mail.ru, orcid.org/0000-0003-4247-8953, SPIN-код: 9864-5260

Оксана Климентьевна Кван¹

OKvan@nsi.ru, orcid.org/0000-0002-6147-7887, SPIN-код: 8276-0409

Александр Владимирович Сахаров¹

ASaharov@nsi.ru, orcid.org/0000-0001-5119-6814, SPIN-код: 4333-3758

Ирина Викторовна Гетманова¹

IGetmanova@nsi.ru, orcid.org/0000-0001-8970-5303, SPIN-код: 2661-1398

Виталий Владиславович Рогинский²

sokorochkova@mail.ru, orcid.org/0000-0003-0549-855X, SPIN-код: 2873-4899

¹ Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16, Москва, Российская Федерация, 125047)

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр „Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии“» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Тимура Фрунзе, д. 16, Москва, Российская Федерация, 119021)

Резюме

ВВЕДЕНИЕ. Краниосиностозами (КС) называется группа пороков развития костей свода и основания черепа, проявляющихся врожденным отсутствием или преждевременным закрытием черепных швов. Методом коррекции КС с 6 месяцев являются реконструктивные операции, для которых характерны высокая травматичность, тяжелое течение послеоперационного периода и высокий риск периоперационных осложнений, а также высокая частота трансфузий донорских компонентов крови. Вопросы хирургического стресс-ответа (ХСО) после реконструктивных операций при КС у детей остаются малоизученными.

ЦЕЛЬ. Изучение гормональных и биохимических маркеров ХСО у детей, перенесших реконструктивные операции при КС, для обоснования методов модуляции ХСО, направленных на снижение риска послеоперационных осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено проспективное изучение маркеров ХСО у 32 пациента с КС (24 мальчика и 8 девочек) в возрасте (10,29±4,99) месяца, перенесших реконструктивные операции в период октября 2021 г. по июнь 2022 г. в Национальном медицинском исследовательском центре нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко. Несиндромальные формы КС были представлены в 25 (78,1 %) наблюдениях, и в 7 (21,9 %) отмечались синдромальные формы. Проведено исследование нескольких маркеров метаболического, гормонального и гематологического ХСО. Лабораторные исследования проводили накануне операции, на 1-е, 3-и и 5-е сутки после операции.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Представлена динамика изучаемых клинических и лабораторных параметров после реконструктивных операций при КС у детей, а также даны характеристики типичных нарушений гомеостаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Течение раннего послеоперационного периода после реконструктивных операций у детей сопровождается статистически достоверными изменениями уровня гормонов стресс-ответа, а также рядом метаболических изменений, обуславливающих тяжесть течения послеоперационного периода и определяющих риски развития нежелательных последствий и осложнений. Проведенное исследование выявило развитие в раннем послеоперационном периоде гипопаратиремии, признаков инсулинорезистентности и гипергликемии. Отсутствие типичных изменений со стороны уровней адренокортикотропного гормона и кортизола было следствием использования дексаметазона. Выраженность выявленных изменений свидетельствует о высокой травматичности реконструктивных операций при краниосиностозах у детей, а также диктует необходимость проведения медикаментозной модуляции стресс-ответа и обосновывает необходимость снижения операционной травмы за счет активного внедрения в клиническую практику малоинвазивных операций.

Ключевые слова: краниосиностоз, реконструктивная хирургия, хирургический стресс-ответ, гормональный статус, метаболические нарушения, модуляция стресс-ответа

Для цитирования: Баширян Б. А., Сатанин Л. А., Гаджиева О. А., Мазеркина Н. А., Лавренюк Е. А., Тере В. А., Кван О. К., Сахаров А. В., Гетманова И. В., Рогинский В. В. Динамика гормональных и биохимических маркеров стресс-ответа при реконструктивных операциях у детей с краниосиностозами // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2024. Т. XVI, № 2. С. 119–129. DOI: 10.56618/2071-2693_2024_16_2_119.

DYNAMICS OF HORMONAL AND BIOCHEMICAL MARKERS OF STRESS RESPONSE DURING RECONSTRUCTIVE SURGERY IN CHILDREN WITH CRANIOSYNOSTOSIS

Boris A. Bashiryani¹

✉bbashiryani@nsi.ru, orcid.org/0000-0002-5559-2678, SPIN-code: 5750-2462

Leonid A. Satanin¹

LSatanin@nsi.ru, orcid.org/0000-0003-2051-1855, SPIN-code: 2367-5309

Olga A. Gadzhieva¹

OGadzhieva@nsi.ru, orcid.org/0000-0002-9850-050X, SPIN-code: 2100-2875

Nadezhda A. Mazerkina¹

NMazer@nsi.ru, orcid.org/0000-0002-0428-0498, SPIN-code: 1012-2923

Ekaterina A. Lavrenyuk¹

esosina@nsi.ru, orcid.org/0009-0004-8477-9564, SPIN-code: 7976-9188

Valentina A. Tere¹

valentinary@mail.ru, orcid.org/0000-0003-4247-8953, SPIN-code: 9864-5260

Oksana K. Kvan¹

OKvan@nsi.ru, orcid.org/0000-0002-6147-7887, SPIN-cod: 8276-0409

Alexander V. Sakharov¹

ASaharov@nsi.ru, orcid.org/0000-0001-5119-6814, SPIN-code: 4333-3758

Irina V. Getmanova¹

IGetmanova@nsi.ru, orcid.org/0000-0001-8970-5303, SPIN-code: 2661-1398

Vitaliy V. Roginsky²

sokorochkova@mail.ru, orcid.org/0000-0003-0549-855X, SPIN-код: 2873-4899

¹ National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N. N. Burdenko (16 4th Tverskaya-Yamskaya street, Moscow, Russian Federation, 125047)

² Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery (16 Timur Frunze street, Moscow, Russian Federation, 119021)

Abstract

INTRODUCTION. Craniosynostoses (CS) are a group of malformations of the skull bones, manifested by the congenital absence or premature closure of cranial sutures. The method of correction of CS from 6 months is reconstructive surgery, which is characterized by high morbidity, and risk of perioperative complications, as well as a high frequency of transfusions of donor blood components. The issues of surgical stress response (SSR) after reconstructive operations with CS in children remain poorly studied.

Aim. To analyze hormonal and biochemical markers of SSR in CS children who underwent reconstructive surgery to substantiate the methods of SSR modulation for reducing the risk of postoperative complications.

MATERIALS AND METHODS. A prospective study of SSR markers was conducted in 32 patients with CS (24 boys and 8 girls) aged 10.29±4.99 months who underwent reconstructive surgery in the period 10.2021 to 06.2022 at the National Medical Research Center of Neurosurgery named after Academician N. N. Burdenko. Non-syndromic forms of CS were presented in 25

(78.1 %) cases, and in 7 (21.9 %) cases – there were syndromic forms. Several markers of metabolic, hormonal and hematological SSR were studied. Laboratory studies were carried out before surgery and on the 1st, 3rd and 5th days after.

RESULTS. The article presents the dynamics of the studied clinical and laboratory parameters after reconstructive surgery for CS in children, as well as the characteristics of typical homeostasis disorders.

CONCLUSION. The course of the early postoperative period after reconstructive operations in children is accompanied by statistically significant changes in the level of stress response hormones, as well as a number of metabolic changes that cause the severity of the course of the postoperative period and determine the risks of undesirable consequences and complications. The study revealed the development of hypoferrinemia in the early postoperative period, signs of insulin resistance and hyperglycemia, transient euthyroid sick syndrome. The absence of typical changes on the part of the levels of adrenocorticotrophin and cortisol was a consequence of the use of dexamethasone. The severity of the revealed changes testifies to the high morbidity of reconstructive operations in CS children, and also dictates the need for drug modulation of the stress response, and justifies the need to reduce surgical trauma due to the active introduction of minimally invasive surgery into clinical practice.

Keywords: craniostyosis, reconstructive surgery, surgical stress response, hormonal status, metabolic disorders, modulation of stress response

For citation: *Bashiryann B. A., Satanin L. A., Gadzhieva O. A., Mazerkina N. A., Lavrenyuk E. A., Tere V. A., Kvan O. K., Sakharov A. V., Getmanova I. V., Roginsky V. V. Dynamics of hormonal and biochemical markers of stress response during reconstructive surgery in children with craniostyosis. Russian neurosurgical journal named after professor A. L. Polenov. 2024;XVI(2):119–129. DOI: 10.56618/2071–2693_2024_16_2_119.*

Введение

Краниосиностозами (КС) называется группа пороков развития костей свода и основания черепа, проявляющихся врожденным отсутствием или преждевременным закрытием черепных швов [1]. Методом коррекции КС с 6 месяцев являются реконструктивные операции, для которых характерны высокая травматичность, относительно тяжелое течение послеоперационного периода и высокий риск периоперационных осложнений [2–4], а также высокая частота трансфузий донорских компонентов крови [5]. Данные особенности обуславливают относительно тяжелое течение послеоперационного периода, выраженность болевого синдрома, высокие риски осложнений, в том числе и инфекционных [2–4, 6]. Необходимо отметить, что физиологические особенности детей первого года жизни, вследствие незрелости органов и систем организма ребенка, определяют ограниченную способность пациента адекватно реагировать на хирургический стресс, что также может оказывать негативное воздействие на течение послеоперационного периода и увеличивать риск осложнений [7–9].

Изменения клинических и лабораторных показателей, наблюдаемые в послеоперационном периоде после высокотравматичных хирургических вмешательств, являются отражением хирургического стресс-ответа (ХСО), под которым понимают совокупность патофизиологических изменений в организме, вызван-

ных изменениями метаболизма и воспалительными (иммунными) реакциями, индуцированными операционной травмой [10].

Вопросы ХСО после реконструктивных операций при КС у детей остаются малоизученными. Ранее нами проведено исследование, посвященное изучению маркеров воспаления, продемонстрировавшее выраженность изменений последних при реконструктивных операциях [11]. Настоящая работа является продолжением исследования, посвященного изучению гормональных и биохимических маркеров ХСО у детей, перенесших реконструктивные операции при КС.

Материалы и методы исследования

Критериями включения в исследование были наличие КС, проведение реконструктивной операции, возраст пациента менее 24 месяцев, отсутствие сопутствующей соматической патологии, а также выполнение протокола лабораторной диагностики, включавшей в себя исследование общего анализа крови (ОАК), биохимического анализа крови, а также исследования адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола (КЗ), тиреотропного гормона (ТТГ), свободного Т3 (свТ3), свободного Т4 (свТ4), пролактина (ПЛ), инсулина (ИН), глюкозы (ГЛ), трансферрина (ТФ), ферритина (ФТ), сывороточного железа (СЖ). Всем пациентам были выполнены реконструктивные операции по поводу КС.

В соответствии с критериями в исследование были включены 32 пациента (24 мальчика – 75 %, 8 девочек – 25 %) в возрасте $(10,29 \pm 4,99)$ месяца, оперированные в период с октября 2021 г. по июнь 2022 г. в Национальном медицинском исследовательском центре нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко. Несиндромальные формы КС были представлены в 25 (78,1 %) наблюдениях, и в 7 (21,9 %) наблюдениях отмечались синдромальные формы. Катамнез составил $(14,32 \pm 2,71)$ месяца.

В исследовании проводился анализ динамики клинической картины послеоперационного периода, температурной кривой. Лабораторные исследования проводились накануне операции, на 1-е, 3-и и 5-е сутки после операции, забор крови проводился в 9 часов утра. Лабораторные исследования выполнены с использованием анализаторов *Abbott*, *Sysmex*, *Siemens*, *Roche*. Вычисление индекса инсулинорези-

стентности (НОМА-IR – Homeostasis model assessment of insulin resistance) по формуле:

$$\text{НОМА IR} = \text{ИН натощак (мкЕд/мл)} \times \text{ГЛ натощак (ммоль/л)} / 22,5.$$

Все дети оперировались в условиях общей анестезии. Обезболивание назначалось в каждом случае индивидуально, препараты первой линии включали в себя Ибупрофен (10 мг/кг) и Парацетамол (10 мг/кг), при более выраженном болевом синдроме назначался Трамадол (2 мг/кг).

В периоперационном периоде, согласно принятому в Национальном медицинском исследовательском центре нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко протоколу, использован единый протокол антибиотикопрофилактики. Все оперированные пациенты получали парентерально Дексаметазон в дозировке 1–2 мг 2 р./сутки в течение первых 3 дней после опе-

Таблица 1. Динамика изученных лабораторных маркеров хирургического стресс-ответа
Table 1. Dynamics of the studied laboratory markers of surgical stress response

Показатель	До операции	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Общий анализ крови				
Гемоглобин, г/л	$(115,75 \pm 14,93)$ (100–134)	$(90,50 \pm 14,57)^*$ (78–108)	$(101,20 \pm 26,50)$ (81–147)	$(97,00 \pm 13,45)$ (82–101)
Биохимические маркеры				
Глюкоза, ммоль/л	$(4,98 \pm 0,6)$ (3,5–6,3)	$(6,92 \pm 2,38)^*$ (4,41–17,5)	$(5,72 \pm 1,34)^*$ (4,48–11,1)	$(5,49 \pm 1,21)$ (4,03–8,2)
Железо, мкмоль/л	$(10,49 \pm 4,26)$ (3,2–21,2)	$(5,87 \pm 8,62)^*$ (1,2–49,7)	$(5,33 \pm 2,48)$ (0,8–10,8)	$(3,3 \pm 1,19)$ (1,5–5)
ФТ, нг/мл	$(49,48 \pm 61,35)$ (1,85–288,1)	$(83,24 \pm 99,07)^*$ (14,17–542,17)	$(116,9 \pm 85,31)^*$ (24,1–408,66)	$(137,82 \pm 51,3)$ (87,03–263,93)
Трансферрин, г/л	$(2,75 \pm 0,44)$ (1,86–3,66)	$(1,97 \pm 0,37)^*$ (1,43–2,95)	$(2,18 \pm 0,36)^*$ (1,53–2,97)	$(1,87 \pm 0,35)$ (1,13–2,22)
Гормоны крови				
АКТГ, пг/мл	$(26,63 \pm 15,75)$ (4,99–73,8)	$(10,1 \pm 6,95)^*$ (4,99–28,8)	$(6,09 \pm 3,19)^*$ (4,99–20,9)	$(15,88 \pm 9,97)$ (4,99–29,6)
Кортизол, нмоль/л	$(224,45 \pm 95,31)$ (96,4–540,3)	$(330,59 \pm 391,7)^7$ (6,3–1700)	$(53,81 \pm 76,11)^*$ (2,1–314,4)	$(309,9 \pm 87,41)^*$ (227,7–475,9)
Инсулин, пмоль/л	$(7,4–153,1)$	$(239,06 \pm 273,94)^*$ (18,8–1120,5)	$(223,89 \pm 180,09)$ (33,4–829,6)	$(103,56 \pm 94,26)$ (16,5–248,8)
Пролактин, мМЕ/л	$(317,43 \pm 186,63)$ (116,51–931,51)	$(440,5 \pm 258,55)^*$ (55,37–1290,58)	$(210,29 \pm 144,34)^*$ (35,83–748,84)	$(214,93 \pm 77,2)$ (96,12–310,17)
ТТГ, мМЕ/л	$(2,78 \pm 1,67)$ (0,89–10,03)	$(1,29 \pm 1,43)^*$ (0,23–5,38)	$(2,73 \pm 1,88)^*$ (0,56–7,48)	$(2,65 \pm 0,99)$ (1,23–4,33)
Св. Т3, пмоль/л	$(6,21 \pm 0,65)$ (5,14–8,05)	$(3,39 \pm 0,78)^*$ (1,5–5,77)	$(3,74 \pm 1,06)$ (2,07–6,65)	$(5,91 \pm 0,79)^*$ (4,5–6,74)
Св. Т4, пмоль/л	$(13,3 \pm 1,06)$ (11,78–16,61)	$(10,59 \pm 1,12)^*$ (7,27–12,92)	$(11,42 \pm 1,79)$ (7,85–16,77)	$(15,6 \pm 2,17)^*$ (12,54–18,23)
Индекс инсулинорезистентности, НОМА-IR	$(1,42 \pm 1,33)$ (0,16–5,07)	$(11,32 \pm 14,81)^*$ (0,53–59,1)	$(9,32 \pm 11,46)$ (1,07–57,76)	$(4,06 \pm 4,31)$ (0,41–12,51)

* – $p < 0,05$ – отличие от предшествующего значения (парный тест Вилкоксона).

рации. При этом использованный для оценки уровня КЗ анализатор ARCHИТЕКТ i2000SR не определял уровень дексаметазона в крови. Полученные результаты были обработаны в программе Statistica 7.0 с использованием непараметрических методов анализа – Манна – Уитни, парного теста Вилкоксона.

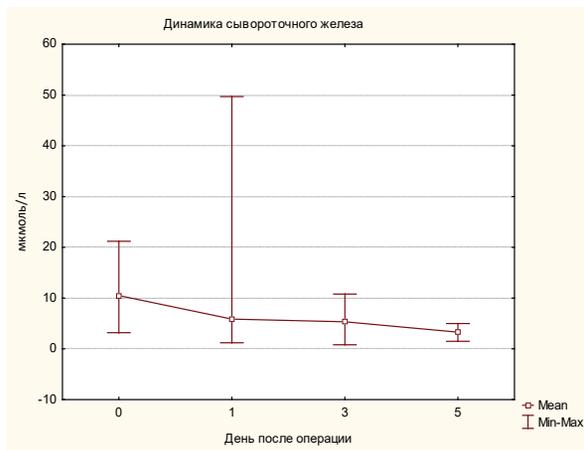
Результаты исследования

Вес пациентов на момент госпитализации составил $(9135 \pm 1423,98)$ г. Длительность пребывания в стационаре составила $(7,43 \pm 2,23)$ койко-дня. Время пребывания пациента в операционной составило $(220,78 \pm 42,41)$ мин. Относительная кровопотеря – $(21,58 \pm 13,31)$ % от объема циркулирующей крови. Гемотрансфузия донорской эритроцитарной массы проводилась в 27 (84,4 %) наблюдениях. Фебрильная

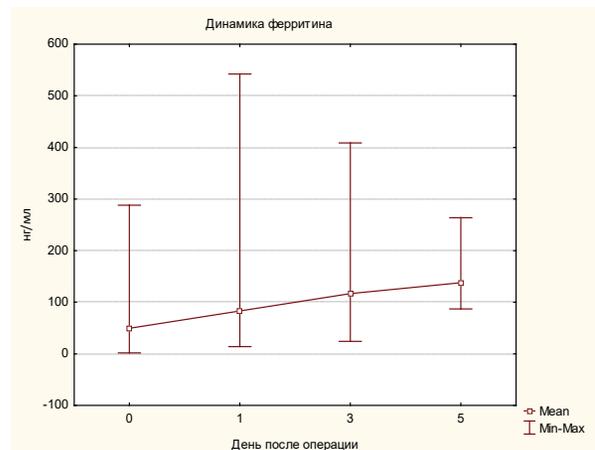
лихорадка отмечалась в 5 (15,6 %) наблюдениях. Значения исследованных лабораторных маркеров ХСО приведены в табл. 1.

На 1-е сутки после операции отмечено снижение уровня гемоглобина, несмотря на проведенные гемотрансфузии, уровень которого оставался стабильным при последующих исследованиях (рис. 1, г). Уровень СЖ снижался практически в 2 раза и оставался стабильно низким за время последующего наблюдения (рис. 1, а). Значения ФТ неуклонно увеличивались, достигая максимума на 5-е сутки после операции (рис. 1, б). При этом уровень ТФ имел стойкую тенденцию к снижению (рис. 1, в).

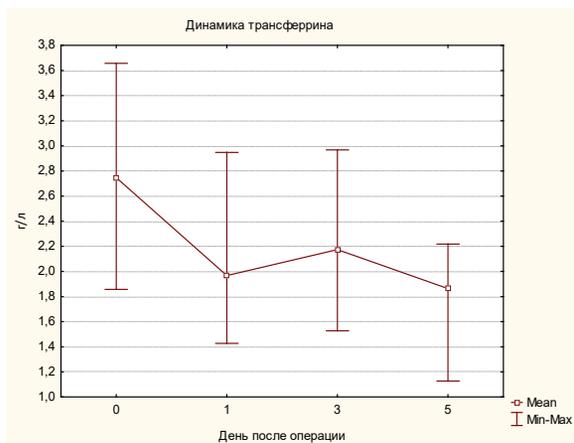
На фоне использования Дексаметазона уровень АКТГ имел тенденцию к снижению в течение первых 3-х суток после операции с последующим повышением на 5-е сутки (рис. 2, а).



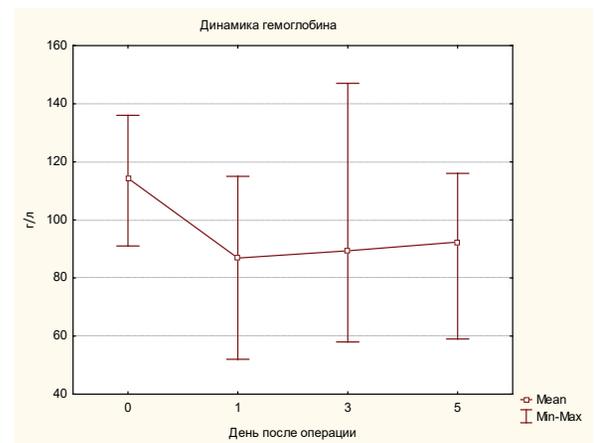
а



б



в



г

Рис. 1. Динамика показателей метаболизма железа: а – сывороточное железо; б – ферритин; в – трансферрин; г – гемоглобин

Fig. 1. Dynamics of iron metabolism indicators: а – serum iron; б – ferritin; в – transferrin; г – hemoglobin

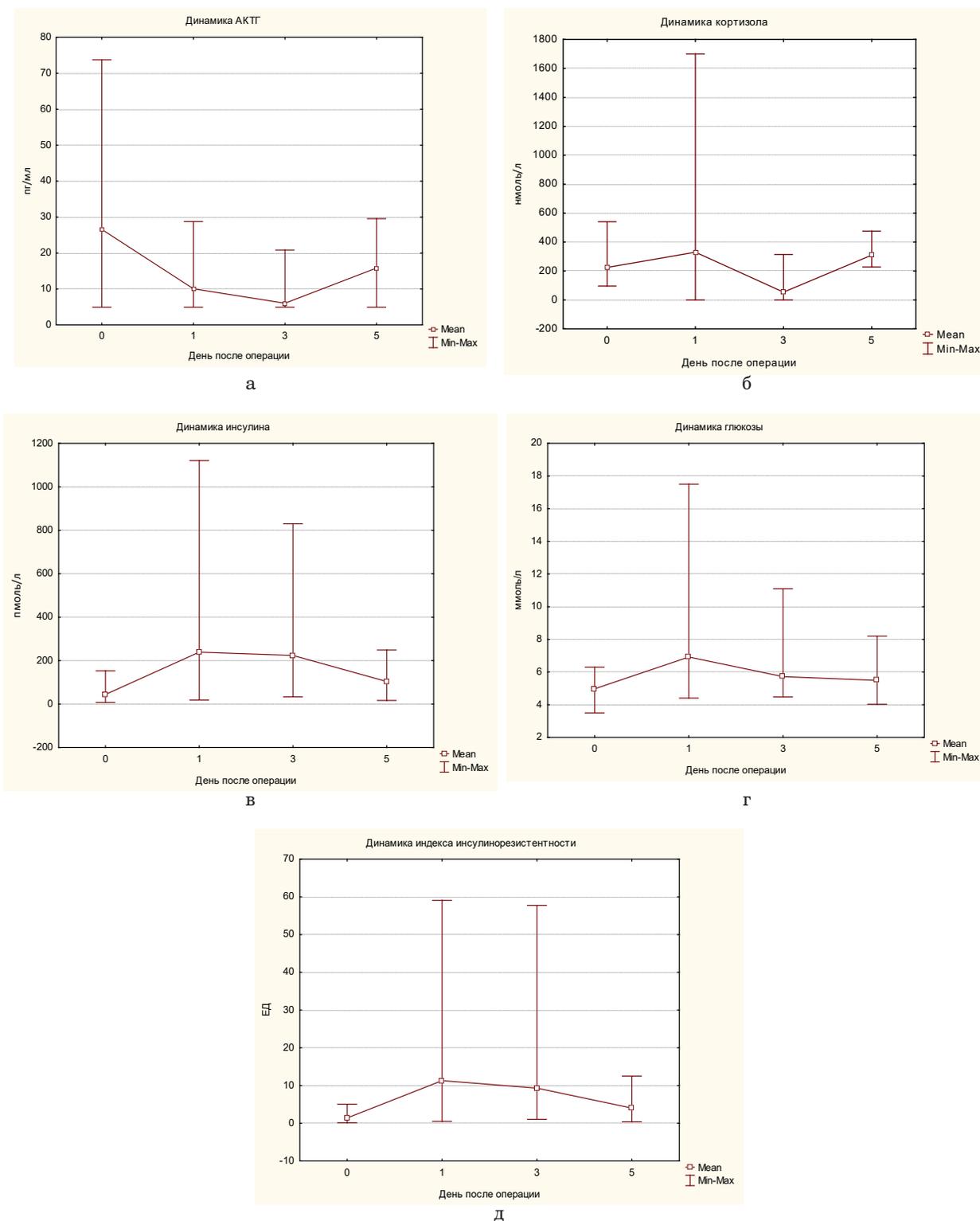


Рис. 2. Динамика стрессовых гормонов и факторов метаболизма глюкозы: а – АКТГ; б – кортизол; в – инсулин; г – глюкоза; д – индекс инсулинорезистентности

Fig. 2. Dynamics of stress hormones and glucose metabolism factors: а – ACTH; б – cortisol; в – insulin; г – glucose; д – insulin resistance index

Несмотря на это, отмечался достоверный прирост уровня КЗ на 1-е сутки после операции, с последующим его выраженным падением

в 2 раза ниже границы нормы на 3-и сутки и последующим восстановлением до нормы к 5-м суткам (рис. 1, б).

Значения ИН резко возрастали (в 5 раз) на 1-е сутки после операции и превышали верхнюю границу нормы вплоть до последнего исследования (рис. 2, в). На этом фоне отмечался рост показателей ГЛ крови на 1-е сутки с постепенным снижением к последнему исследованию (рис. 2, з). НОМА-IR резко увеличивался к 1-м суткам и далее имел тенденцию к постепенному снижению, при этом не достигая пороговых значений нормы к 5-м суткам (рис. 2, д).

На 1-е сутки после операции отмечалось достоверно снижение уровня ТТГ с последующим восстановлением значений до дооперационного уровня (рис. 3, а). Следствием этого было снижение уровня Т3 и Т4 с быстрым восстановлением к 5-му дню после операции (рис. 3, б, в). В 2 наблюдениях отмечалось снижение Т3 ниже границы нормы, что расценено как син-

дром эутиреоидной патологии (Euthyroid Sick Syndrome). Динамика уровня пролактина заключалась в его повышении на 1-е сутки после операции с последующим снижением, но в пределах референсных значений (рис. 3, г).

Сравнение изучаемых параметров у пациентов в группе с лихорадкой в послеоперационном периоде и без, а также групп без и с гемотрансфузией не выявило значимых достоверных отличий в изучаемых лабораторных параметрах.

Обсуждение

Стресс-ответ – это сумма физиологических реакций в виде гормональных и метаболических изменений, которые происходят в организме в результате воздействия травматических факторов [12]. Хирургические стресс-реакции

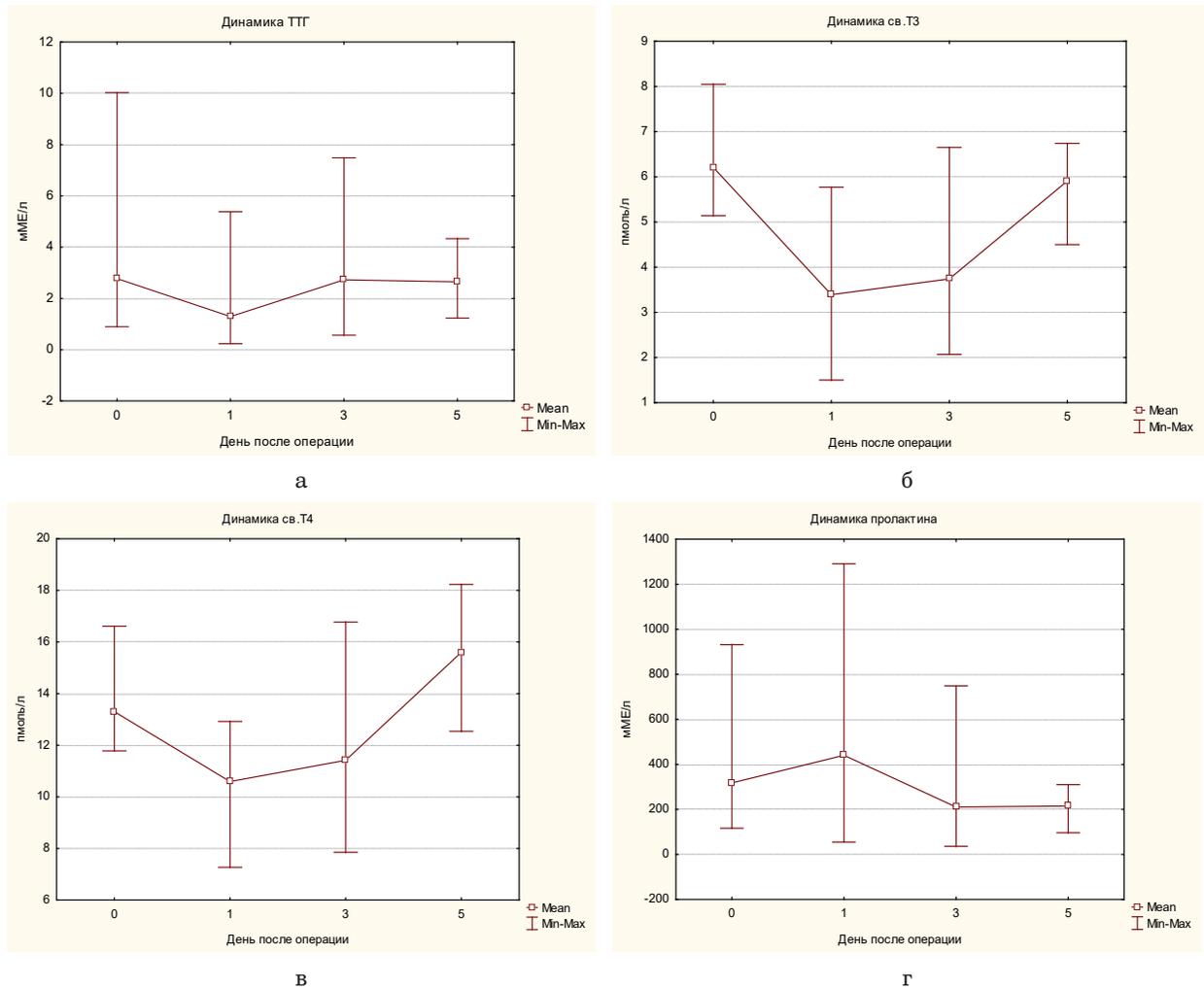


Рис. 3. Динамика стрессовых гормонов: а – ТТГ; б – св. Т3; в – св. Т4; г – пролактина
 Fig. 3. Dynamics of stress hormones: a – TSH; б – free T3; в – free T4; г – prolactin

Таблица 2. Системный стресс-ответ на хирургическую травму (по А. М. Овечкину [10] и J. P. Desborough [12])
 Table 2. Systemic stress response to surgical trauma according to A. M. Ovechkin [10] and J. P. Desborough [12])

Эндокринный стресс-ответ	Воспалительный (иммунный) и гематологический ответ	Метаболический стресс-ответ
Активация выработки гормонов гипофиза. Инсулинорезистентность. Синдром зутиреоидной патологии	Продукция цитокинов. Реакция острой фазы. Нейтрофильный лейкоцитоз. Пролиферация лимфоцитов	Гипергликемия. Гипоферремия

могут привести к ряду послеоперационных осложнений, в том числе и инфекционных, вызванных иммуносупрессией [13]. Изучение факторов, определяющих удлинение сроков послеоперационной реабилитации, выявило, что ХСО является наиболее важным индуктором дисфункции различных органов и систем [10]. Суммарные стресс-реакции приведены в табл. 2.

Реакция организма на стресс характеризуется повышенной секрецией гормонов гипофиза и активацией симпатической нервной системы, которые оказывают вторичное влияние на секрецию гормонов из эндокринных желез.

АКТГ стимулирует секрецию глюкокортикоидов корой надпочечников, в результате чего повышается циркулирующая концентрация КЗ. Выброс КЗ может быть снижен на фоне проводимого анестезиологического пособия. КЗ оказывает сложное метаболическое воздействие на углеводы, жиры и белки, способствует расщеплению белка и глюконеогенезу. Использование ГЛ клетками подавляется, так, что концентрация глюкозы в крови повышается. КЗ обладает противовоспалительной активностью. Влияние секреции кортизола на гликолиз, глюконеогенез, липолиз и протеолиз и возникающая в результате гипергликемия провоцируют гиперинсулинемию [14]. Повышенная секреция КЗ стимулирует белковый катаболизм.

СТГ и ПЛ также выделяются гипофизом в повышенных количествах в результате ХСО. Секреция ПЛ повышается в ответ на стресс после операции, но ПЛ не обладает значительной метаболической активностью. Концентрации других гормонов передней доли гипофиза, ТТГ, ФСГ и ЛГ заметно не изменяются во время операции. ТЗ и Т4 выделяются в кровотоке щитовидной железой под влиянием тиреотропного гормона (ТТГ). В результате увеличиваются скорость метаболизма и выработка тепла.

Концентрация ИН может снизиться после начала анестезии, а во время операции секреция ИН не соответствует катаболическому, гипергликемическому ответу. Происходит сбой обычного клеточного ответа на ИН, так называемая «инсулинорезистентность», которая возникает в периоперационном периоде.

Послеоперационная гипергликемия может сохраняться из-за того, что катаболические гормоны стимулируют выработку ГЛ и наблюдается относительный недостаток ИН в сочетании с периферической инсулинорезистентностью. Риски длительной периоперационной гипергликемии заключаются в раневых инфекциях и проблемах заживления ран. Степень подавления секреции ИН и резистентности пропорциональна травматичности операции [15].

Высвобождение провоспалительных цитокинов запускает ряд патофизиологических механизмов, оказывающих влияние на регулирование уровня СЖ. Необходимость ограничения СЖ в крови организмом при воспалительной реакции обусловлена тем, что СЖ способствует активному росту микроорганизмов, а также активирует свободно-радикальное окисление, что может усугублять воспалительную реакцию. Цитокины стимулируют выработку в печени двух ключевых белков, воздействующих на обмен СЖ, – лактоферрина и гепсидина. Это приводит к снижению метаболизма СЖ в ответ на воспалительные процессы. В свою очередь, эти процессы сопровождаются увеличением уровня ФТ – основного белка для депонирования железа, а также понижением уровня ТФ – белка-транспортера железа.

Поскольку физиология детей и взрослых изначально различается, существуют различия в ХСО [8]. Вопреки предположению, что стрессовые реакции эволюционировали для

повышения выживаемости, исследования в детской хирургии продемонстрировали, что ослабление стрессовых реакций было связано с улучшением исходов, уменьшением осложнений и ускорением времени восстановления [16, 17]. Показано влияние возраста на реакцию детей на хирургическое вмешательство [7]. Выявлено, что метаболический и эндокринный ХСО у детей отличается от такового у взрослых [18, 19].

Характерной особенностью гормональных реакций на стресс у детей, особенно у новорожденных, является то, что повышение уровня стрессовых гормонов продолжается более короткое время и имеет большую величину [8].

Наше исследование лишь отчасти отражало патофизиологические реакции классического ХСО. Это связано, в первую очередь, с использованием множества фармакологических препаратов, в том числе и анестезиологических, для модуляции ХСО. Во всех наблюдениях был использован короткий курс Дексаметазона, который включен в рутинную схему ведения пациентов с КС в Национальном медицинском исследовательском центре нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко. Соответственно, введение Дексаметазона могло оказать влияние на ряд изучаемых лабораторных параметров. В исследуемой проспективной группе не отмечалось нежелательных побочных эффектов и осложнений послеоперационного периода. Лишь в 5 наблюдениях отмечалась непродолжительная фебрильная лихорадка, которая не повлияла на исход лечения.

Необходимо подчеркнуть, что в исследованной группе, за исключением сывороточного железа и трансферрина, все другие маркеры восстановились к моменту выписки пациента. Тем не менее выраженность гормональных и метаболических проявлений ХСО подтверждает необходимость использования в раннем послеоперационном периоде нестероидных противовоспалительных препаратов и короткого курса глюкокортикоидов для снижения выраженности системной реакции. Другой возможной опцией может быть снижение травматичности лечения за счет приоритетного использования малоинвазивных методов, например, эндоскопических [20].

Заключение

Течение раннего послеоперационного периода после реконструктивных операций у детей сопровождается статистически достоверными изменениями уровня гормонов стресс-ответа, а также рядом метаболических изменений, обуславливающих тяжесть течения послеоперационного периода и определяющих риски развития нежелательных последствий и осложнений. Проведенное исследование выявило развитие в раннем послеоперационном периоде гипоферриемии, признаков инсулинорезистентности и гипергликемии, транзиторного синдрома эутиреоидной патологии. Отсутствие типичных изменений со стороны уровней АКТГ и КЗ было следствием использования Дексаметазона. Выявленность выявленных изменений свидетельствует о высокой травматичности реконструктивных операций при краниосиностозах у детей, а также диктует необходимость проведения медикаментозной модуляции стресс-ответа и обосновывает необходимость снижения операционной травмы за счет активного внедрения в клиническую практику малоинвазивных операций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Financing.** The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.). **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study. The study was carried out in accordance with the requirements of the World Medical Association Declaration of Helsinki (updated in 2013).

Литература / References

1. Рогинский В. В., Хачатрян В. А., Сатанин Л. А. и др. Актуальные вопросы диагностики и хирургического лечения детей с краниосиностозами // Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2019. Т. 50, № 1. С. 56–74. URL: http://neurobaby.ru/files_pdf/Neyro-59%20бл%20site.pdf (дата обращения: 11.09.2023). [Roginsky V. V., Khachatryan V. A., Satanin L. A., Kim A. V., Ivanov V. P., Samochernykh K. A., Solonichenko V. G., Glagolev N. V., Zemlyanikin V. V., Ivanov A. L., Kabanyan A. B., Letyagin G. V., Pak O. I.,

- Semenova Zh. B., Timershin A. G., Shamkhalov H. Sh., Sakharov A. V., Iova A. S. Topical issues of diagnosis and surgical treatment of children with craniosynostoses. *Neurosurgery and neurology of childhood*. 2019;50(1):56–74. (In Russ.) Available from: http://neurobaby.ru/files_pdf/Neyro-59%20бл%20сайт.pdf [Accessed 11 September 2023].
2. *Esparza J., Hinojosa J.* Complications in the surgical treatment of craniosynostosis and craniofacial syndromes: apropos of 306 transcranial procedures. *Childs Nerv Syst*. 2008;24(12):1421–1430. Doi: 10.1007/s00381-008-0691-8. EDN: LXWSJR.
 3. *Esparza J., Hinojosa J., Garcia-Recuero I., Romance A., Pascual B., Martinez de Aragon A.* Surgical treatment of isolated and syndromic craniosynostosis. Results and complications in 283 consecutive cases. *Neurocirugia (Astur)*. 2008;19(6):509–529. Doi: 10.1016/s1130-1473(08)70201-x.
 4. *Lee H. Q., Hutson J. M., Wray A. C. et al.* Analysis of morbidity and mortality in surgical management of craniosynostosis. *J Craniofac Surg*. 2012;23(5):1256–1261. Doi: 10.1097/SCS.0b013e31824e26d6.
 5. *Kearney R. A., Rosales J. K., Howes W. J.* Craniosynostosis: an assessment of blood loss and transfusion practices. *Can J Anaesth*. 1989;36(4):473–477. Doi: 10.1007/BF03005352. EDN: QWLQEV.
 6. *Arts S., Delye H., van Lindert E. J.* Intraoperative and postoperative complications in the surgical treatment of craniosynostosis: minimally invasive versus open surgical procedures. *J Neurosurg Pediatr*. 2018;21(2):112–118. Doi: 10.3171/2017.7.PEDS17155.
 7. *McHoney M., Eaton S., Pierro A.* Metabolic response to surgery in infants and children. *Eur J Pediatr Surg*. 2009;19(5):275–85. Doi: 10.1055/s-0029-1241192.
 8. *Yuki K., Matsunami E., Tazawa K., Wang W., DiNardo J. A., Koutsogiannaki S.* Pediatric Perioperative Stress Responses and Anesthesia. *Transl Perioper Pain Med*, 2017;2(1):1–12. Available from: <https://www.transpopmed.org/articles/tppm/tppm-2017-4-046.php> [Accessed 14 December 2023].
 9. *Powis M. R., Smith K., Rennie M., Halliday D., Pierro A.* Effect of major abdominal operations on energy and protein metabolism in infants and children. *J Pediatr Surg*. 1998;33(1):49–53. Doi: 10.1016/s0022-3468(98)90360-8.
 10. *Овечкин А. М.* Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции. Регионарная анестезия и лечение острой боли, 2008; 2(2):49–62. [Ovchkin A.M. Surgical stress response, its pathophysiological significance and modulation methods. Regional anesthesia and treatment of acute pain. 2008; 2(2):49–62. (In Russ.)] EDN: TDQEEX
 11. *Баширян Б. А., Гаджиева О. А., Сатанин Л. А. и др.* Проспективный анализ динамики лабораторных маркеров воспаления и клинической картины периперационного периода при реконструктивных операциях у детей с краниосиностозами // Вопросы нейрохирургии: Журн. им. Н. Н. Бурденко. 2024. Т. 88, № 1. С. 70–78. [Bashiryran B. A., Gadzhieva O. A., Satanin L. A., Lavrenyuk E. A., Tere V. A., Mazerkina N. A., Sakharov A. V., Getmanov I. V., Roginsky V. V. Prospective analysis of the dynamics of laboratory markers of inflammation and the clinical picture of the perioperative period during reconstructive surgery in children with craniosynostosis. *Journal of Neurosurgery named after N.N. Burdenko*. 2024;88(1):70–78 (In Russ.)]. Doi: 10.17116/neiro20248801170. EDN: GEWOFU.
 12. *Desborough J. P.* The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth*. 2000;85(1):109–117. EDN: IMJKIR Doi: 10.1093/bja/85.1.109.
 13. *Iwasaki M., Edmondson M., Sakamoto A., Ma D.* Anesthesia, surgical stress, and “long-term” outcomes. *Acta Anaesthesiol Taiwan*, 2015.53(3):99–104. Doi: 10.1016/j.aat.2015.07.002.
 14. *Kohl B. A., Deutschman C. S.* The inflammatory response to surgery and trauma. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12(4):325–332. Doi: 10.1097/01.ccx.0000235210.85073.fc.
 15. *Finnerty C. C., Mabvuure N. T., Ali A., Kozar R. A., Herndon D. N.* The surgically induced stress response. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37(5 Suppl):21S–29S. Doi: 10.1177/0148607113496117.
 16. *Anand K. J.* The stress response to surgical trauma: from physiological basis to therapeutic implications. *Prog Food Nutr Sci*. 1986;10(1-2):67–132. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3097757/> [Accessed 11 December 2023].
 17. *Anand K. J., Sippell W. G., Aynsley-Green A.* Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response. *Lancet*. 1987;1(8527): 243–248. Doi: 10.1016/s0140-6736(87)90065-1.
 18. *Jones M. O., Pierro A., Hashim I. A., Shenkin A., Lloyd D. A.* Postoperative changes in resting energy expenditure and interleukin 6 level in infants. *Br J Surg*. 1994;81(4):536–538. Doi: 10.1002/bjs.1800810416.
 19. *Pierro A.* Metabolic response to neonatal surgery. *Curr Opin Pediatr*. 1999;11(3):230–236. Doi: 10.1097/00008480-199906000-00011.
 20. *Сатанин Л. А., Евтеев А. А., Иванов А. Л. и др.* Эндоскопическая коррекция при тригоноцефалии: современное состояние проблемы и анализ собственных результатов лечения // Рос. нейрохирург. журн. им. проф. А.Л. Поленова. 2023. Т. 15, № 1. С. 95–105. [Satanin L. A., Evteev A. A., Ivanov A. L., Sakharov A. V., Golovin N. I., Shamkhalov H. Sh., Tere V. A., Solonichenko V. G., Roginsky V. V. Endoscopic correction in trigonocephaly: current state of the problem and analysis of own treatment results. *The Russian Neurosurgical Journal named after Prof. A.L. Polenov*. 2023;15(1): 95–105. (In Russ.)]. Doi: 10.56618/2071-2693_2023_15_1_95. EDN: TZJONF .

Сведения об авторах

Борис Аванесович Баширян – младший научный сотрудник, врач клинической лабораторной диагностики Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко (Москва, Россия);

Леонид Александрович Сатанин – кандидат медицинских наук, научный сотрудник, врач-нейрохирург Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко (Москва, Россия);

Ольга Александровна Гаджиева – кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко (Москва, Россия);

Надежда Александровна Мазеркина – доктор медицинских наук, профессор, врач-эндокринолог Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко (Москва, Россия);

Екатерина Алексеевна Лавренюк – врач клинической лабораторной диагностики Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко (Москва, Россия);

Валентина Андреевна Тере – анестезиолог-реаниматолог Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко (Москва, Россия);

Оксана Климентьевна Кван – заведующая отделением клинической и производственной трансфузиологии Нацио-

нального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко (Москва, Россия);
Александр Владимирович Сахаров – кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко (Москва, Россия);
Ирина Викторовна Гетманова – кандидат медицинских наук, врач-педиатр Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко (Москва, Россия);

Виталий Владиславович Рогинский – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заслуженный врач Российской Федерации, заведующий отделом детской челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Национального медицинского исследовательского центра «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» (Москва, Россия).

Information about the authors

Boris A. Bashiryayn – Junior Researcher, Physician of Clinical Laboratory Diagnostics, National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N. N. Burdenko (Moscow, Russia);
Leonid A. Satanin – Cand. of Sci. (Med.), Neurosurgeon, National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N. N. Burdenko (Moscow, Russia);
Olga A. Gadzhieva – Cand. of Sci. (Med.), Head at the laboratory of KDI, National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N. N. Burdenko (Moscow, Russia);
Nadezhda A. Mazerkina – Dr. of Sci. (Med.), Full Professor, Endocrinologist, National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N. N. Burdenko (Moscow, Russia);
Ekaterina A. Lavrenyuk – Physician of Clinical Laboratory Diagnostics, National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N. N. Burdenko (Moscow, Russia);

Valentina A. Tere – Anesthesiologist-Resuscitator, National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N. N. Burdenko (Moscow, Russia);
Oksana K. Kvan – Head at the Department of Clinical and Industrial Transfusiology, National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N. N. Burdenko (Moscow, Russia);
Alexander V. Sakharov – Cand. of Sci. (Med.), Neurosurgeon, National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N. N. Burdenko (Moscow, Russia);
Irina V. Getmanova – Cand. of Sci. (Med.), Pediatrician, National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N. N. Burdenko (Moscow, Russia);
Vitaliy V. Roginsky – Dr. of Sci. (Med.), Full Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, Head at the Department of Pediatric Maxillofacial Surgery and Dentistry, Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia).

Принята к публикации 06.05.2024

Accepted 06.05.2024