

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ ИМЕНИ А.Н. БАКУЛЕВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Власова Мария Викторовна

**Кардиотиреоидные взаимодействия у младенцев
с врожденными пороками сердца
после операций с искусственным кровообращением**

3.1.20. Кардиология

**Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:
д.м.н. Рогова Татьяна Владимировна

Москва 2026 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Введение.....	12
1.2. Щитовидная железа и её роль в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы.....	12
1.3. Экспериментальное обоснование заместительной терапии тиреоидными гормонами в кардиохирургии.....	15
1.4. Транзиторный гипотиреоз и заместительная терапия у взрослых пациентов.....	17
1.5. Роль тиреоидных гормонов в развитии плода и в детской когорте.....	25
1.6. Патофизиологические механизмы снижения концентрации тиреоидных гормонов и ТТГ в послеоперационном периоде.....	40
1.7. Заместительная терапия тиреоидными гормонами у детей после кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения: клиническое значение, ограничения существующей доказательной базы и перспективы дальнейших исследований.....	45
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	49
2.1. Дизайн исследования	49
2.2. Исходные характеристики пациентов первого этапа исследования.....	52
2.3. Исходные характеристики пациентов второго этапа исследования	54
2.4. Методы обследования	56
2.4.1. Клиническое обследование	56
2.4.2. Характеристика лабораторных методов исследования	59

2.5. Характеристика анестезиологического и хирургического пособия	62
2.6. Характеристика гормонозаместительной терапии	63
2.7. Методы статистической обработки данных	64
ГЛАВА 3. ПЕРВЫЙ ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ	66
3.1. Результаты первого этапа исследования	66
ГЛАВА 4. ВТОРОЙ ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ	93
4.1. Результаты второго этапа исследования	93
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	100
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	115
ВЫВОДЫ	121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	122
ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ	123
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	125

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В связи с влиянием гормонов щитовидной железы на сердечно-сосудистую систему, они представляют интерес, как возможное средство поддержки пациентов после кардиохирургических вмешательств. Однако, в настоящее время доступные данные по данной теме остаются весьма ограниченными.

Согласно литературным данным, такие операционные факторы, как искусственное кровообращение, гипотермия и использование допамина, приводят к снижению уровня тиреоидных гормонов. Это происходит за счет подавления гипоталамо-гипофизарной регуляции, что, в свою очередь, оказывает негативное влияние на продолжительность терапии и реабилитации детей после кардиохирургических операций.

Степень разработанности темы исследования

В российской научной электронной библиотеке (www.elibrary.ru) по ключевым словам: «искусственное кровообращение», «гипотермия», «кардиология», «гормоны щитовидной железы», «врожденные пороки сердца», «педиатрия» за период с 2014 по 2024 годы было найдено 141 работа. Из них 10 публикаций непосредственно связаны с темой диссертации. В базе данных PubMed зарегистрировано 326 публикаций, относящихся к теме диссертационного исследования, среди которых 164 работы затрагивают тему изменения гормонов щитовидной железы у детей, перенесших операции с искусственным кровообращением и лишь 28 статей освещают изменения тиреоидного профиля у детей с врожденными пороками сердца, до и после оперативного вмешательства. В некоторых исследованиях проводилась оценка только уровня ТТГ и св. Т₃, в нескольких работах оценка тиреоидного профиля проводилась только перед оперативным вмешательством с искусственным кровообращением и сразу после вмешательства, но не оценивался уровень ТТГ, св. Т₄ и св. Т₃ в динамике. Стоит отметить, что в зарубежной литературе снижение

уровня гормонов щитовидной железы и ТТГ после операций с искусственным кровообращением и гипотермией называется «транзиторный гипотиреоз» или «транзиторный вторичный гипотиреоз». Однако, в российской литературе термином «транзиторный гипотиреоз» называют состояние, которое характеризуется повышением ТТГ при нормальных уровнях св. T_3 и св. T_4 . А термином «вторичный гипотиреоз» - снижение уровня ТТГ при нарушении функции гипофиза. В связи с вышеуказанным, в нашей работе для большей ясности мы применили термин «транзиторное снижение уровней тиреоидных гормонов», поскольку у большинства пациентов после операции в условиях ИК и гипотермии наблюдалось снижение уровней гормонов щитовидной железы и ТТГ.

Анализ современной научной литературы свидетельствует об ограниченном числе исследований, посвященных изменениям тиреоидного профиля у младенцев после хирургической коррекции врожденных пороков сердца с использованием искусственного кровообращения. В настоящее время также недостаточно данных, касающихся применения перорального левотироксина натрия для коррекции послеоперационных изменений тиреоидного статуса и оценки его клинической эффективности. При анализе отечественной и зарубежной литературы не выявлено исследований, комплексно оценивающих влияние короткого курса заместительной терапии левотироксином натрия на течение раннего послеоперационного периода у младенцев после кардиохирургических вмешательств.

Вместе с тем, транзиторные изменения тиреоидного статуса, развивающиеся после операций с использованием искусственного кровообращения, могут оказывать влияние на течение раннего послеоперационного периода, что определяет высокую клиническую значимость данной проблемы. Это обуславливает необходимость дальнейшего изучения факторов риска развития послеоперационной тиреоидной дисфункции, а также разработки и совершенствования подходов к ее профилактике и коррекции, с целью

оптимизации ведения пациентов и повышения эффективности ранней послеоперационной реабилитации.

Цель исследования

Определить факторы риска транзиторного снижения уровня тиреоидных гормонов и их влияние на недостаточность кровообращения у младенцев с ВПС после операций с искусственным кровообращением.

Задачи исследования

Для достижения цели исследования были поставлены соответствующие задачи:

1. Определить нативный уровень тиреоидных гормонов у младенцев с «бледными» и «синими» врожденными пороками сердца;
2. Сравнить и проанализировать показатели нативного гормонального профиля у младенцев с «бледными» и «синими» ВПС;
3. Оценить уровень гормонов щитовидной железы и ТТГ в периоперационном периоде, сопоставить его с клиническими проявлениями и объемом медикаментозной терапии в группах с «бледными» и «синими» врожденными пороками сердца;
4. Оценить влияние терапии левотироксином натрия на клиническое течение и гемодинамические показатели после операций у младенцев с «бледными» и «синими» врожденными пороками сердца.

Научная новизна исследования

Роль тиреоидных гормонов в обеспечении нормального функционирования организма широко изучена в различных возрастных группах, что обусловлено их ключевым значением для процессов роста, развития, обмена веществ и поддержания функциональной активности органов и систем. Вместе с тем, анализ современной научной литературы свидетельствует о недостаточном количестве исследований, посвященных оценке тиреоидного статуса у детей с врожденными пороками сердца и его изменениям после хирургической коррекции в условиях искусственного кровообращения. При этом, в отечественной литературе нами не выявлено работ, посвященных комплексному изучению тиреоидного статуса у младенцев с врожденными пороками сердца, его

динамики в раннем послеоперационном периоде, а также влияния выявленных гормональных изменений на клиническое течение и результаты хирургического лечения после операций, выполненных с применением искусственного кровообращения. Научная новизна настоящего исследования заключается в комплексной оценке тиреоидного статуса у младенцев с «бледными» и «синими» врожденными пороками сердца. Впервые проведен сравнительный анализ динамики уровней тиреоидных гормонов в зависимости от характера порока сердца, наличия гипоксемии, выраженности недостаточности кровообращения и объема хирургического вмешательства, а также изучена взаимосвязь изменений тиреоидного профиля с тяжестью течения раннего послеоперационного периода. Также следует указать, что у пациентов оценивался тиреоидный статус не только на основе показателей уровня свободного T_3 , но и более комплексно, включая уровень свободного T_4 и ТТГ.

Практическая значимость исследования

Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что у детей первого года жизни после хирургической коррекции врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения развивается выраженное транзиторное снижение концентрации тиреоидных гормонов. Полученные данные позволяют рассматривать данную категорию пациентов как группу высокого риска развития послеоперационной тиреоидной дисфункции, что обосновывает необходимость мониторинга тиреоидного статуса в раннем послеоперационном периоде и разработки подходов к его своевременной коррекции.

Включение короткого курса гормонозаместительной терапии препаратом левотироксина натрия в схему лечения позволяет улучшить качество лечения младенцев после операций с ИК в раннем послеоперационном периоде.

В нашем исследовании мы доказали, что данная схема лечения действительно улучшает состояние детей в постоперационном периоде и снижает количество осложнений после оперативного вмешательства, что имеет большое значение для практического здравоохранения.

Методология и методы исследования

В настоящем исследовании проведен комплексный анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных, а также результатов хирургического лечения детей первого года жизни с «бледными» и «синими» врожденными пороками сердца.

Для достижения поставленной цели выполнена комплексная оценка результатов лечения 104 пациентов, соответствовавших критериям включения в исследование. Исследование состояло из двух последовательных этапов. На первом этапе анализировали течение послеоперационного периода у пациентов, не получавших заместительную терапию левотироксином натрия, тогда как на втором этапе оценивали эффективность короткого курса левотироксина натрия, назначаемого в раннем послеоперационном периоде.

На каждом этапе пациенты были разделены на две клинические группы в зависимости от вида врожденного порока сердца: группу «бледных» пороков, включавшую детей с септальными дефектами и насыщением артериальной крови кислородом более 95%, и группу «синих» пороков, представленную пациентами с пороками конотрункуса, у которых сатурация кислорода составляла менее 85%.

Во всех исследуемых группах проводилась комплексная оценка интраоперационных и послеоперационных показателей, включавшая продолжительность искусственного кровообращения, время пережатия аорты, длительность искусственной вентиляции легких, продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, величину инотропного индекса, объем инфузионной терапии, уровень насыщения крови кислородом, темп диуреза, потребность в диуретической терапии фуросемидом, особенности температурной реакции, длительность послеоперационной госпитализации, выраженность недостаточности кровообращения, а также объем медикаментозной терапии к моменту выписки.

Оценку тиреоидного статуса выполняли путем определения концентраций тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (св. Т₃) и свободного

тироксина (св. Т₄) с использованием двухступенчатого иммуноанализа на современном лабораторном оборудовании.

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с принципами доказательной медицины с использованием современных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, а также адекватных методов статистической обработки данных, что обеспечило достоверность полученных результатов и обоснованность сформулированных выводов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Нативный уровень гормонов щитовидной железы и тиреотропного гормона у младенцев с «бледными» и «синими» врожденными пороками сердца находится в пределах нормальных значений, исходный уровень насыщения крови кислородом и исходная степень выраженности недостаточности кровообращения не влияли на этот показатель.
2. Длительность искусственного кровообращения влияет на уровень ТТГ и гормонов щитовидной железы.
3. Уровень снижения тиреоидных гормонов имеет обратную зависимость от значения инотропного индекса после операций с искусственным кровообращением у детей с «бледными» и «синими» ВПС.
4. Гормонозаместительная терапия позволила снизить объем кардиотонической поддержки, проявления недостаточности кровообращения (НК), количество осложнений, уменьшить количество препаратов, рекомендованных к выписке и увеличить количество пациентов, не требующих назначения лекарственных препаратов в послеоперационном периоде на амбулаторном этапе.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты проведенных исследований включают выводы, научные положения и практические рекомендации. Применение в качестве дополнительной терапии короткого курса левотироксина натрия в раннем послеоперационном периоде после коррекции ВПС у младенцев позволило облегчить раннее послеоперационное восстановление, уменьшить частоту и тяжесть осложнений. Разработанный краткий

курс заместительной терапии левотироксином натрия внедрен в клиническую практику отделения реконструктивной хирургии новорожденных и детей первого года жизни с врожденными пороками сердца ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России.

Достоверность результатов исследования обеспечена достаточным объемом клинического материала, использованием современных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, а также применением адекватных методов статистической обработки полученных данных.

Основные результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на XIX Ежегодной сессии ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России совместно с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2015) в форме стендового доклада, на XX Ежегодной сессии ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России (Москва, 2016) и XXIII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2017) в форме устных докладов, а также представлены в виде публикации тезисов на XXX Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2024).

Опубликовано три статьи (в журналах, рекомендованных ВАК) по теме диссертации:

1. «Уровень тиреоидных гормонов после кардиохирургических операций у детей». Детские болезни сердца и сосудов (2021г.);
2. «Определение тиреоидного профиля у младенцев при операциях с искусственным кровообращением и гипотермией». Педиатрия им. Г.Н. Сперанского (2024г.);
3. «Нужно ли корректировать снижение уровня тиреоидных гормонов у младенцев при операциях с искусственным кровообращением и гипотермией». Диагностическая и интервенционная радиология (2024г.).

Личный вклад автора работы

Автор, являясь врачом - детским кардиологом КХО (детское) №3 реконструктивной хирургии новорожденных и детей первого года жизни с ВПС НМИЦ сердечно – сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева Минздрава России, принимала активное участие в отборе пациентов для данного исследования, разработке стратегии лечения, а также в организации и проведении обследований, включая пред- и послеоперационное наблюдение за включенными в исследование больными. Статистическая обработка результатов исследования выполнена при консультативном участии специалиста в области медицинской статистики. Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной научной литературы, посвященной вопросам диагностики, патогенеза и коррекции транзиторного снижения уровня тиреоидных гормонов у младенцев после операций с использованием искусственного кровообращения и гипотермии. На основании проведенного анализа подготовлен обзор литературы, определены современное состояние изучаемой проблемы и основные направления дальнейших исследований. Автор принимал непосредственное участие в разработке дизайна исследования, сборе и анализе клинического материала, интерпретации полученных результатов, а также в формулировании выводов и практических рекомендаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста, в традиционном стиле. Работа состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 15 рисунками. Список литературы включает 95 источников, из которых 16 принадлежат отечественным и 79 — зарубежным авторам.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Введение

Тиреоидные гормоны являются универсальными регуляторами обменных процессов и играют ключевую роль в обеспечении жизненно важных функций организма, оказывая влияние на энергетический метаболизм, процессы роста и дифференцировки тканей, а также функциональное состояние практически всех органов и систем. Их биологическое воздействие охватывает широкий спектр, и нормальный уровень этих гормонов необходим для полноценного функционирования всех систем. При нарушении работы щитовидной железы (ЩЖ) наблюдаются полисистемные патологические изменения. Можно предположить, что операции с использованием искусственного кровообращения могут приводить к синдрому генерализованного системно-воспалительного ответа и такие неблагоприятные факторы, как недостаточность кровообращения и гипоксемия, могут индуцировать выраженные и стойкие депрессии циркулирующих тиреоидных гормонов не только у взрослых, но и у детей. В связи с этим, существует необходимость в подробном изучении изменения уровня гормонов щитовидной железы у детей с врожденными пороками сердца после операции с искусственным кровообращением, с оценкой влияния снижения тиреоидных гормонов на послеоперационный период пациентов и возможностью применения гормонозаместительной терапии.

1.2. Щитовидная железа и её роль в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы

Щитовидная железа (ЩЖ) представляет собой крупнейшую эндокринную железу в организме человека, выполняющую исключительно внутрисекреторные функции. Йод является незаменимым структурным элементом тиреоидных

гормонов. Данный микроэлемент почти полностью абсорбируется в кишечнике и поступает в плазму крови в ионизированной форме.

Регуляция функции щитовидной железы осуществляется гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системой по механизму отрицательной обратной связи. Тиреотропный гормон (ТТГ), синтезируемый аденогипофизом, стимулирует синтез и секрецию тиреоидных гормонов, тогда как повышение концентрации тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3) приводит к подавлению продукции ТТГ, обеспечивая поддержание гормонального гомеостаза [9].

Первые анатомические описания щитовидной железы принадлежат А. Vesalius и относятся к 1543 году. Однако тироксин (T_4) был впервые выделен Е.С. Kendall лишь в 1915 году, а трийодтиронин (T_3) идентифицирован J. Gross и R. Pitt-Rivers в 1952 году.

Тиреоидные гормоны являются универсальными регуляторами метаболических процессов и оказывают влияние практически на все органы и системы организма. Их биологические эффекты реализуются посредством взаимодействия со специфическими ядерными рецепторами, которые присутствуют практически во всех клетках организма.

Основные физиологические эффекты тиреоидных гормонов включают:

- повышение потребности тканей в кислороде и стимуляцию процессов энергетического обмена;
- регуляцию белкового обмена: в физиологических концентрациях тиреоидные гормоны стимулируют синтез белка, процессы роста и дифференцировки тканей, тогда как при избыточных концентрациях преобладают катаболические процессы;
- усиление углеводного обмена за счет увеличения всасывания глюкозы в кишечнике, стимуляции гликогенолиза и активации аэробных и анаэробных путей энергетического метаболизма;
- активацию липидного обмена, сопровождающуюся усилением липолиза, ускорением синтеза и катаболизма холестерина, а также увеличением его экскреции с желчью [10].

Особое значение тиреоидные гормоны имеют для функционирования сердечно-сосудистой системы, почек, центральной нервной системы и процессов клеточного метаболизма. На уровне сердечно-сосудистой системы тиреоидные гормоны уменьшают общее периферическое сосудистое сопротивление, повышают частоту сердечных сокращений, усиливают сократительную способность миокарда, увеличивают сердечный выброс и объем циркулирующей крови. Воздействуя непосредственно на гладкомышечные клетки сосудистой стенки, они вызывают вазодилатацию и способствуют снижению среднего артериального давления. В ответ на системную вазодилатацию происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, сопровождающаяся усилением абсорбции натрия [13]. На уровне почек тиреоидные гормоны регулируют водно-электролитный обмен, поддерживают сосудистый тонус, увеличивают почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации, что приводит к возрастанию диуреза [12].

Кроме того, тиреоидные гормоны регулируют метаболическую активность большинства клеток организма, участвуют в контроле процессов клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза, обеспечивая нормальное развитие и функционирование тканей.

Влияние тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему реализуется посредством геномных и негеномных механизмов действия. Геномные эффекты обусловлены взаимодействием преимущественно трийодтиронина (T_3) с ядерными рецепторами кардиомиоцитов, что приводит к регуляции экспрессии генов, кодирующих структурные, сократительные и регуляторные белки миокарда. При этом сродство T_3 к ядерным рецепторам значительно превышает таковое у тироксина (T_4), что определяет его более выраженную биологическую активность.

Негеномные механизмы действия тиреоидных гормонов развиваются значительно быстрее и реализуются независимо от регуляции транскрипции генов. Они включают повышение автоматизма синоатриального узла, модуляцию трансмембранного транспорта кальция, натрия, калия и глюкозы, влияние на

функцию митохондрий и энергетический обмен кардиомиоцитов, а также снижение периферического сосудистого сопротивления. Кроме того, тиреоидные гормоны участвуют в регуляции процессов ангиогенеза, стимулируя образование новых артериол и капилляров в миокарде, что способствует поддержанию адекватной перфузии сердечной мышцы [4, 63, 92].

Снижение функциональной активности щитовидной железы сопровождается уменьшением концентрации T_3 , что приводит к нарушению эндотелийзависимой вазодилатации, увеличению общего периферического сосудистого сопротивления, повышению постнагрузки на миокард и, как следствие, способствует развитию артериальной гипертензии и ухудшению гемодинамических показателей [8, 39, 81]. Нормальный

уровень тиреоидных гормонов является необходимым условием полноценного функционирования всех органов и систем организма. Нарушение функционального состояния щитовидной железы сопровождается развитием комплекса патофизиологических изменений, затрагивающих различные органы и ткани, вследствие чего клинические проявления тиреоидной дисфункции приобретают полисистемный характер [9].

1.3. Экспериментальное обоснование заместительной терапии тиреоидными гормонами в кардиохирургии

Экспериментальные исследования сыграли ключевую роль в формировании современных представлений о влиянии тиреоидных гормонов на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и обосновании возможности их использования в кардиохирургической практике. Применение различных моделей лабораторных животных позволило изучить кардиопротективные свойства тиреоидных гормонов, а также оценить их влияние на сократительную функцию миокарда, процессы энергетического обмена и восстановление сердечной деятельности после ишемического повреждения в условиях искусственного кровообращения.

Одной из первых работ, подтвердивших перспективность данного направления, стало экспериментальное исследование D. Novitzky и соавт. (1988), выполненное на модели искусственного кровообращения у свиней. Авторами было показано, что введение трийодтиронина после завершения периода ишемии миокарда сопровождалось выраженным положительным инотропным эффектом, проявлявшимся улучшением сократительной функции сердца по сравнению с контрольной группой животных. Это было связано со значительным снижением смертности по сравнению со смертностью контрольной группы свиней. Чтобы выяснить влияние трийодтиронина на запасы высокоэнергетических фосфатов и лактата в миокарде, была проведена серия экспериментов на павианах, перенесших трехчасовую ишемию миокарда при поддержке искусственного кровообращения. Семь бабуинов не получали трийодтиронина, а шесть получили 6 микрограммов трийодтиронина в конце ишемического периода. Через семьдесят минут после искусственного кровообращения уровень аденозинтрифосфата в миокарде был значительно выше у группы животных, получавших трийодтиронин. У животных, не получавших трийодтиронин, после искусственного кровообращения наблюдалось устойчивое увеличение уровня лактата в миокарде; через 120 минут после ишемии (70 минут после искусственного кровообращения) наблюдалась значительная разница в уровнях лактата между двумя группами. Авторы пришли к выводу, что сочетание ишемии и истощения трийодтиронина приводит к снижению функции митохондрий, ингибированию цикла трикарбоновых кислот, усилению анаэробного метаболизма и истощению фосфатов миокарда. Заместительная терапия трийодтиронином приводит к улучшению функции митохондрий и усилению аэробного метаболизма, что приводит к увеличению синтеза фосфатов миокарда. В связи с этим было выдвинуто предположение о целесообразности назначения трийодтиронина пациентам, перенесшим операции на сердце, с длительным периодом ишемии миокарда или у которых имеются признаки низкого сердечного выброса после прекращения искусственного кровообращения [62].

Полученные в последующем экспериментальные данные подтвердили кардиопротективный потенциал трийодтиронина в условиях ишемического повреждения миокарда. Так, в исследовании С. Dyke и соавт. (1993), выполненном на экспериментальной модели у свиней, было показано, что применение трийодтиронина в реперфузионном периоде после ишемии миокарда сопровождалось улучшением сократительной функции желудочков. Через два часа после восстановления коронарного кровотока у животных, получавших трийодтиронин, отмечалось улучшение функционального состояния миокарда, тогда как в группе плацебо наблюдалось прогрессирующее ухудшение показателей насосной функции сердца. Аналогичные результаты были получены в экспериментах на кроликах, где введение тиреоидных гормонов способствовало восстановлению сократительной способности левого желудочка после перенесенной ишемии, что свидетельствовало о выраженном положительном инотропном действии трийодтиронина [36].

Дальнейшее развитие экспериментального направления получило в исследовании F.V. Di Pierro и соавт. (1996), выполненном на модели овец. Авторами было установлено, что применение трийодтиронина во время кардиохирургических вмешательств сопровождается улучшением функционального состояния миокарда без увеличения потребности сердечной мышцы в кислороде, характерного для традиционных инотропных препаратов. Полученные результаты позволили рассматривать трийодтиронин как перспективный фармакологический агент для оптимизации миокардиальной функции в условиях кардиохирургических операций [33].

1.4. Транзиторный гипотиреоз и заместительная терапия у взрослых пациентов

Еще в 1978 году было обнаружено, что у пациентов, перенесших искусственное кровообращение, обнаружены выраженные изменения уровня циркулирующего гормона щитовидной железы с повышением уровня свободного

тироксина и снижением уровня свободного трийодтиронина. Исследования с использованием тиреотропин-рилизинг гормона во время шунтирования продемонстрировали притупленную реакцию на этот стимул. Этот сниженный ответ связан с изменениями уровня гормонов щитовидной железы, и предполагается, что шунтирование может оказывать прямое ингибирующее действие на высвобождение тиреотропного гормона на гипоталамо-гипофизарном уровне [24]. В 1986 году было описано выраженное снижение концентрации тироксина и трийодтиронина у пациентов, перенесших операции на сердце в условиях искусственного кровообращения и гипотермии [75]. В 1991 году группа авторов провели исследование у 44 пациентов, перенесших сердечно-сосудистую операцию, наблюдалось значительное снижение уровней T_3 и T_4 в сыворотке крови во время искусственного кровообращения и после него. Концентрации T_3 и T_4 в сыворотке достигли своего минимума через 30 минут после начала искусственного кровообращения. Средние концентрации ТТГ и T_4 в сыворотке крови вернулись к дооперационному уровню к шестому дню после операции, тогда как уровни T_3 оставались низкими на протяжении всего периода исследования. Пациенты, выздоровление которых прошло без осложнений, имели более высокие уровни T_3 , T_4 и ТТГ в сыворотке, чем те, у кого были осложнения или летальный исход. Тенденция к выздоровлению была инициирована резким повышением уровня ТТГ в сыворотке крови и увеличением концентрации T_3 и T_4 в сыворотке крови на четвертый день после операции. У пациентов с осложнениями эти изменения либо не наблюдались, либо наблюдалось лишь транзиторное повышение уровней T_3 и T_4 . У всех пациентов до анестезии уровень свободного T_4 в сыворотке был нормальным. У пациентов, выздоровевших без осложнений, на шестой день после операции уровень свободного T_4 в сыворотке был выше, чем у пациентов с осложнениями. Был сделан вывод, что изменения концентрации общего трийодтиронина, общего тироксина и тиреотропного гормона в сыворотке крови часто наблюдаются у пациентов с нетиреоидными заболеваниями. Эти изменения коррелируют с тяжестью заболевания и прогнозом [31].

Holland F.W. et al. (1991) провели проспективное исследования с целью определения влияния искусственного кровообращения на концентрацию тиреоидных гормонов и их метаболитов. Образцы крови были получены у 14 пациентов до операции, во время искусственного кровообращения и в течение 24 часов после операции. Значения общего T_3 и свободного T_3 были значительно снижены (75% и 50% соответственно) в течение 24 часов после шунтирования. Реверсивный T_3 продемонстрировал более чем четырехкратное увеличение через 8 и 24 часа после операции. Тиреоидсвязывающий глобулин был снижен во все времена отбора проб. Уровни тиреотропного гормона, тироксина и свободного тироксина оставались в пределах нормы во все сроки отбора проб. Авторы пришли к выводу, что искусственное кровообращение имитирует «синдром эутиреоидной болезни», наблюдаемый у пациентов с тяжелыми ожогами и пациентов в критическом состоянии, который характеризуется снижением концентраций T_3 и свободного T_3 , с сопутствующим увеличением обратных уровней T_3 и нормальных концентраций тироксина [41].

В середине 1990-х годов появились исследования, продемонстрировавшие прогностическую значимость показателей тиреоидного статуса у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Так, P.M. Rothwell и P.G. Lawler (1995) разработали эндокринный прогностический индекс, основанный на определении концентраций тироксина, тиреотропного гормона и кортизола при поступлении пациента в отделение интенсивной терапии. Авторы установили, что данный показатель обладает более высокой прогностической ценностью в отношении клинического исхода по сравнению с общепринятой шкалой APACHE II [76]. Полученные результаты впоследствии были подтверждены в исследованиях P.M. Rothwell [77], M.J. Jarek и соавт. [42], L.K. Koh и соавт. [48], а также Chinga-Alayo и соавт. (2005), которые продемонстрировали, что включение параметров тиреоидного статуса в прогностические модели способствует повышению точности оценки риска летального исхода у пациентов отделений интенсивной терапии [28].

Дальнейшие исследования были направлены на изучение взаимосвязи тиреоидной дисфункции с прогнозом сердечно-сосудистых заболеваний. По данным G. Iervasi и соавт. (2003) и I. Klein и соавт. (2007), приблизительно у 30 % пациентов с хронической сердечной недостаточностью выявляется снижение концентрации трийодтиронина в сыворотке крови, причем выраженность дефицита T_3 находится в прямой зависимости от функционального класса сердечной недостаточности по классификации New York Heart Association (NYHA) [5, 45, 53]. Полученные результаты позволили впервые предположить, что физиологическая заместительная терапия трийодтиронином способна оказывать благоприятное влияние на сократительную функцию миокарда и клиническое течение заболевания [45].

Дополнительным подтверждением клинической значимости тиреоидной дисфункции стали результаты длительного проспективного исследования J.V. Parle и соавт. (2001), включившего 1191 пациента в возрасте 60 лет и старше. Авторами была установлена достоверная связь между снижением уровня тиреотропного гормона и повышением риска смертности вследствие сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [67].

Одними из первых изменения тиреоидного статуса у пациентов, перенесших операции в условиях искусственного кровообращения, были подробно охарактеризованы J.D. Klempereг и соавт. (1995). При обследовании пациентов с ишемической болезнью сердца и сниженной сократительной функцией левого желудочка после аортокоронарного шунтирования было выявлено выраженное снижение концентрации трийодтиронина (T_3), сохранявшееся как в период искусственного кровообращения, так и в раннем послеоперационном периоде. Авторы также показали, что повышение концентрации T_3 сопровождалось увеличением сердечного выброса и снижением общего периферического сосудистого сопротивления, что свидетельствует о его благоприятном влиянии на центральную гемодинамику [46]. По данным I. Vavouranakis и соавт., улучшение гемодинамических показателей на фоне повышения концентрации T_3 сопровождалось уменьшением потребности в применении вазодилатирующих

препаратов, хотя в отдельных случаях отмечалось умеренное увеличение частоты сердечных сокращений, не сопровождавшееся развитием клинически значимых нарушений ритма [90].

Несмотря на полученные обнадеживающие результаты, данные последующих клинических исследований оказались неоднозначными. Так, в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании E. Bennett-Guerrero и соавт. (1996) было показано, что внутривенное введение трийодтиронина эффективно предотвращает снижение концентрации тиреоидных гормонов, индуцированное искусственным кровообращением. Вместе с тем достоверного влияния на основные гемодинамические показатели выявлено не было, что не позволило рекомендовать рутинное применение внутривенного T_3 в качестве инотропной терапии у пациентов после операций коронарного шунтирования [21].

Несмотря на противоречивость отдельных результатов, накопленные экспериментальные и клинические данные послужили основанием для дальнейшего изучения заместительной терапии трийодтиронином при транзиторной тиреоидной недостаточности, развивающейся после кардиохирургических вмешательств. В ранних рандомизированных исследованиях D. Novitzky и соавт. (1989) было продемонстрировано, что применение T_3 сопровождается снижением потребности в инотропной и диуретической поддержке, увеличением ударного объема и сердечного выброса, а также уменьшением системного и легочного сосудистого сопротивления [63, 64].

Аналогичные результаты были получены S.L. Mullis-Jansson и соавт., которые продемонстрировали, что внутривенное введение трийодтиронина сопровождалось снижением потребности в инотропной и механической поддержке кровообращения, а также уменьшением частоты ишемических осложнений, нарушений сердечного ритма и необходимости проведения временной электрокардиостимуляции [60].

В исследовании М. Sirlak и соавт. предоперационное применение трийодтиронина у пациентов, которым выполнялось аортокоронарное шунтирование, способствовало уменьшению потребности в катехоламиновой поддержке и сопровождалось улучшением показателей центральной гемодинамики, включая увеличение сердечного выброса в раннем послеоперационном периоде [83]. Кроме того, было установлено, что скорость восстановления концентраций T_3 и T_4 коррелирует с продолжительностью послеоперационной госпитализации после операций аортокоронарного шунтирования [80].

Особый интерес представляют результаты исследований, свидетельствующие о возможном антиаритмическом эффекте заместительной терапии трийодтиронином. Было показано, что применение T_3 ассоциируется со снижением частоты послеоперационных нарушений ритма, что позволяет рассматривать данный эффект как одно из проявлений его кардиопротективного действия [47]. Эти данные согласуются с результатами исследования L. Kokkonen и соавт., продемонстрировавших наличие прямой взаимосвязи между снижением концентрации трийодтиронина и развитием фибрилляции предсердий [49].

Дополнительным подтверждением благоприятного гемодинамического действия трийодтиронина стали результаты клинического исследования у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, согласно которым однократное внутривенное введение препарата в дозе 58 мкг уже в течение первых двух часов сопровождалось увеличением сердечного выброса и снижением общего периферического сосудистого сопротивления, что свидетельствует о быстром развитии его положительного кардиогемодинамического эффекта. При этом терапия не сопровождалась развитием признаков ишемии миокарда, нарушений сердечного ритма или других клинически значимых нежелательных явлений. В другом исследовании ежедневное применение левотироксина натрия (LT_4) в дозе 100 мкг в течение 12 недель у пациентов с хронической сердечной недостаточностью сопровождалось

улучшением толерантности к физической нагрузке, увеличением сердечного индекса и снижением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) [14].

Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о потенциальной способности тиреоидных гормонов оказывать благоприятное влияние на клиническое состояние пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, способствуя улучшению показателей центральной гемодинамики при низком риске развития нежелательных явлений, прежде всего нарушений сердечного ритма. Вместе с тем, несмотря на обнадеживающие результаты экспериментальных исследований, крупномасштабные рандомизированные клинические исследования, посвященные оценке эффективности и безопасности применения тиреоидных гормонов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, до настоящего времени не проведены [3].

Моргунова Т.Б. отмечает, что еще исследования 1970-х годов показали: около 80% циркулирующего в крови трийодтиронина (T_3) образуется не в щитовидной железе, а в результате периферического дейодирования тироксина (T_4). Полученные результаты позволили рассматривать T_4 в качестве прогормона T_3 , обладающего значительно более высокой биологической активностью вследствие большего сродства T_3 к тиреоидным рецепторам. Кроме того, было установлено, что препараты лиотиронина ($L-T_3$) характеризуются менее благоприятными фармакокинетическими свойствами. После приема препарат быстро и практически полностью абсорбируется, максимальная концентрация T_3 в плазме крови достигается через 2–4 часа, а уже через 6–8 часов его уровень существенно снижается. Период полувыведения $L-T_3$ составляет около 24 часов. Вследствие этого после приема препарата концентрация T_3 на короткое время достигает нефизиологически высоких значений, после чего быстро уменьшается. Эти особенности фармакокинетики легли в основу современной концепции заместительной терапии гипотиреоза, согласно которой препаратом выбора является левотироксин натрия ($L-T_4$) в режиме монотерапии [15].

Вместе с тем результаты ряда исследований свидетельствуют, что на фоне монотерапии левотироксином натрия при нормальных уровнях тиреотропного гормона (ТТГ) концентрация свободного T_4 в сыворотке крови нередко превышает показатели здоровых лиц, тогда как уровень T_3 остается относительно более низким. В связи с этим соотношение T_4/T_3 у пациентов, получающих монотерапию L- T_4 , оказывается выше, чем у лиц без нарушений функции щитовидной железы, что указывает на невозможность полного воспроизведения физиологических механизмов образования T_3 исключительно за счет заместительной терапии левотироксином натрия [15].

Woeber К.А. в своем исследовании описывает, что дисперсионный анализ молярных соотношений св. T_4 к св. T_3 выявил существенные различия. Значения были гораздо выше у пациентов, получавших L- T_4 , чем у нелеченых пациентов или контрольной группы, значения для которых были практически идентичны. Более высокое соотношение T_4/T_3 у пациентов, получавших левотироксин натрия (L- T_4), вероятно, обусловлено подавлением остаточной секреции эндогенного трийодтиронина (T_3) по механизму отрицательной обратной связи, а также возможным снижением эффективности периферической конверсии тироксина (T_4) в T_3 на фоне проводимой заместительной терапии. Результаты ряда ранее выполненных исследований свидетельствуют о том, что терапия левотироксином сопровождается увеличением сывороточного соотношения T_4/T_3 , причем выраженность этих изменений возрастает по мере увеличения дозы препарата. В двух исследованиях, в которых оценивалась концентрация тиреотропного гормона (ТТГ), его значения находились в пределах референсного диапазона либо были незначительно снижены. При этом достоверной взаимосвязи между уровнем ТТГ и соотношением T_4/T_3 выявлено не было. В настоящем исследовании у пациентов, получавших L- T_4 , наблюдалось значительно более высокое среднее значение св. T_4 в сыворотке и более низкое среднее значение св. T_3 в сыворотке, чем у нелеченых пациентов, несмотря на очень схожие значения ТТГ. Этот вывод согласуется с мнением о том, что секреция гипофизом ТТГ в основном регулируется сывороточным L- T_4 . Более того, это указывает на то, что

у пациентов с гипотиреозом L-T₄-замена, достаточная для поддержания нормального сывороточный ТТГ, может не привести к нормальному уровню концентрация св. Т₃ в сыворотке [91].

1.5. Роль тиреоидных гормонов в развитии плода и в детской когорте

Особое значение тиреоидные гормоны имеют в период внутриутробного и раннего постнатального развития. Формирование щитовидной железы начинается на 15-й неделе внутриутробного развития, а к 18–20-й неделе гестации она приобретает способность к самостоятельному синтезу тиреоидных гормонов. С этого периода тиреоидные гормоны становятся одним из ключевых регуляторов процессов роста и развития плода, обеспечивая пролиферацию и дифференцировку клеток, созревание органов и тканей, а также нормальное формирование центральной нервной системы. Дефицит тиреоидных гормонов в критические периоды внутриутробного развития может приводить к необратимым нарушениям нейрогенеза, миелинизации и когнитивного развития ребенка. Дефицит тиреоидных гормонов в критические периоды развития может приводить к необратимым нарушениям формирования головного мозга, задержке психомоторного развития и другим тяжелым неврологическим последствиям [10].

По данным неонатального скрининга, транзиторный гипотиреоз выявляется у 1–2% новорожденных. Значительно чаще данное состояние встречается у недоношенных детей, достигая 15%, а среди новорожденных с гестационным возрастом 28–32 недели, перенесших тяжелую гипоксию или гнойно-септические заболевания, его частота может достигать 75%.

Согласно данным ряда исследований, распространенность транзиторного гипотиреоза имеет региональные особенности. Так, в странах Европы заболевание регистрируется чаще (около 1 случая на 10 000 новорожденных), чем в США (около 1 случая на 50 000 новорожденных). Одним из возможных

объяснений выявленных различий считается более высокая распространенность йодного дефицита в отдельных европейских регионах [11].

У доношенных новорожденных сразу после рождения происходит физиологическая активация гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы. В ответ на пережатие пуповины, воздействие более низкой температуры окружающей среды и другие факторы ранней постнатальной адаптации уже через 15–30 минут после рождения отмечается выраженный выброс тиреотропного гормона (ТТГ). Максимальная концентрация ТТГ достигает 60–80 мЕд/л (в отдельных случаях — до 100 мЕд/л), после чего в течение последующих 24–48 часов постепенно снижается.

Повышение секреции ТТГ стимулирует функцию щитовидной железы, что сопровождается увеличением концентраций тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3) в сыворотке крови. Через 24–36 часов после рождения уровень общего T_4 достигает приблизительно 17 мкг/дл (218,8 нмоль/л), а свободного T_4 — около 3,5 нг/дл (45,0 пмоль/л). В результате концентрация T_4 увеличивается примерно в два раза, тогда как уровень T_3 возрастает почти в восемь раз.

В раннем неонатальном периоде концентрация T_4 достигает максимальных значений за весь период жизни человека, после чего постепенно снижается в течение последующих 4–5 недель до верхней границы референсных значений для взрослых. Концентрация T_3 продолжает увеличиваться до конца первой недели жизни и сохраняет тенденцию к росту в течение первых 28 суток. Это обусловлено не только стимулирующим влиянием ТТГ, но и усилением постнатальной экспрессии дейодиназы 1-го типа (D1), обеспечивающей периферическое образование T_3 , а также прекращением поступления плацентарной дейодиназы 3-го типа (D3), обладающей инактивирующим действием на тиреоидные гормоны. Концентрации свободного T_4 и тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) остаются повышенными на протяжении первой недели жизни, после чего постепенно уменьшаются.

У недоношенных новорожденных становление функции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы имеет ряд особенностей. Концентрации

тиреоидных гормонов у них ниже, чем у доношенных детей, а постнатальный пик ТТГ и T_4 менее выражен. Степень этих различий находится в прямой зависимости от гестационного возраста. Так, у детей, родившихся ранее 28-й недели гестации, максимальная концентрация ТТГ после рождения составляет около 40 мЕд/л, что сопровождается менее выраженным повышением уровня T_4 . Уже через один час после рождения подъем ТТГ у этой категории новорожденных существенно ниже, чем у детей с большим сроком гестации.

Физиологическое постнатальное повышение концентрации T_4 на 7–14-е сутки жизни у детей, родившихся на сроке 31–34 недели гестации, выражено значительно слабее, а у новорожденных с гестационным возрастом 28–30 недель практически отсутствует. У детей, родившихся ранее 31-й недели беременности, концентрация циркулирующего T_4 в течение первых 1–2 недель жизни может даже снижаться. В частности, у новорожденных с гестационным возрастом 25–28 недель уровень T_4 в течение первой недели жизни может уменьшаться до 4 мкг/дл (51,5 нмоль/л).

Как правило, концентрация T_4 у недоношенных новорожденных остается ниже, чем у доношенных детей, приблизительно до четвертой недели жизни, а у младенцев, родившихся ранее 28-й недели беременности, сниженные уровни тиреоидных гормонов могут сохраняться до восьминедельного возраста. В ответ на низкую концентрацию тиреоидных гормонов уровень ТТГ постепенно повышается в течение первых пяти недель жизни, после чего на протяжении 4–14-й недели отмечается его постепенная нормализация.

Одним из важных факторов, определяющих особенности тиреоидного статуса глубоко недоношенных детей, является ограниченный функциональный резерв щитовидной железы. У новорожденных, родившихся ранее 28-й недели гестации, запасы йода и тиреоглобулина составляют лишь 20–30% от соответствующих показателей доношенных детей. Прекращение трансплацентарного поступления йода в сочетании с его недостаточным поступлением после рождения способствует развитию относительной тиреоидной недостаточности.

Формирование тиреоидного статуса у недоношенных детей с очень низкой массой тела определяется совокупностью факторов, включающих незрелость гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, сниженную способность щитовидной железы к накоплению йода, синтезу и йодированию тиреоглобулина, незрелость системы периферического дейодирования тиреоидных гормонов, прекращение поступления материнского тироксина, возросшую потребность в тиреоидных гормонах для обеспечения терморегуляции, сердечно-сосудистой деятельности и обменных процессов, влияние тяжелых неонатальных заболеваний, а также нарушения йодного баланса, связанные как с дефицитом, так и с избыточным поступлением йода при использовании йодсодержащих антисептиков и рентгеноконтрастных препаратов [11].

Гормоны щитовидной железы являются ключевым регулятором созревания органов плода. У млекопитающих, включая человека, циркулирующий уровень T_3 у плода и новорожденного поддерживает клеточную пролиферацию и дифференцировку органоспецифических клеток. T_3 подавляет пролиферацию кардиомиоцитов, являясь мощным регулятором пролиферации и созревания кардиомиоцитов на поздних сроках беременности [27].

Уже в I триместре беременности в тканях головного мозга плода выявляются тиреоидные гормоны и их рецепторы, несмотря на отсутствие собственной гормональной активности щитовидной железы плода на данном этапе развития [25]. Это свидетельствует о важной роли материнских тиреоидных гормонов в обеспечении нормального эмбриогенеза центральной нервной системы. Хорошо известно, что тиреоидные гормоны являются одним из ключевых регуляторов развития головного мозга человека [44].

Тиреоидные гормоны стимулируют пролиферацию, миграцию и дифференцировку нервных клеток, регулируют процессы миелинизации, активируя экспрессию генов белков миелина, способствуют накоплению липидов и гликопротеинов в нервной ткани, а также участвуют в формировании межклеточных взаимодействий. Проникая через гематоэнцефалический барьер, тироксин (T_4) и трийодтиронин (T_3) оказывают непосредственное влияние на

клетки центральной нервной системы, при этом основными клетками-мишенями являются глиальные клетки [32].

Важным биологическим эффектом тиреоидных гормонов является их способность стимулировать ангиогенез. Многочисленные экспериментальные исследования показали, что T_3 и T_4 индуцируют образование новых кровеносных сосудов посредством активации факторов роста фибробластов (FGF) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Усиление ангиогенеза способствует улучшению тканевой перфузии и может играть важную роль в ограничении ишемического повреждения, прежде всего миокарда и головного мозга.

Несмотря на значительный прогресс в изучении влияния тиреоидных гормонов на развитие центральной нервной системы, многие молекулярные механизмы их действия до настоящего времени остаются недостаточно изученными.

Физиологическая роль тиреоидных гормонов не ограничивается влиянием на процессы нейроонтогенеза. Они являются универсальными регуляторами энергетического обмена, определяя интенсивность теплопродукции, скорость потребления кислорода тканями, активность окислительно-восстановительных процессов, функционирование ферментных систем, а также процессы роста, созревания и дифференцировки практически всех органов и тканей организма.

Тиреоидные гормоны оказывают выраженное влияние на сердечно-сосудистую систему и клеточный метаболизм. Под их воздействием усиливается транспорт глюкозы в кардиомиоциты, клетки жировой ткани и скелетных мышц, регулируется активность Na^+/K^+ -АТФазы и кальций-транспортирующих белков, что способствует улучшению сократительной способности миокарда и реализации положительного инотропного эффекта. Кроме того, тиреоидные гормоны стимулируют синтез оксида азота эндотелиальными клетками, вызывая вазодилатацию и снижая периферическое сосудистое сопротивление.

Трийодтиронин и тироксин также увеличивают чувствительность β -адренорецепторов миокарда и скелетных мышц, потенцируя физиологические

эффекты катехоламинов. Наряду с этим тиреоидные гормоны принимают участие в восстановлении внутриклеточного кислотно-основного равновесия в миоцитах, что приобретает особое значение при состояниях гипоксии и ишемии, сопровождающих тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы и ранний послеоперационный период у кардиохирургических пациентов [11].

В настоящее время общепризнано, что проведение кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения сопровождается развитием синдрома системного воспалительного ответа, обусловленного комплексом патофизиологических реакций организма на экстракорпоральную перфузию. Активация воспалительных механизмов ассоциируется с повышением риска развития послеоперационных осложнений, полиорганной дисфункции и неблагоприятных клинических исходов. Дополнительным фактором, способным усугублять течение послеоперационного периода, является стойкое снижение концентрации циркулирующих тиреоидных гормонов, развивающееся после операций с использованием искусственного кровообращения [20, 61].

В связи с этим значительное внимание исследователей было уделено изучению факторов, определяющих выраженность послеоперационных изменений тиреоидного статуса. В ряде исследований установлена взаимосвязь между продолжительностью искусственного кровообращения и степенью снижения концентрации тиреоидных гормонов в раннем послеоперационном периоде [17, 40, 72]. Наряду с этим изучалось влияние различных модификаций перфузионных технологий, включая применение ультрафильтрации, на скорость послеоперационного восстановления пациентов и выраженность системной воспалительной реакции [19]. Особое внимание уделялось оценке роли гипотермии в развитии транзиторной тиреоидной дисфункции. Было показано, что проведение искусственного кровообращения в условиях гипотермической перфузии сопровождается более выраженным снижением концентраций свободного трийодтиронина (св. T_3) и свободного тироксина (св. T_4), а также повышением уровня интерлейкина-6, что свидетельствует об активации

системного воспалительного ответа организма [74, 78]. В исследовании М. Bettendorf и соавт. (1997) установлено, что развитие послеоперационного синдрома низкого уровня трийодтиронина сопровождается более тяжелым течением раннего послеоперационного периода. У пациентов со сниженной концентрацией T_3 в плазме крови отмечалось достоверное увеличение продолжительности искусственной вентиляции легких и пребывания в отделении интенсивной терапии. Кроме того, данной группе больных требовались более высокие дозы инотропных препаратов и фуросемида, что свидетельствовало о большей выраженности сердечно-сосудистой недостаточности и необходимости более интенсивной медикаментозной поддержки [22].

Целью исследования К. Saatvedt и соавт. (1998) явилась оценка изменений тиреоидного статуса у детей после кардиохирургических вмешательств, выполненных в условиях искусственного кровообращения. Авторы продемонстрировали, что операции на открытом сердце сопровождаются статистически значимым снижением концентраций трийодтиронина (T_3), тироксина (T_4) и тиреотропного гормона (ТТГ) в раннем послеоперационном периоде [79]. Аналогичные результаты были получены в проспективном рандомизированном исследовании S. Talwar и соавт. (2012), в котором показано, что у детей после кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения развивается транзиторное снижение концентрации тиреоидных гормонов. Данное состояние характеризовалось развитием синдрома «низкого T_3 », выраженность которого коррелировала с объемом хирургического вмешательства, продолжительностью искусственного кровообращения и тяжестью течения раннего послеоперационного периода. Была предложена гипотеза о профилактическом введении T_4 для улучшения послеоперационных результатов [85].

Значительный интерес представляют результаты исследования К. Babazadeh и соавт. (2014), посвященного оценке динамики тиреоидного статуса у детей после кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного

кровообращения. В исследование были включены 132 пациента в возрасте до 15 лет, перенесших хирургическую коррекцию врожденных пороков сердца. Концентрации тиреоидных гормонов определяли при поступлении в стационар, непосредственно после завершения операции в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также через 12, 24 и 48 часов после хирургического вмешательства. Полученные результаты продемонстрировали закономерное снижение концентраций трийодтиронина (T_3), тироксина (T_4) и тиреотропного гормона (ТТГ) у всех обследованных пациентов в раннем послеоперационном периоде. Кроме того, авторами была выявлена достоверная взаимосвязь между выраженностью послеоперационных изменений тиреоидного статуса и потребностью в инотропной поддержке после операций, выполненных в условиях искусственного кровообращения. Полученные данные свидетельствуют о возможном вкладе транзиторного дефицита тиреоидных гормонов в формирование неблагоприятного течения раннего послеоперационного периода у детей с врожденными пороками сердца [18].

Дальнейшее развитие данное направление получило в исследовании, опубликованном в 2021 году, целью которого стала оценка прогностической значимости предоперационного тиреоидного статуса у детей с врожденными пороками сердца, перенесших хирургическую коррекцию в условиях искусственного кровообращения. Авторы показали, что исходные показатели тиреоидного статуса могут иметь прогностическое значение в отношении особенностей течения раннего послеоперационного периода и потенциально использоваться для стратификации риска развития послеоперационных осложнений. Основное внимание авторов было сосредоточено на изучении возможности использования концентраций тиреоидных гормонов, определяемых до операции, в качестве предикторов неблагоприятных исходов, включая риск летального исхода в отделении интенсивной терапии. Были проанализированы данные 133 пациентов в возрасте до 3 месяцев, перенесших операцию на сердце с искусственным кровообращением в течение двух лет. Авторы сделали вывод, что предоперационный уровень свободного T_3 был

мощным и независимым предиктором смертности в отделениях интенсивной терапии после ИК у детей с ВПС в возрасте до 3 месяцев [92].

Lin W.H. и соавт. (2023) провели ретроспективное исследование, включившее 58 детей, перенесших хирургическую коррекцию врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения. Целью данного исследования было изучение колебаний и клинической значимости уровней сывороточного ТТГ, свободного T_3 и свободного T_4 . Концентрации тиреоидных гормонов в сыворотке оценивали через четыре интервала: до операции, через 24 часа, 48 часов и 72 часа после операции. Младенцы были разделены на две группы: «простые» ВПС — ДМЖП, ДМПП, стеноз клапана легочной артерии ($n=34$) и «сложные» ВПС — атриовентрикулярный канал, тетрада Фалло, коарктация аорты, перерыв дуги аорты, тотальный аномальный дренаж легочных вен ($n=24$). Были сделаны выводы, что младенцы, перенесшие хирургическую коррекцию ВПС с искусственным кровообращением, испытывают значительное снижение уровней ТТГ, св. T_3 и св. T_4 . В обеих группах уровни гормонов значительно варьировали на разных этапах наблюдения [55].

Выраженное влияние тиреоидных гормонов на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы послужило патофизиологическим обоснованием для изучения возможности их клинического применения в качестве компонента послеоперационной терапии у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства. Результаты экспериментальных исследований, продемонстрировавших положительное влияние трийодтиронина на сократительную функцию миокарда и внутрисердечную гемодинамику, способствовали формированию концепции заместительной тиреоидной терапии, которая в дальнейшем стала активно изучаться не только у взрослых пациентов, но и у новорожденных и детей раннего возраста [70].

Одним из первых клинических исследований, подтвердивших перспективность данного направления, стала работа М.А. Portman и соавт. (2000), выполненная в дизайне рандомизированного контролируемого исследования с участием детей первого года жизни, перенесших хирургическую

коррекцию врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения. Авторами было установлено, что применение трийодтиронина способствует улучшению кислородного обеспечения миокарда и повышению функционального резерва сердца в раннем послеоперационном периоде. Полученные результаты свидетельствовали о потенциальной эффективности заместительной терапии трийодтиронином как одного из методов оптимизации послеоперационной гемодинамики у новорожденных и детей грудного возраста. Младенцы с дефектом межжелудочковой перегородки и Тетрадой Фалло были рандомизированы на две группы по 7 человек. Первая группа получала трийодтиронин, а вторая плацебо (физиологический раствор). Обе группы получили аналогичное количество инотропных препаратов после операции. Группа плацебо продемонстрировала значительную депрессию уровней свободного трийодтиронина и общего трийодтиронина, по сравнению с дооперационными уровнями, через 1, 24 и 72 часа после операции. Группа пациентов, которые получали трийодтиронин продемонстрировала, что уровни свободного и общего трийодтиронина были сопоставимы с дооперационными показателями и превышали значения группы плацебо через 72 часа [71].

Результаты ряда клинических исследований свидетельствуют о том, что применение препаратов тиреоидных гормонов у детей после кардиохирургических вмешательств, выполненных в условиях искусственного кровообращения, способствует коррекции послеоперационного дефицита трийодтиронина и восстановлению тиреоидного статуса. Это сопровождается улучшением сократительной функции миокарда, оптимизацией показателей центральной гемодинамики, снижением потребности в инотропной поддержке и уменьшением продолжительности интенсивной терапии в раннем послеоперационном периоде.

Bettendorf M. et al. (2000 г.) провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором 40 детям (от 2 дней до 10,4 лет) случайным образом назначали плацебо (физиологический раствор) или одну ежедневную инфузию трийодтиронина (2 мкг/кг массы тела в первый день после

операции и 1 мкг/кг массы тела в последующие послеоперационные дни вплоть до 12 дней после операции). Концентрации гормонов щитовидной железы измеряли до, а также через 2, 24 и 72 часа после первой инфузии трийодтиронина. У всех пациентов послеоперационные концентрации тиреотропина, тироксина, свободного тироксина, трийодтиронина в плазме были аномально низкими, а концентрации обратного трийодтиронина в плазме были повышены. После начала лечения уровень трийодтиронина был значительно выше у пациентов, получавших трийодтиронин, чем у пациентов, получавших плацебо, тогда как уровень тиреотропина, тироксина, свободного тироксина и реверсивного трийодтиронина оставался одинаковым в обеих группах. При выписке уровень гормонов щитовидной железы у всех пациентов находился в пределах нормы, но уровень тиреотропина был выше, чем до начала лечения. Среднее изменение сердечного индекса было значительно выше у детей, получавших трийодтиронин. Систолическая функция сердца улучшилась больше всего у пациентов, принимавших трийодтиронин [23].

Клиническая эффективность заместительной терапии трийодтиронином у детей после кардиохирургических вмешательств подтверждается результатами ряда исследований. Так, D. Chowdhury и соавт. представили клинические наблюдения шести педиатрических пациентов с послеоперационным снижением концентрации трийодтиронина. Назначение T_3 сопровождалось уменьшением системного сосудистого сопротивления более чем на 25 %, увеличением сердечного выброса более чем на 20 %, коррекцией метаболического ацидоза, а также восстановлением синусового ритма у всех трех пациентов, имевших нарушения сердечного ритма в послеоперационном периоде [29].

Дальнейшее изучение возможностей тиреоидной поддержки было продолжено в серии рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, опубликованных в 2018 и 2021 годах. Авторы оценивали эффективность периоперационного назначения пероральных форм тиреоидных гормонов у детей после кардиохирургических вмешательств. Было установлено, что применение заместительной терапии способствует

поддержанию более высоких концентраций свободных фракций трийодтиронина и тироксина в раннем послеоперационном периоде по сравнению с пациентами, не получавшими гормональную поддержку [50, 95].

Особого внимания заслуживает рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование A.S. Mackie и соавт., включившее 42 новорожденных после операции Norwood. Несмотря на относительно небольшую численность выборки (22 пациента в группе заместительной терапии и 20 — в группе плацебо), исследование представляет значительный интерес ввиду тяжести исходной патологии и высокой сложности выполненного хирургического вмешательства. Авторы продемонстрировали, что применение трийодтиронина способствовало поддержанию более высокого уровня систолического артериального давления и более быстрому восстановлению отрицательного жидкостного баланса. Вместе с тем статистически значимого влияния на показатели сердечного выброса и оксигенации выявлено не было [56].

Полученные результаты согласуются с данными M.A. Portman и соавт., согласно которым заместительная терапия трийодтиронином способствует стабилизации гемодинамики у детей после хирургической коррекции врожденных пороков сердца. При этом применение препарата сопровождалось увеличением частоты сердечных сокращений без существенного повышения системного артериального давления, что свидетельствует о благоприятном влиянии T_3 на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы в раннем послеоперационном периоде [71, 72].

Продолжением исследований в данном направлении стала работа S. Talwar и соавт., посвященная оценке эффективности пероральной заместительной терапии тироксином у детей в возрасте до шести месяцев, перенесших операции на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения. В этом проспективном исследовании 100 пациентов были рандомизированы на 2 группы: 50 в группе тироксина и 50 в группе плацебо. Пациенты в первой группе получали пероральный тироксин (5 мкг/кг) за 12 часов до операции и один раз в

день в течение оставшейся части пребывания в отделении интенсивной терапии. Измерения проводились в 4 временные точки: до ИК, после ИК, через 24 часа после ИК и 48 часов после прекращения ИК и включали: общий уровень T_4 в сыворотке, сывороточный уровень T_4 , общий уровень трийодтиронина и сывороточный тиреотропный гормон. Оценка фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-6. Регистрировались данные об интраоперационных и послеоперационных переменных. Измеряли сердечный индекс. Было показано, что уровень гормонов щитовидной железы значительно снижается в ближайшем послеоперационном периоде после операции на открытом сердце. Пероральный прием T_4 улучшает сердечный индекс и снижает потребность в инотропной поддержке. По данным S. Talwar и соавт., применение тироксина сопровождалось более благоприятным течением раннего послеоперационного периода. У пациентов, получавших заместительную терапию, отмечалось статистически значимое сокращение продолжительности искусственной вентиляции легких, пребывания в отделении интенсивной терапии и общей длительности госпитализации. Кроме того, на всех этапах наблюдения у детей данной группы регистрировались более высокие значения сердечного индекса по сравнению с пациентами, не получавшими тироксин, что свидетельствует о положительном влиянии препарата на показатели центральной гемодинамики [86]. В исследовании Talwar S. для оценки инотропной поддержки производился расчет инотропного индекса. Впервые данный критерий был применен в педиатрии для оценки прогноза детей с сепсисом, затем появились сообщения об использовании инотропного индекса в англоязычной литературе, называемого как «Vasoactive Inotropic Score» у взрослых пациентов после кардиохирургических операций [46]. Для количественной оценки выраженности инотропной поддержки использовали инотропный индекс, который рассчитывали, как сумму доз добутамина и допамина (мкг/кг/мин) с добавлением доз адреналина и норадреналина (мкг/кг/мин), умноженных на коэффициент 100 [67].

Marwali E. et al. (2017 г.) опубликовали результаты одноцентрового, рандомизированного, двойного слепого и плацебо-контролируемого

исследования с участием детей в возрасте трех лет и младше, перенесших операции по поводу врожденных пороков сердца с применением искусственного кровообращения. В данной работе приняли участие 101 человек в группе плацебо и 104 пациента, получавших лечение. В этом исследовании оценивали эффективность и безопасность перорального приема трийодтиронина (1 мкг/кг на массу тела/дозу) или плацебо (*saccharum lactis*), через назогастральный зонд каждые 6 часов в течение 60 часов после введения анестезии. Был сделан вывод, что пероральный прием трийодтиронина может сократить время до экстубации у детей, перенесших операции с врожденными пороками сердца, особенно у младенцев в возрасте 5 месяцев и младше. Частота нежелательных явлений, включая аритмию, была одинаковой в разных группах, хотя сепсис чаще встречался при приеме плацебо [59].

Результаты исследования D. Chowdhury и соавт. подтвердили клиническую целесообразность применения инфузионной заместительной терапии трийодтиронином у новорожденных после хирургической коррекции врожденных пороков сердца. Авторами было показано, что использование разработанных протоколов инфузионного введения T_3 обеспечивает эффективную нормализацию его концентрации в послеоперационном периоде, что свидетельствует о перспективности данного подхода в комплексной интенсивной терапии пациентов данной возрастной группы [30].

Наиболее полная оценка эффективности заместительной терапии тиреоидными гормонами была представлена в систематическом обзоре и метаанализе M.D. Saul Flores и соавт. (2019), объединившем результаты девяти клинических исследований с участием 711 пациентов, перенесших хирургическую коррекцию врожденных пороков сердца. Проведенный анализ позволил комплексно оценить влияние тиреоидной терапии на течение послеоперационного периода и определить ее потенциальное значение в оптимизации результатов кардиохирургического лечения детей. Все исследования были проспективные и пациенты рандомизированы, делились на

группу, получающую терапию тиреоидными гормонами и группу плацебо. Производилась оценка клинического влияния заместительной терапии тиреоидными гормонами на сердечную деятельность. В исследовании были оценены следующие параметры: продолжительность ИВЛ, продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии, длительность нахождения в стационаре, количество инотропной поддержки, сердечный индекс через 24 часа после операции и стационарная смертность. Было описано, что вскоре после начала ИК, тиреотропный гормон (ТТГ) повышается в ответ на снижение уровня трийодтиронина (T_3). В большинстве исследований использовали внутривенное введение гормона щитовидной железы, хотя в трех исследованиях использовали энтеральное введение (через назогастральный зонд или перорально). Дозы препаратов отличались во включенных исследованиях (от 0,4 до 5 мкг/кг в течение 24-часового периода). Продолжительность послеоперационного введения тиреоидных гормонов также варьировала от однократного (после прекращения искусственного кровообращения) до дозирования на протяжении всего пребывания в отделении интенсивной терапии. По результатам исследования статистически значимых различий между группами по продолжительности искусственной вентиляции легких, срокам пребывания в отделении интенсивной терапии и общей длительности госпитализации выявлено не было. Аналогично, через 24 часа после оперативного вмешательства значения сердечного индекса достоверно не различались между исследуемыми группами. Интересно, что произошло значительное снижение среднесуточной инотропной поддержки. Статистически значимого влияния терапии на продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и общую длительность госпитализации не установлено. Вместе с тем анализ полученных данных свидетельствовал о тенденции к сокращению сроков лечения у пациентов, получавших более высокие дозы тиреоидных гормонов [82].

1.6. Патофизиологические механизмы снижения концентрации тиреоидных гормонов и ТТГ в послеоперационном периоде

В целом, патогенез послеоперационного снижения уровней гормонов щитовидной железы и ТТГ не очень понятен. Существуют различные обоснования данного нарушения.

Гормоны щитовидной железы обладают широким спектром сердечно-сосудистых эффектов, которые опосредованы как на геномном, так и на негеномном уровне. В послеоперационном периоде после операции на сердце возникает синдром нетиреоидного заболевания или синдром эутиреоидной болезни, являющийся стрессовой реакцией на хирургическое вмешательство [73].

Развитие тяжелых соматических заболеваний нередко сопровождается изменениями тиреоидного статуса при отсутствии структурной или функциональной патологии щитовидной железы. Данное состояние известно как синдром нетиреоидной патологии (non-thyroidal illness syndrome, NTIS), или синдром эутиреоидной патологии (sick euthyroid syndrome, SES), и рассматривается как адаптивная нейроэндокринная реакция организма на критическое состояние [88].

Наиболее распространенным вариантом NTIS является синдром низкого уровня трийодтиронина (CHT₃, SES-1), который характеризуется снижением концентрации общего и свободного трийодтиронина при сохранении референсных значений тироксина и тиреотропного гормона. В основе формирования данного синдрома лежит нарушение периферической конверсии тироксина в биологически активный трийодтиронин вследствие угнетения активности 5'-дейодиназы — селензависимого фермента, обеспечивающего дейодирование Т₄. Это сопровождается уменьшением образования Т₃ и накоплением обратного трийодтиронина (rT₃), обладающего минимальной биологической активностью [43].

Важная роль в патогенезе синдрома низкого T_3 принадлежит системной воспалительной реакции. Установлено, что провоспалительные цитокины оказывают непосредственное влияние на метаболизм тиреоидных гормонов, а выраженность цитокинового ответа коррелирует со степенью снижения концентрации T_3 [66]. Дополнительное значение имеют нейроэндокринные механизмы стрессовой реакции. Повышение уровня глюкокортикоидов, характерное для критических состояний, способно изменять активность дейодиназ, а также подавлять секрецию тиреотропного гормона, нарушая физиологическую регуляцию гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы. Существенный вклад в развитие тиреоидной дисфункции вносит и тканевая гипоксия, сопровождающаяся снижением внутриклеточной биологической активности тиреоидных гормонов. Совокупность указанных механизмов обуславливает формирование синдрома низкого уровня T_3 , при этом степень гормональных нарушений тесно связана с тяжестью основного заболевания [68].

У пациентов с крайне тяжелым течением заболевания возможно дальнейшее прогрессирование тиреоидной дисфункции, сопровождающееся снижением не только концентрации трийодтиронина, но и тироксина. Данное состояние получило название синдрома низкого уровня тироксина (CHT_4) и рассматривается как неблагоприятный прогностический признак, ассоциированный с высокой вероятностью летального исхода [69].

Следует отметить, что как при синдроме низкого T_3 , так и при синдроме низкого T_4 концентрация тиреотропного гормона, как правило, остается сниженной или не повышается адекватно выраженности тиреоидной недостаточности. Отсутствие компенсаторного увеличения секреции ТТГ отражает нарушение центральной регуляции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси и является одной из характерных особенностей синдрома нетиреоидной патологии. По данным ряда исследований, снижение уровня ТТГ ассоциируется с увеличением частоты осложнений, неблагоприятных клинических исходов и летальности у пациентов, находящихся в критическом состоянии [37, 93].

Многочисленные клинические исследования убедительно свидетельствуют о том, что гипотиреоз уже на стадии субклинических проявлений оказывает неблагоприятное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы. Получены данные о достоверной ассоциации субклинического гипотиреоза с повышенным риском развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности, а также сердечно-сосудистой смертности независимо от возраста, пола и наличия сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Предполагается, что своевременная коррекция тиреоидной недостаточности на субклинической стадии способна предотвратить прогрессирование сердечно-сосудистой патологии, особенно у пациентов высокого риска. Вместе с тем вопрос о целесообразности назначения заместительной терапии левотироксином пациентам с субклиническим гипотиреозом до настоящего времени остается предметом научных дискуссий, поскольку результаты клинических исследований и существующие рекомендации не позволяют сформировать единую терапевтическую стратегию [2]. Манифестный гипотиреоз сопровождается развитием выраженных сердечно-сосудистых и метаболических нарушений, включая дислипидемию, снижение сократительной функции миокарда, эндотелиальную дисфункцию и изменения гематологических показателей. В то же время данные о характере и степени выраженности аналогичных изменений при субклиническом гипотиреозе (СГ) остаются неоднозначными. Противоречивость результатов, вероятно, обусловлена неоднородностью обследованных групп пациентов, различавшихся по уровню тиреотропного гормона (ТТГ), возрасту, полу, наличию сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и другим клинικο-демографическим характеристикам. При этом концентрация ТТГ рассматривается в качестве одного из ключевых факторов, определяющих риск развития сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с субклиническим гипотиреозом [16, 58]. Особенности функционирования гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы у новорожденных, особенно у недоношенных детей, обуславливают высокую чувствительность тиреоидного статуса к

воздействию критических состояний и интенсивной терапии. Известно, что процессы постнатальной адаптации, а также тяжелые заболевания могут сопровождаться транзиторными нарушениями функции щитовидной железы, механизмы развития и клиническое значение которых подробно описаны в литературе [38].

Существенное влияние на состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси оказывает медикаментозная терапия, применяемая у пациентов отделений интенсивной терапии. В частности, установлено, что инфузия дофамина у новорожденных сопровождается подавлением секреции тиреотропного гормона, пролактина и соматотропного гормона, тогда как у детей старшего возраста ингибирующее действие препарата преимущественно распространяется на секрецию тиреотропного гормона и пролактина. После прекращения инфузии восстановление гормональной секреции начинается уже через 20 минут. Показано, что применение дофамина у критически больных новорожденных и детей раннего возраста способно индуцировать или усугублять проявления частичного гипопитуитаризма и синдрома низкого уровня тиреоидных гормонов ($\text{СНТ}_3/\text{СНТ}_4$) [51, 89].

Кардиохирургические вмешательства, выполняемые в условиях искусственного кровообращения, сопровождаются развитием выраженных гемодинамических и метаболических нарушений. Наиболее характерными клиническими проявлениями раннего послеоперационного периода являются синдром низкого сердечного выброса, синдром капиллярной утечки и задержка жидкости. Для профилактики и коррекции указанных нарушений применяется комплекс лечебных мероприятий, включающий использование высоких доз глюкокортикоидов, гипотермической защиты, различных методов ультрафильтрации и гемофильтрации, фильтрацию лейкоцитов, а также применение перитонеального диализа с целью удаления провоспалительных медиаторов и уменьшения выраженности системной воспалительной реакции [35].

Важное место в поддержании адекватной гемодинамики занимают вазоактивные и инотропные препараты, прежде всего дофамин, а также ингибитор фосфодиэстеразы III, милринон. Вместе с тем, применение данных лекарственных средств может оказывать дополнительное влияние на метаболизм тиреоидных гормонов и функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы. Таким образом, сочетание системного воспалительного ответа, индуцированного искусственным кровообращением, медикаментозной терапии, гипотермии и других компонентов интенсивного лечения формирует комплекс взаимосвязанных патогенетических факторов, способствующих развитию синдрома низкого уровня тиреоидных гормонов и определяющих особенности течения раннего послеоперационного периода у детей. Дополнительным фактором транзиторной тиреоидной дисфункции является применение глубокой гипотермии во время искусственного кровообращения. Показано, что у новорожденных, перенесших кардиохирургические вмешательства с использованием глубокой гипотермии, развивается временное угнетение функции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, сопровождающееся снижением секреции тиреотропного гормона и тиреоидных гормонов [57].

Следует учитывать и влияние экзогенных факторов на функцию щитовидной железы в послеоперационном периоде. В частности, длительное применение антисептических препаратов, содержащих повидон-йод, а также продолжительное нахождение послеоперационных повязок, обработанных йодсодержащими средствами, ассоциируются с более выраженным угнетением тиреоидной функции у детей после кардиохирургических вмешательств, что следует учитывать при оценке послеоперационного тиреоидного статуса. Младенцы абсорбируют значительные количества йода из йодсодержащих местных антисептиков трансдермально, такими как повидон-йод. Эта группа пациентов особенно восприимчива к гипотиреозу, вызванному йодом, так называемому эффекту Wolff-Chiarkoff. Этот эффект обнаруживается при сравнении с несодержащим йода дезинфицирующим средством для кожи

(хлоргексидином). По данным литературы, у детей с отсроченным закрытием грудины, при ведении послеоперационной раны с использованием повидон-йода, в раннем послеоперационном периоде отмечалось более выраженное угнетение функции щитовидной железы.

У данной категории пациентов в непосредственном послеоперационном периоде регистрировалось более выраженное угнетение функции щитовидной железы, что свидетельствовало о большей степени послеоперационной тиреоидной дисфункции. Амиодарон является высокоэффективным антиаритмическим средством при наджелудочковых и желудочковых аритмиях, особенно в раннем послеоперационном периоде. Известно, что препарат влияет на гомеостаз щитовидной железы путем конкурентного ингибирования 5'-монодеиодиназы, которая превращает T_4 в T_3 и реверсивный T_3 в 3,3'-диодотиронин (T_2), а также за счет прямого воздействия высокого содержания йода. Таким образом, применение амиодарона в раннем послеоперационном периоде может способствовать развитию дисфункции щитовидной железы [40].

1.7. Заместительная терапия тиреоидными гормонами у детей после кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения: клиническое значение, ограничения существующей доказательной базы и перспективы дальнейших исследований

Изменения тиреоидного статуса, развивающиеся после хирургической коррекции врожденных пороков сердца (ВПС), выполненной в условиях искусственного кровообращения (ИК), имеют выраженные возрастные особенности. В связи с этим новорожденные и дети первого года жизни рассматриваются как самостоятельная клиническая группа, поскольку механизмы нейроэндокринной адаптации и функциональные резервы гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы у них существенно отличаются от таковых у пациентов более старшего возраста. Наибольшие трудности при интерпретации изменений тиреоидного статуса возникают в неонатальном

периоде, что обусловлено высокой распространенностью критических врожденных пороков сердца, функциональной незрелостью эндокринной системы, продолжающимся становлением механизмов нейроэндокринной регуляции и тяжестью исходного состояния данной категории пациентов [26]. Наиболее значимые клинические проявления синдрома вторичного гипотиреоза наблюдаются у новорожденных и младенцев, перенесших длительное искусственное кровообращение. Несмотря на возрастающий интерес к проблеме тиреоидной дисфункции после кардиохирургических вмешательств, опубликованные исследования заместительной терапии тиреоидными гормонами у детей раннего возраста включают ограниченное количество пациентов, что существенно снижает статистическую мощность полученных результатов и не позволяет достоверно оценить влияние данного метода лечения на ближайшие и отдаленные клинические исходы [52, 70].

Результаты ранее выполненных педиатрических исследований свидетельствуют о потенциальной эффективности заместительной терапии тиреоидными гормонами в отношении улучшения гемодинамических показателей и течения послеоперационного периода у наиболее уязвимой категории пациентов. Вместе с тем интерпретация имеющихся данных ограничивается небольшими объемами выборок, неоднородностью исследуемых групп и различиями в протоколах назначения препаратов. По мнению большинства авторов, особого внимания заслуживают дети младше пяти месяцев, поскольку именно в данной возрастной группе положительный эффект тиреоидной поддержки может быть наиболее выраженным.

До настоящего времени отсутствуют результаты крупных многоцентровых рандомизированных исследований, которые позволили бы окончательно определить клиническую эффективность заместительной терапии тиреоидными гормонами после операций с применением искусственного кровообращения у детей раннего возраста. Следовательно, вопрос о целесообразности рутинного использования данного подхода остается открытым. Дополнительную актуальность проблеме придает необходимость рационального использования

ресурсов здравоохранения, что обуславливает поиск эффективных и одновременно экономически доступных методов лечения.

Инфузионная форма трийодтиронина (T_3), эффективность которой активно изучалась в ряде клинических исследований, характеризуется высокой стоимостью и ограниченной доступностью в различных странах. Кроме того, применение данной лекарственной формы требует строгого соблюдения условий хранения и транспортировки, обеспечивающих стабильность препарата и его микробиологическую безопасность. В связи с этим использование пероральных форм трийодтиронина может рассматриваться как более доступная и экономически оправданная альтернатива при наличии соответствующих клинических показаний [84].

Совокупность имеющихся данных свидетельствует о существовании предпосылок для положительного влияния заместительной терапии T_3 на течение послеоперационного периода у детей раннего возраста. Однако современная доказательная база остается недостаточной для формирования окончательных клинических рекомендаций. Проведенные исследования демонстрируют отсутствие единых подходов к диагностике синдрома вторичного гипотиреоза, критериям назначения тиреоидных гормонов, определению оптимальных дозировок и сроков начала терапии. Именно этим, вероятно, объясняется противоречивость опубликованных результатов и отсутствие единого мнения относительно эффективности тиреоидной поддержки в послеоперационном периоде.

В связи с этим представляется целесообразным проведение крупных многоцентровых рандомизированных исследований с обязательной возрастной стратификацией пациентов, что позволит объективно оценить влияние заместительной терапии трийодтиронином на клинические исходы после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения у новорожденных и детей раннего возраста [34, 87].

Анализ отечественной научной литературы показал отсутствие исследований, посвященных комплексной оценке тиреоидного статуса у детей первого года

жизни с врожденными пороками сердца. Недостаточно изучены влияние хронической гипоксемии, продолжительности искусственного кровообращения и особенностей послеоперационного периода на функцию щитовидной железы, а также не определены четкие показания к назначению заместительной терапии тиреоидными гормонами после кардиохирургических вмешательств. Указанные обстоятельства свидетельствуют о необходимости дальнейших фундаментальных и клинических исследований, направленных на разработку научно обоснованных алгоритмов диагностики и коррекции тиреоидной дисфункции у данной категории пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Исследование выполнено на базе детского кардиохирургического отделения №3 реконструктивной хирургии новорожденных и детей первого года жизни с врожденными пороками сердца ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Настоящее исследование выполнено в дизайне одноцентрового проспективного когортного исследования. В исследование были включены 104 ребенка первого года жизни с врожденными пороками сердца, которым в период с 2014 по 2019 гг. выполнена хирургическая коррекция порока в условиях искусственного кровообращения. Проведен комплексный анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных, а также результатов хирургического лечения пациентов.

Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике учреждения (протокол № 2 от 21 марта 2016 г.). До включения в исследование от родителей или законных представителей всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на проведение обследования, хирургического лечения и участие в исследовании.

Для оценки отдаленных результатов проводилось катamnестическое наблюдение. Через три недели после выписки из стационара с родителями (законными представителями) пациентов осуществлялся дистанционный контакт, в ходе которого уточнялись результаты контрольного исследования тиреоидного профиля и особенности течения послеоперационного периода.

В исследование были включены дети первого года жизни, перенесшие хирургическую коррекцию врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения. В зависимости от анатомо-гемодинамических особенностей порока сердца пациенты были распределены на две группы.

Первую группу составили дети с «бледными» врожденными пороками сердца, характеризовавшимися насыщением крови кислородом более 95%. В данную группу были включены пациенты с дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП) и дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП). Во вторую группу вошли дети с «синими» врожденными пороками сердца, сопровождавшимися насыщением крови кислородом менее 85%. Данную группу составили пациенты с тетрадой Фалло (ТФ), двойным отхождением магистральных сосудов от правого желудочка (ДОС от ПЖ), а также с дефектом межжелудочковой перегородки в сочетании со стенозом легочной артерии.

Формирование исследуемой когорты осуществлялось в соответствии с заранее определенными критериями включения и невключения.

Критерии включения:

- возраст от 3 до 12 месяцев;
- наличие «бледного» или «синего» врожденного порока сердца;
- выполнение хирургической коррекции врожденного порока сердца в условиях искусственного кровообращения.

Критерии невключения:

- возраст менее 3 месяцев;
- врожденные или приобретенные заболевания щитовидной железы, требующие проведения заместительной гормональной терапии;
- наличие тяжелой сопутствующей патологии, способной оказать влияние на течение послеоперационного периода и результаты хирургического лечения.

Критерии исключения:

- отказ родителей (законных представителей) пациента от дальнейшего участия в исследовании.

На этапе отбора пациентов у всех детей были проанализированы результаты неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз. Оценка уровня тиреотропного гормона (ТТГ) позволила исключить наличие врожденной дисфункции щитовидной железы, что являлось обязательным условием включения пациентов в исследование. Исследование проводилось в два

последовательных этапа. На первом этапе анализировали клиническое течение послеоперационного периода и динамику тиреоидного статуса у пациентов без применения заместительной гормональной терапии. На втором этапе оценивали эффективность включения в схему послеоперационного лечения короткого курса левотироксина натрия. На каждом этапе пациенты были распределены на две группы в зависимости от анатомо-гемодинамического варианта врожденного порока сердца: «бледные» и «синие» пороки. Сравнительный анализ проводили как между группами пациентов с различными типами врожденных пороков сердца, так и между этапами исследования с учетом применения заместительной терапии левотироксином натрия. Характеристика исследуемых групп представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Разделение пациентов на этапы и группы.

	Группа «бледных» пороков	Группа «синих» пороков	Всего
1 этап (без левотироксина натрия)	30	24	54
2 этап (с левотироксином натрия)	25	25	50

На первом этапе работы проведен анализ 54 случаев хирургического лечения детей с ВПС (30 человек с септальными дефектами и 24 с пороками конотрункуса) в период с 2014 по 2016 гг. Был произведен анализ уровней гормонов щитовидной железы без применения короткого курса гормонозаместительной терапии в послеоперационном периоде.

На втором этапе исследования проведен анализ 50 случаев хирургического лечения больных с ВПС (25 с септальными дефектами и 25 с пороками конотрункуса) в период с 2017 по 2019 гг. Помимо оценки тиреоидного профиля всем пациентам после оперативного вмешательства был назначен короткий курс поддержки гормоном щитовидной железы.

2.2. Исходные характеристики пациентов первого этапа исследования

На первом этапе исследования приняло участие 54 пациента, не получавших короткого курса левотироксина натрия после оперативного вмешательства по поводу ВПС. Исходные данные этих пациентов представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3. Исходные характеристики больных первого этапа в группах исследования

	Септальные дефекты (n=30)	Пороки конотрункуса (n=24)	P
Возраст, мес. Me [Q1; Q3]	6,8 [5,0 – 8,9]	9,0 [5,5 – 11,5]	0,072
Вес, кг M±SD (95%ДИ)	6,9 ± 1,8 (6,3 – 7,6)	7,6 ± 1,4 (7,0 – 8,2)	0,113
Пол, м/ж (%)	43/57	67/33	0,088
Наличие гипотрофии, (1, 2, 3 степень)	67%	58%	0,292
Насыщение крови кислородом до операции Me [Q1; Q3]	97 [96; 98]	80,5 [68,8; 84]	<0,001

В первую группу были включены 30 пациентов с септальными врожденными пороками сердца, из которых у 11 (37%) диагностирован дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), а у 19 (63%) — дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП). У всех пациентов данной группы при поступлении были зарегистрированы клинические признаки сердечной недостаточности различной степени выраженности.

Вторую группу составили 24 ребенка с конотрункальными врожденными пороками сердца, включая 22 (92%) пациента с тетрадой Фалло (ТФ) и 2 (8%) детей с двойным отхождением магистральных сосудов от правого желудочка в сочетании со стенозом легочной артерии (ДОС от ПЖ со СЛА). У пациентов

данной группы до оперативного вмешательства клинические проявления сердечной недостаточности отсутствовали, что соответствовало особенностям гемодинамики указанных пороков.

В первой группе мальчики составили 13 (43%) пациентов, девочки — 17 (57%), тогда как во второй группе было 16 (67%) мальчиков и 8 (33%) девочек. Медиана возраста детей первой группы составила 6,8 месяца (5,0–8,9), второй группы — 9,0 месяца (5,5–11,5). Средняя масса тела пациентов первой группы составила $6,9 \pm 1,8$ кг, второй — $7,6 \pm 1,4$ кг.

При сравнительном анализе исследуемых групп статистически значимых различий по полу, возрасту и массе тела не выявлено ($p=0,088$; $p=0,072$ и $p=0,113$ соответственно), что свидетельствует об их сопоставимости по основным исходным демографическим характеристикам.

При поступлении всем пациентам была проведена оценка нутритивного статуса с определением степени гипотрофии. В группе детей с септальными пороками сердца гипотрофия I степени выявлена у 14 (47%) пациентов, II степени — у 4 (13%), III степени — у 2 (7%), тогда как у 10 (33%) детей признаков гипотрофии не отмечалось. Среди пациентов с конотрункальными пороками сердца гипотрофия I степени диагностирована у 6 (25%) детей, II степени — у 7 (29%), III степени — у 1 (4%), отсутствие гипотрофии зарегистрировано у 10 (42%) пациентов. Статистически значимых различий между группами по степени нарушения нутритивного статуса не установлено ($p=0,292$).

Дооперационные показатели насыщения крови кислородом закономерно различались между исследуемыми группами, что обусловлено особенностями внутрисердечной гемодинамики при различных вариантах врожденных пороков сердца. В группе пациентов с септальными дефектами медиана сатурации составила 97% (96–98), тогда как у детей с конотрункальными пороками — 80,5% (68,8–84); различия были статистически значимыми ($p<0,001$).

Оценка темпа диуреза в дооперационном периоде не проводилась, поскольку данный показатель определялся особенностями гемодинамических нарушений и наличием либо отсутствием сердечной недостаточности, характерными для каждой из исследуемых групп.

2.3. Исходные характеристики пациентов второго этапа исследования

На втором этапе исследования приняло участие 50 младенцев, получивших короткий курс левотироксина натрия после оперативного вмешательства по поводу ВПС. Исходные данные этих пациентов представлены в таблице 2.4.

Таблица 2.4. Исходные характеристики больных второго этапа в группах исследования

	Септальные дефекты (n=25)	Пороки конотрункуса (n=25)	P
Возраст, мес. Me [Q1; Q3]	7,5 [5,8; 9,2]	6,0 [5,5; 8,0]	0,424
Вес, кг M $\pm$ SD (95%ДИ)	7,4 $\pm$ 1,4 (6,9 – 8,0)	6,9 $\pm$ 1,4 (6,4 – 7,5)	0,216
Пол, м/ж, (%)	44/56	60/40	0,258
Наличие гипотрофии, (1, 2, 3 степень)	60%	48%	0,395
Насыщение крови кислородом до операции Me [Q1; Q3]	98 [97; 99]	78 [66; 81]	<0,001

Первую группу составили 25 пациентов с септальными врожденными пороками сердца. У 14 (56%) детей был диагностирован дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), у 11 (44%) — дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП). Все пациенты данной группы при поступлении имели клинические проявления сердечной недостаточности различной степени выраженности.

Во вторую группу были включены 25 пациентов с конотрункальными врожденными пороками сердца. Наиболее часто встречалась тетрада Фалло (ТФ), диагностированная у 21 (84%) ребенка. Двойное отхождение

магистральных сосудов от правого желудочка (ДОС от ПЖ) выявлено у 2 (8%) пациентов, еще у 2 (8%) детей диагностирован дефект межжелудочковой перегородки в сочетании со стенозом легочной артерии. У пациентов данной группы до хирургического вмешательства клинические проявления сердечной недостаточности отсутствовали, что соответствовало особенностям гемодинамики указанных врожденных пороков сердца.

Распределение по полу в первой группе: мужской – 11 человек (44%), женский – 14 (56%), во второй группе: мужской – 15 человек (60%), женский – 10 (40%).

Медиана возраста пациентов первой группы составила 7,5 [5,8; 9,2] месяцев, второй группы – 6,0 [5,5; 8,0] месяцев.

Средний вес детей в первой группе - $7,4 \pm 1,4$ кг, во второй – $6,9 \pm 1,4$ кг.

При сравнительном анализе исследуемых групп статистически значимых различий по полу, возрасту и массе тела не выявлено ($p=0,258$; $p=0,424$ и $p=0,216$ соответственно), что свидетельствует об их сопоставимости по основным демографическим и антропометрическим характеристикам.

Нутритивный статус оценивали у всех детей при поступлении в стационар. В группе пациентов с септальными врожденными пороками сердца гипотрофия I степени была диагностирована у 12 (48%) детей, II степени — у 2 (8%), III степени — у 1 (4%), тогда как у 10 (40%) пациентов признаков гипотрофии не выявлено. В группе конотрункальных пороков сердца гипотрофия I степени отмечена у 6 (24%) детей, II степени — у 5 (20%), III степени — у 1 (4%), отсутствие гипотрофии зарегистрировано у 13 (52%) пациентов. Статистически значимых различий между группами по степени нарушения нутритивного статуса не установлено ($p=0,395$).

Дооперационные показатели насыщения крови кислородом статистически значимо различались между исследуемыми группами, что отражало особенности гемодинамики различных форм врожденных пороков сердца. Медиана сатурации кислорода в группе септальных пороков составила 98% [97; 99], тогда как у пациентов с конотрункальными пороками сердца — 78% [66; 81] ($p<0,001$).

Оценка темпа диуреза в дооперационном периоде не проводилась, поскольку данный показатель определялся характером гемодинамических нарушений и выраженностью сердечной недостаточности, обусловленных анатомо-физиологическими особенностями соответствующего врожденного порока сердца.

2.4. Методы обследования

2.4.1. Клиническое обследование

У всех пациентов проводился сбор и анализ анамнестических данных, включавший изучение акушерско-гинекологического анамнеза матери, анамнеза жизни и заболевания ребенка, а также оценку клинических проявлений после рождения и их динамики.

В течение всего периода госпитализации выполнялось комплексное клиническое обследование пациентов, включавшее оценку общего состояния, физикальное исследование сердечно-сосудистой и дыхательной систем (аускультацию сердца и легких), пальпацию органов брюшной полости с определением размеров печени и селезенки, а также выявление периферических отеков и других признаков недостаточности кровообращения.

Для комплексной оценки особенностей течения интра- и послеоперационного периода, а также эффективности хирургического лечения у каждого пациента анализировали следующие показатели:

- продолжительность искусственного кровообращения (мин);
- продолжительность пережатия аорты (мин);
- длительность искусственной вентиляции легких (ч);
- продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (сут);
- величину инотропного индекса*;
- средний объем инфузионной терапии (мл);

- насыщение крови кислородом (%);
- темп послеоперационного диуреза (мл/кг/ч);
- диуретическая терапия фуросемидом (мг/кг/сут);
- особенности температурной реакции, «температурная кривая» (количество дней с температурой тела выше 37,5 °C);
- продолжительность послеоперационной госпитализации (койко-дни);
- степень недостаточности кровообращения и функциональный класс хронической сердечной недостаточности по шкале Ross перед выпиской**;
- концентрацию мозгового натрийуретического пептида типа В (B-type natriuretic peptide, BNP)***;
- количество лекарственных препаратов, назначенных на момент выписки из стационара.

* Выраженность инотропной поддержки оценивали с использованием инотропного индекса, который определяли как сумму доз добутамина и допамина (мкг/кг/мин), а также доз адреналина и норадреналина (мкг/кг/мин), умноженных на коэффициент 100 [67].

** Оценка степени недостаточности кровообращения проводилась в соответствии с классификацией Н.А. Белоконь [1]:

- Недостаточность кровообращения IА стадии
- Левожелудочковая недостаточность (ЛЖН): частота сердечных сокращений увеличена на 15–30% в 1 минуту, по сравнению с возрастной нормой, частота дыхательных движений — на 30–50%.
- Правожелудочковая недостаточность (ПЖН): печень выступает на 2–3 см ниже края реберной дуги.
- Недостаточность кровообращения IБ стадии
- Левожелудочковая недостаточность (ЛЖН): увеличение частоты сердечных сокращений на 30–50% в 1 минуту и частоты дыхательных движений на 50–70% относительно возрастной нормы. Возможны акроцианоз, навязчивый кашель и влажные мелкопузырчатые хрипы в легких.

- Правожелудочковая недостаточность (ПЖН): печень выступает на 3–5 см ниже края реберной дуги; могут определяться пастозность мягких тканей и набухание шейных вен.

Для оценки функционального класса хронической сердечной недостаточности у детей младше 7 лет использовали классификацию Ross R.D. (1987), модифицированную в 2012 году:

- I функциональный класс (ФК) — симптомы сердечной недостаточности отсутствуют.
- II функциональный класс (ФК) — у детей грудного возраста отмечаются незначительное тахипноэ или повышенная потливость во время кормления; у детей старшего возраста возникает одышка при физической нагрузке.
- III функциональный класс (ФК) — у грудных детей наблюдаются выраженные тахипноэ и потливость во время кормления, увеличение продолжительности кормления, задержка физического развития вследствие сердечной недостаточности; у детей старшего возраста определяется выраженная одышка при физической нагрузке.
- IV функциональный класс (ФК) — симптомы сердечной недостаточности (тахипноэ, втяжение уступчивых мест грудной клетки, экспираторное «хрюканье», повышенная потливость) сохраняются в состоянии покоя.

*** BNP - натрийуретический пептидный гормон, в основном секретируется кардиомиоцитами из желудочков в ответ на перегрузку давлением, расширение объема и повышенное напряжение стенки желудочка. При выделении BNP вызывает диурез, натрийурез и вазодилатацию в кровеносной системе. Является ориентировочным биомаркером для диагностики НК. Однако, в отличие от взрослых пациентов с НК, плазменный BNP как клинический биомаркер еще не включен в педиатрические рекомендации по НК, включая ВПС. Вероятно, это может быть связано с гетерогенностью и сложной патофизиологией ВПС. Исследование Eindhoven et al. установило, что уровни BNP и NT-proBNP в плазме не обязательно коррелируют с тяжестью заболевания и являются не только выражением гемодинамической перегрузки, но и несердечных факторов, таких как нейрогормональная система [54].

2.4.2. Характеристика лабораторных методов исследования

Для оценки функционального состояния щитовидной железы у всех пациентов определяли основные показатели тиреоидного статуса: концентрацию тиреотропного гормона (ТТГ, мкМЕ/мл), свободного тироксина (свободный T_4 , пмоль/л) и свободного трийодтиронина (свободный T_3 , пмоль/л).

Исследование тиреоидного профиля выполняли в три последовательных этапа: до хирургического вмешательства, через 24 часа после операции и на 7–10-е сутки после хирургической коррекции врожденного порока сердца, к окончанию госпитализации.

До операции забор крови производился путем пункции кубитальной вены, самотеком через иглу, при поступлении в отделение, или утром перед операцией натошак. Через сутки забор крови осуществлялся в отделении реанимации и интенсивной терапии через центральный венозный катетер. К окончанию госпитализации также производилась пункция кубитальной вены.

Исследуемые образцы крови сразу доставлялись в лабораторию центра или хранились не более 24 часов при температуре 2-8*С перед доставкой. В лаборатории исследование проводилось на анализаторе Architect i1000sr (Abbott, США).

➤ Биологические принципы процедуры теста Architect свободного T_3

Определение концентрации свободного трийодтиронина (св. T_3) в сыворотке крови проводилось с использованием тест-системы ARCHITECT Free T_3 (Abbott Laboratories, США), основанной на двухэтапном хемилюминесцентном микрокастичном иммуноанализе (Chemiluminescent Microparticle Immunoassay, CMIA) с применением технологии Chemiflex.

На первом этапе исследования образец сыворотки инкубировали с парамагнитными микрокастицами, покрытыми моноклональными антителами к трийодтиронину, в результате чего свободный T_3 , присутствующий в образце, связывался с антителами на поверхности микрокастиц. После этапа промывки, обеспечивающего удаление несвязанных компонентов, в реакционную смесь вносили конъюгат T_3 , меченный акридином. Затем последовательно добавляли

претриггерный и триггерный растворы, инициирующие хемилюминесцентную реакцию.

Интенсивность возникающего свечения регистрировалась оптической системой анализатора ARCHITECT iSystem и выражалась в относительных световых единицах (Relative Light Units, RLU). Концентрация свободного трийодтиронина в исследуемом образце обратно пропорциональна зарегистрированной интенсивности хемилюминесцентного сигнала, что соответствует принципу конкурентного иммуноанализа.

➤ **Биологические принципы процедуры теста Architect свободного T₄**

Определение концентрации свободного тироксина (св. T₄) в сыворотке крови проводилось с использованием тест-системы ARCHITECT Free T₄ (Abbott Laboratories, США), основанной на двухэтапном хемилюминесцентном микрокастичном иммуноанализе (Chemiluminescent Microparticle Immunoassay, CMIA) с применением технологии Chemiflex.

1. На первом этапе исследования образец сыворотки инкубировали с парамагнитными микрокастичками, покрытыми моноклональными антителами к тироксину, что обеспечивало связывание свободного тироксина (св. T₄), присутствующего в исследуемом образце, с антителами, иммобилизованными на поверхности микрокастичек. После этапа промывки, необходимого для удаления несвязанных компонентов, в реакционную смесь вносили акридиновый-меченный конъюгат T₄.

2. Последовательно добавляли претриггерный и триггерный растворы, инициирующие хемилюминесцентную реакцию. Интенсивность свечения регистрировалась оптической системой анализатора ARCHITECT iSystem и выражалась в относительных световых единицах (Relative Light Units, RLU). Концентрация свободного тироксина в исследуемом образце обратно пропорциональна величине зарегистрированного хемилюминесцентного сигнала, что соответствует принципу конкурентного иммуноанализа.

3. После следующего цикла промывки к реакционной смеси добавляются претриггерный и триггерный растворы.

4. Получаемая в результате хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLU). Между количеством свободного T_4 , присутствующим в образце, и RLU, детектированными оптикой системы ARCHITECT iSystem, существует обратная зависимость.

➤ **Биологические принципы проведения теста Architect ТТГ**

Определение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке и плазме крови выполняли с использованием тест-системы ARCHITECT TSH (Abbott, США), основанной на технологии двухступенчатого хемилюминесцентного микрокастичного иммуноанализа (Chemiluminescent Microparticle Immunoassay, CMIA) с применением гибких протоколов Chemiflex.

1. На первом этапе анализа исследуемый образец смешивали с разбавителем TSH Assay Diluent и парамагнитными микрокастицами, сенсibilизированными моноклональными антителами к β -субъединице тиреотропного гормона. Присутствующий в образце ТТГ специфически связывался с иммобилизованными антителами.

2. После проведения цикла промывки к реакционной смеси добавляли акридиный-меченый конъюгат моноклональных антител к α -субъединице ТТГ, обеспечивающий образование комплекса «антитело–антиген–антитело».

3. После повторной промывки в реакционную смесь последовательно вносили претриггерный и триггерный растворы, инициирующие хемилюминесцентную реакцию. Интенсивность свечения регистрировалась анализатором ARCHITECT iSystem в относительных световых единицах (Relative Light Units, RLU). Величина регистрируемого сигнала прямо пропорциональна концентрации тиреотропного гормона в исследуемом образце.

Интерпретацию результатов лабораторного исследования проводили с использованием референсных значений, установленных клинико-диагностической лабораторией исследовательского центра. Референсные диапазоны концентраций исследуемых гормонов составили: для свободного трийодтиронина (св. T_3) — 3,44–7,59 пмоль/л, тиреотропного гормона (ТТГ) — 0,88–5,42 мкМЕ/мл и свободного тироксина (св. T_4) — 11,86–23,62 пмоль/л.

2.5. Характеристика анестезиологического и хирургического пособия

Всем пациентам была выполнена радикальная хирургическая коррекция врожденного порока сердца в условиях искусственного кровообращения. Хирургическое лечение осуществлялось в соответствии с действовавшими на момент проведения исследования клиническими рекомендациями и локальными протоколами ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России. У двух пациентов группы конотрункальных врожденных пороков сердца объем оперативного вмешательства включал реконструкцию выводного отдела правого желудочка.

Все хирургические вмешательства были выполнены одной мультидисциплинарной операционной бригадой в условиях стандартизированного анестезиологического и хирургического обеспечения, что обеспечивало максимальную однородность условий проведения операций и минимизировало влияние организационных факторов на результаты исследования.

Анестезиологическое обеспечение оперативных вмешательств осуществлялось в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и локальными протоколами учреждения. Хирургические вмешательства выполнялись в условиях искусственного кровообращения с использованием режима умеренной гипотермической перфузии (28–32 °С). Объемная скорость перфузионного кровотока составляла 3,0–3,2 л/мин/м² площади поверхности тела. Для остановки сердечной деятельности и защиты миокарда применяли фармакохолодовую кардиopleгию с использованием кардиopleгического раствора «Кустодиол» (Custodiol®, НТК).

2.6. Характеристика гормонозаместительной терапии

В нашем исследовании в качестве препарата для проведения заместительной гормональной терапии в настоящем исследовании был выбран левотироксин натрия (L-тироксин, Berlin-Chemie, Германия) в таблетированной лекарственной форме для перорального применения. Выбор данного лекарственного средства был обусловлен возможностью его назначения детям с периода новорожденности, наличием доказательной базы эффективности и безопасности при коррекции гипотиреоза, отсутствием специальных требований к хранению, а также высокой доступностью и экономической эффективностью, что имеет существенное значение для широкого клинического применения. Левотироксин натрия представляет собой синтетический левовращающий изомер тироксина (T_4). После частичного дейодирования в печени и почках с образованием биологически активного трийодтиронина (T_3) препарат проникает в клетки-мишени и реализует физиологические эффекты, характерные для эндогенных тиреоидных гормонов, оказывая влияние на процессы роста, развития и тканевого метаболизма. Фармакологическое действие левотироксина натрия носит дозозависимый характер. В низких дозах препарат преимущественно оказывает анаболическое влияние на белковый и липидный обмен. При применении в терапевтических дозах левотироксин стимулирует процессы роста и дифференцировки тканей, повышает потребность тканей в кислороде, активирует обмен белков, жиров и углеводов, а также способствует повышению функциональной активности сердечно-сосудистой и центральной нервной систем. При назначении в высоких дозах препарат подавляет секрецию тиреотропин-рилизинг-гормона гипоталамуса и тиреотропного гормона гипофиза по механизму отрицательной обратной связи. После приема внутрь левотироксин натрия подвергается частичной периферической конверсии в трийодтиронин (T_3), который реализует основные биологические эффекты тиреоидных гормонов на тканевом уровне. Введение экзогенного левотироксина эутиреоидным пациентам сопровождается подавлением секреции эндогенных

тиреоидных гормонов вследствие активации механизмов отрицательной обратной связи. Максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается приблизительно через 5–6 часов после приема внутрь. $T_{1/2}$ составляет 6 – 7 дней. Дозировка препарата рассчитывалась для каждого пациента индивидуально, согласно инструкции и в зависимости от возраста: 0 – 6 месяцев 10 мкг/кг, 7 – 12 месяцев 6 мкг/кг. Согласно инструкции лекарственного препарата, суточную дозу левотироксина натрия, рассчитанную на вес ребенка, давали в один прием за 30 минут до первого кормления, таблетку растворяли в воде до тонкой взвеси, которую готовили непосредственно перед приемом. Заместительную терапию левотироксином натрия начинали в первые сутки послеоперационного периода после перевода пациента из отделения реанимации и интенсивной терапии.

2.7. Методы статистической обработки данных

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программного обеспечения StatTech версии 2.8.0 (ООО «Статтех», Россия).

Предварительный расчет объема выборки не выполнялся. При проведении статистического анализа наблюдения с отсутствующими значениями исследуемых показателей исключались из дальнейшей обработки (анализ полных случаев).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием современных методов вариационной статистики.

Характер распределения количественных данных оценивали с помощью критерия Шапиро—Уилка. Количественные показатели при нормальном распределении представлены в виде среднего арифметического (M), стандартного отклонения (SD) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). При распределении, отличном от нормального, данные представлены в виде медианы

(Me), нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартилей. Категориальные показатели представлены абсолютными (n) и относительными (%) значениями.

При сравнении двух независимых групп количественных показателей с нормальным распределением и гомогенностью дисперсий использовали t-критерий Стьюдента. При отсутствии гомогенности дисперсий применяли t-критерий Уэлча. Для сравнения количественных показателей между двумя независимыми группами при распределении, отличном от нормального, использовали U-критерий Манна—Уитни. При сравнении трех и более независимых групп применяли критерий Краскела—Уоллиса. При выявлении статистически значимых различий выполняли апостериорный анализ с использованием критерия Данна с поправкой Холма на множественные сравнения. Оценку направления и силы взаимосвязи между количественными показателями проводили с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена. Интерпретацию силы корреляционной связи осуществляли в соответствии со шкалой Чеддока: значения коэффициента корреляции 0,10–0,29 соответствовали слабой связи, 0,30–0,49 — умеренной, 0,50–0,69 — заметной, $\geq 0,70$ — высокой силе корреляционной связи.

Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ПЕРВЫЙ ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Результаты первого этапа исследования

При исследовании интраоперационных и послеоперационных показателей у пациентов с септальными пороками и пороками конотрункуса были получены следующие результаты (табл. 3.2).

Таблица 3.1. Оценка показателей в группах (N=54)

	Септальные дефекты (n=30)	Пороки конотрункуса (n=24)	P
ИК, мин. M±SD (95%ДИ)	42±16 (36 – 48)	71±18 (64 – 80)	<0,001
Пережатие Ао, мин. Me [Q1; Q3]	22 [11; 27]	38 [30; 48]	<0,001
Длительность ИВЛ, часы Me [Q1; Q3]	21 [13; 46]	36 [19; 102]	0,046
Пребывание в ОРИТ, сут. Me [Q1; Q3]	1,0 [1,0; 2,0]	2,5 [1,0; 5,2]	0,007
Инотропный индекс M±SD (95%ДИ)	5,1±1,4 (4,6 – 5,7)	6,9±1,6 (6,3 – 7,6)	<0,001
Объем инфузионной терапии (сред.), мл M±SD (95%ДИ)	287,3±61,3 (264,4 – 310,2)	372,3±123,6 (320,1 – 424,5)	0,004
Насыщение крови кислородом после операции, %	99 [99; 99]	96 [92; 98]	<0,001
Темп диуреза после операции, (мл/кг/час) M±SD (95%ДИ)	2,8±0,5 (2,6 – 3,0)	2,9±0,4 (2,7 – 3,1)	0,400
Диуретическая терапия фуросемидом, (мг/кг/сут) Me [Q1; Q3]	1,7 [1,2; 1,8]	1,8 [1,4; 2,0]	0,118

Анализ интраоперационных показателей продемонстрировал, что продолжительность искусственного кровообращения, время пережатия аорты и ряд других операционных параметров были статистически значимо выше у пациентов с конотрункальными врожденными пороками сердца по сравнению с детьми с септальными дефектами ($p < 0,05$). Полученные различия обусловлены большим объемом и более высокой технической сложностью хирургической коррекции данной категории врожденных пороков сердца.

В раннем послеоперационном периоде статистически значимых межгрупповых различий по уровню насыщения крови кислородом, темпу диуреза и объему диуретической терапии фуросемидом не установлено ($p > 0,05$).

Сравнивая показатели пациентов после операции, были получены следующие результаты (табл. 3.2).

Таблица 3.2. Оценка показателей в группах (N=54)

	Септальные дефекты (n=30)	Конотрункус (n=24)	P
Температурная кривая (температура выше 37,5*С, дней) Me [Q1; Q3]	3,0 [1,0; 3,0]	2,5 [1,0; 4,2]	0,803
Койко – дни в стационаре после операции Me [Q1; Q3]	8,0 [7,0; 11,0]	11,5 [9,0; 14,0]	0,012
Уровень NT-proBNP, пг/мл M±SD (95%ДИ) Через сутки после операции	1706,66 ± 278,20 (1361,23 – 2052,09)	1442,48 ± 491,05 (832,76 – 2052,20)	0,326
Уровень NT-proBNP, пг/мл M±SD (95%ДИ) К окончанию госпитализации (на 7 – 10 день)	1235,76 ± 289,05 (876,85 – 1594,67)	1061,68 ± 514,58 (422,75 – 1700,61)	0,528

НК, ФК по Ross перед выпиской, 0 - I, I - II A, II – II Б, III -	5 (17%) 6 (20%) 19 (63%) -	- - 23 (96%) 1 (4%)	0,008
Препараты на момент выписки	1 препарат – 9 (30%) 2 препарата – 15 (50%) 3 и более препарата – 0 Без препаратов – 6 (20%)	1 препарат - 1 (4%) 2 препарата – 18 (75%) 3 и более препарата – 5 (21%) Без препаратов – 0	

При сравнительном анализе температурной реакции в послеоперационном периоде статистически значимых различий между исследуемыми группами не выявлено ($p=0,803$).

Продолжительность послеоперационной госпитализации была статистически значимо больше у пациентов с конотрункальными врожденными пороками сердца по сравнению с детьми с септальными дефектами ($p=0,012$). Кроме того, в данной группе отмечалась более выраженная недостаточность кровообращения, что сопровождалось необходимостью назначения большего количества лекарственных препаратов к моменту выписки из стационара ($p=0,008$). Концентрация NT-proBNP в различные сроки госпитализации статистически значимо не различалась между исследуемыми группами ($p=0,326$ и $p=0,528$).

При выписке из стационара пациентам с септальными врожденными пороками сердца были назначены следующие схемы медикаментозной терапии: триампур — 7 (23%) детям, спиронолактон — 2 (7%), комбинация спиронолактона и фуросемида — 15 (50%), при этом 6 (20%) пациентов не нуждались в медикаментозной терапии. В группе конотрункальных врожденных пороков сердца комбинация спиронолактона и фуросемида была назначена 18 (75%) пациентам, монотерапия фуросемидом — 1 (4%) ребенку, комбинация спиронолактона, фуросемида, ацетазоламида и аспаркама — 1 (4%) пациенту, а

сочетание спиронолактона, фуросемида, дигоксина и аспаркама — 4 (17%) детям.

Анализ структуры послеоперационных осложнений показал, что в группе пациентов с септальными врожденными пороками сердца неосложненное течение послеоперационного периода отмечено у 7 (23,8%) детей. Недостаточность кровообращения была диагностирована у 19 (63%) пациентов, в том числе в сочетании с посткардиотомным синдромом — у 2 (6,6%), пневмотораксом — у 1 (3,3%), нарушениями сердечного ритма — у 1 (3,3%) и изменениями электрокардиограммы в виде прогрессирования блокады правой ножки пучка Гиса — у 1 (3,3%). Кроме того, трахеобронхит зарегистрирован у 4 (13,2%) пациентов.

В группе конотрункальных врожденных пороков сердца недостаточность кровообращения развилась у всех 24 (100%) пациентов. Нарушения сердечного ритма отмечены у 1 (4%) ребенка, трахеобронхит — у 4 (17%) пациентов.

Ведущим послеоперационным осложнением в обеих исследуемых группах являлась недостаточность кровообращения, частота которой была статистически значимо выше у пациентов с конотрункальными врожденными пороками сердца ($p=0,008$). Развитие недостаточности кровообращения требовало проведения кардиотонической и диуретической терапии.

Одной из основных задач настоящего исследования являлась оценка динамики показателей тиреоидного профиля. С этой целью концентрации тиреотропного гормона, свободного трийодтиронина и свободного тироксина определяли на трех этапах исследования: до хирургической коррекции врожденного порока сердца, через 24 часа после оперативного вмешательства и на 7–10-е сутки после операции.

Результаты исследования тиреоидного статуса в обеих группах на различных этапах госпитализации представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3. Уровни гормонов щитовидной железы и ТТГ в группах, Me [Q1; Q3] (N=54).

Исследуемые гормоны	Норма	Время забора	Септальные дефекты (n=30)	Пороки конотрункуса (n=24)	P
Св. Т ₃	3,44 - 7,59 пмоль/л	До операции	6,00 [5,34; 6,26]	4,87 [4,59; 5,43]	<0,001
		Через сутки после операции	2,81 [2,51; 3,63]	2,62 [2,22; 3,07]	0,109
		К окончанию госпитализации	4,21 [3,54; 5,05]	5,42 [4,78; 6,01]	<0,001
ТТГ	0,88 - 5,42 мкМЕ/мл	До операции	2,23 [1,68; 4,33]	1,33 [0,98; 2,01]	0,003
		Через сутки после операции	0,44 [0,23; 0,90]	0,47 [0,14; 1,46]	0,26
		К окончанию госпитализации	2,59 [1,78; 3,98]	3,53 [2,15; 5,10]	0,258
Св. Т ₄	11,86 – 23,62 пмоль/л	До операции	13,07 [12,30; 14,00]	14,16 [13,30; 14,84]	0,015
		Через сутки после операции	10,65 [10,19; 12,34]	11,25 [9,88; 12,65]	0,931
		К окончанию госпитализации	13,29 [11,83; 14,33]	15,55 [14,77; 17,27]	<0,001

Оценка уровня свободного Т₃ в крови

В группе септальных пороков исходный уровень св. Т₃ был в пределах нормы у 96,7% пациентов (29 человек), медиана составила 6,0 [5,34; 6,26] пмоль/л (рис.1,2).

При поступлении концентрация свободного трийодтиронина (св. Т₃) соответствовала референсным значениям у 23 (95,8%) пациентов. Медиана уровня св. Т₃ составила 4,87 [4,59; 5,43] пмоль/л.

До хирургического вмешательства концентрация свободного Т₃ была статистически значимо выше у пациентов с септальными («бледными») врожденными пороками сердца по сравнению с детьми, имевшими конотрункальные («синие») пороки, при этом значения показателя в обеих группах оставались в пределах референсного диапазона (p<0,001).

У одного пациента каждой группы до операции зарегистрировано умеренное снижение концентрации свободного T_3 (1,86 пмоль/л в группе септальных пороков и 3,0 пмоль/л в группе конотрункальных пороков). Вместе с тем, указанные изменения не сопровождались клиническими признаками гипотиреоза, такими как сонливость, заторможенность, склонность к запорам, снижение аппетита, периферические отеки, увеличение массы тела вследствие задержки жидкости или макроглоссия. В связи с отсутствием клинических проявлений тиреоидной недостаточности, выявленное снижение уровня свободного T_3 не расценивалось как проявление нарушения функции щитовидной железы. В связи с чем, пациенты были допущены до исследования.

Через сутки после операции отмечалось снижение уровня св. T_3 у 73,3% детей (22 пациента) в группе септальных дефектов медиана составила 2,81 пмоль/л [2,51; 3,63]. И у 79,2% младенцев (19 человек) в группе пороков конотрункуса, медиана - 2,62 пмоль/л [2,22; 3,07]. Не было выявлено статистически значимых различий показателя св. T_3 в раннем послеоперационном периоде при сравнении обеих групп ($p=0,109$).

К 7 – 10 суткам после операции уровень св. T_3 нормализовался в обеих группах. В группе пациентов с септальными врожденными пороками сердца концентрация свободного трийодтиронина (св. T_3) соответствовала референсным значениям у 23 (76,7%) детей, медиана составила 4,21 пмоль/л [3,54; 5,05]. У пациентов с пороками конотрункуса - у 95,8% человек (23 ребенка), медиана – 5,42 пмоль/л [4,78; 6,01]. При анализе динамики тиреоидного статуса установлено, что восстановление концентрации свободного трийодтиронина (св. T_3) статистически значимо различалось между исследуемыми группами. У пациентов с конотрункальными («синими») врожденными пороками сердца уровень св. T_3 в период восстановления был статистически значимо выше по сравнению с пациентами с септальными («бледными») пороками сердца ($p<0,001$).



Рисунок 1. Динамика уровня свободного трийодтиронина (св. T₃) у пациентов с септальными врожденными пороками сердца на различных этапах госпитализации (N=54).



Рисунок 2. Динамика уровня свободного трийодтиронина (св. T₃) у пациентов с конотрункальными врожденными пороками сердца на различных этапах госпитализации (N=54).

Оценка уровня ТТГ в крови

Оценивая уровень ТТГ, было показано, что у 83,3% пациентов (25 человек) с септальными пороками исходный уровень ТТГ был в пределах нормальных значений и составлял 2,23 мкМЕ/мл [1,68; 4,33] (рис.3,4). В группе пороков конотрункуса уровень ТТГ при поступлении был в пределах нормальных значений у 75% детей (18 человек) и составлял 1,33 [0,98; 2,01] мкМЕ/мл. До хирургического вмешательства концентрация тиреотропного гормона (ТТГ) была статистически значимо выше у пациентов с септальными («бледными») врожденными пороками сердца по сравнению с детьми с конотрункальными

(«синими») пороками, однако во всех случаях значения показателя находились в пределах референсного диапазона ($p=0,003$).

Особый интерес представили отдельные клинические наблюдения пациентов, у которых при первичном обследовании были выявлены отклонения концентрации ТТГ от референсных значений. Несмотря на наличие лабораторных изменений, данные пациенты были включены в исследование, поскольку у них отсутствовали клинические признаки гипотиреоза, а выявленные отклонения не сопровождались нарушением функционального состояния щитовидной железы.

Клиническое наблюдение 1. У одного пациента (3,3%) группы септальных врожденных пороков сердца при дооперационном обследовании зарегистрировано снижение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) относительно референсных значений до 0,8 мкМЕ/мл. При этом его уровень св. Т₃ и св. Т₄ до операции были в норме (4,1 пмоль/л и 12,9 пмоль/л). В раннем послеоперационном периоде уровень ТТГ также сохранялся низким (0,07 мкМ/мл) и отмечалось снижение уровня св. Т₃ (2,37 пмоль/л) и св. Т₄ (10,34 пмоль/л) у данного пациента, однако к моменту выписки из стационара значения гормонов щитовидной железы полностью нормализовались (ТТГ – 4,09 мкМЕ/мл, св. Т₃ – 4,98 пмоль/л и св. Т₄ – 14,99 пмоль/л). Это доношенный младенец 3,5 месяцев жизни без гипотрофии, поступивший на плановую коррекцию ДМЖП. Время ИК составило 59 минут, пережатие аорты 24 минуты, ИВЛ 2 суток и 16 часов. Послеоперационный период пациента протекал стабильно, с проявлениями недостаточности кровообращения в раннем послеоперационном периоде. В профильном отделении 5 суток получал внутривенную дотацию добутамина и допамина (ИИ=5,6), а также фуросемид из расчета 2 мг/кг/сутки с последующим переходом на пероральный прием фуросемида и спиронолактона в возрастной дозировке. Через 15 суток пациент был выписан домой с положительной динамикой, рекомендован контроль уровня ТТГ, св. Т₃ и св. Т₄ через месяц с последующей консультацией детского эндокринолога.

У четырех пациентов (13,3%) с септальными врожденными пороками сердца при дооперационном обследовании зарегистрировано повышение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) относительно общепринятых референсных значений. Всем детям выполнена консультация врача-эндокринолога с учетом возрастных нормативных интервалов ТТГ и индивидуальных особенностей гормонального профиля. Поскольку лабораторные изменения не сопровождались клиническими проявлениями гипотиреоза и не требовали назначения заместительной терапии, противопоказаний к проведению хирургического вмешательства выявлено не было. Все пациенты были включены в исследование.

Клиническое наблюдение 2. Доношенная девочка 11,5 месяцев жизни без гипотрофии, поступившая на плановую коррекцию ДМПП. Уровень ТТГ при поступлении у нее был 5,8 мкМЕ/мл. Стоит отметить, что несмотря на повышенный показатель ТТГ, уровень св. Т₃ и св. Т₄ до операции были в норме (6,14 пмоль/л и 13,37 пмоль/л). В раннем послеоперационном периоде уровень ТТГ был снижен (0,58 мкМ/мл) при нормальных значениях св. Т₃ (6,23 пмоль/л) и св. Т₄ (16,29 пмоль/л). На момент выписки из стационара отмечалась нормализация тиреоидного статуса (ТТГ – 1,31 мкМЕ/мл, св. Т₃ – 3,75 пмоль/л и св. Т₄ – 13,58 пмоль/л). Время ИК составило 39 минут, пережатие аорты 34 минуты, ИВЛ 17 часов. Послеоперационный период пациента протекал стабильно. В профильном отделении 4 суток получала внутривенную дотацию фуросемида из расчета 1,4 мг/кг/сутки с последующим переходом на пероральный прием триампура в возрастной дозировке. Через 7 суток пациент был выписан домой с положительной динамикой, рекомендован контроль уровня ТТГ, св. Т₃ и св. Т₄ через месяц с последующей консультацией детского эндокринолога.

Клиническое наблюдение 3. Доношенная девочка 7 месяцев жизни без гипотрофии, поступившая на плановую коррекцию ДМПП. Уровень ТТГ при поступлении у нее был 5,7 мкМЕ/мл. Стоит отметить, что несмотря на повышенный показатель ТТГ, уровень св. Т₃ и св. Т₄ до операции были в норме (6,78 пмоль/л и 12,42 пмоль/л). В раннем послеоперационном периоде уровень

ТТГ был в пределах референсных значений (1,44 мкМ/мл), при сниженных значениях св. Т₃ (3,23 пмоль/л) и св. Т₄ (10,87 пмоль/л). На момент выписки из стационара отмечалась нормализация тиреоидного статуса (ТТГ – 5,24 мкМЕ/мл, св. Т₃ – 5,71 пмоль/л и св. Т₄ – 13,02 пмоль/л). Время ИК составило 27 минут, пережатие аорты 12 минуты, ИВЛ 10 часов. Послеоперационный период пациента протекал стабильно. В профильном отделении 2 суток получала внутривенную дотацию допамина (ИИ=3), а также фуросемид из расчета 1,8 мг/кг/сутки с последующим переходом на пероральный прием триампура в возрастной дозировке. Через 7 суток пациент был выписан домой с положительной динамикой. Была рекомендована консультация детского эндокринолога через месяц после операции с контролем уровня гормонов щитовидной железы.

Клиническое наблюдение 4. Доношенная девочка 3 месяцев жизни с гипотрофией 2 степени, поступившая на плановую коррекцию ДМЖП. Уровень ТТГ при поступлении у нее был 5,9 мкМЕ/мл. Стоит отметить, что несмотря на повышенный показатель ТТГ, уровень св. Т₃ и св. Т₄ до операции были в норме (6,12 пмоль/л и 14,62 пмоль/л). В раннем послеоперационном периоде уровень ТТГ был снижен (0,82 мкМ/мл), при также сниженных значениях св. Т₃ (2,56 пмоль/л) и св. Т₄ (10,21 пмоль/л). На момент выписки из стационара отмечалась нормализация тиреоидного статуса (ТТГ – 2,84 мкМЕ/мл, св. Т₃ – 4,29 пмоль/л и св. Т₄ – 12,77 пмоль/л). Время ИК составило 45 минут, пережатие аорты 22 минуты, ИВЛ 4 суток. Послеоперационный период пациента протекал с пневмотораксом и проявлениями недостаточности кровообращения в раннем послеоперационном периоде. В профильном отделении 3 суток получала внутривенную дотацию адреналина (ИИ=7), а также фуросемид из расчета 3 мг/кг/сутки с последующим переходом на пероральный прием спиронолактона и фуросемида в возрастной дозировке. Через 11 суток пациент был выписан домой с положительной динамикой. Была рекомендована консультация детского эндокринолога через месяц после операции с контролем уровня гормонов щитовидной железы.

Клиническое наблюдение 5. Доношенный мальчик 8,5 месяцев жизни с гипотрофией 2 степени, поступивший на плановую коррекцию ДМЖП. Уровень ТТГ при поступлении у него был 5,45 мкМЕ/мл. Стоит отметить, что несмотря на повышенный показатель ТТГ, уровень св. Т₃ и св. Т₄ до операции были в норме (5,14 пмоль/л и 13,35 пмоль/л). В раннем послеоперационном периоде уровень ТТГ был снижен (0,32 мкМ/мл), при сниженном значении св. Т₃ (3,01 пмоль/л) и нормальном значении св. Т₄ (12,37 пмоль/л). На момент выписки из стационара отмечалась нормализация тиреоидного статуса (ТТГ – 4,44 мкМЕ/мл, св. Т₃ – 5,51 пмоль/л и св. Т₄ – 14,92 пмоль/л). Время ИК составило 42 минуты, пережатие аорты 21 минуты, ИВЛ 1 сутки и 6 часов. Послеоперационный период пациента протекал стабильно, с проявлениями недостаточности кровообращения в раннем послеоперационном периоде. В профильном отделении 3 суток получал внутривенную дотацию допамина (ИИ=4), а также фуросемид из расчета 1,6 мг/кг/сутки с последующим переходом на пероральный прием спиронолактона и фуросемида в возрастной дозировке. Через 8 суток пациент был выписан домой с положительной динамикой, рекомендован контроль уровня ТТГ, св. Т₃ и св. Т₄ через месяц с последующей консультацией детского эндокринолога.

Клиническое наблюдение 6. У одного пациента из группы «синих» пороков (4,2%) исходный уровень ТТГ был повышен до 5,91 мкМЕ/мл. Стоит отметить, что несмотря на повышенный показатель ТТГ, уровень св. Т₃ и св. Т₄ до операции были в норме (4,71 пмоль/л и 14,42 пмоль/л). В раннем послеоперационном периоде уровень ТТГ был снижен (0,47 мкМ/мл), при нормальных значениях св. Т₃ (3,58 пмоль/л) и св. Т₄ (16,67 пмоль/л). На момент выписки из стационара отмечалась нормализация тиреоидного статуса (ТТГ – 4,87 мкМЕ/мл, св. Т₃ – 5,54 пмоль/л и св. Т₄ – 16,45 пмоль/л). Это был доношенный младенец 11-ти месяцев жизни с гипотрофией первой степени, поступивший на плановую радикальную коррекцию ТФ (ранее был наложен подключично – легочный анастомоз). Время ИК составило 62 минуты, пережатие аорты 45 минут, ИВЛ 2 суток. Послеоперационный период пациента протекал стабильно – ребенок был переведен в отделение из ОРИТ через 2 суток после операции, в отделении

четверо суток получал внутривенную дотацию адреналина и нанипруса (ИИ=5,7), а также фуросемид из расчета 2 мг/кг/сутки с последующим переходом на пероральный прием фуросемида и спиронолактона в возрастной дозировке. Через 8 суток пациент был выписан домой с положительной динамикой, рекомендован контроль уровня ТТГ, св. Т₃ и св. Т₄ через месяц с последующей консультацией детского эндокринолога.

Клиническое наблюдение группы пациентов. Снижение уровня тиреотропного гормона при поступлении было выявлено у 21% пациентов группы «синих» врожденных пороков сердца (5 детей). Все дети были доношенными, при этом у двух пациентов диагностирована гипотрофия I степени. Возраст пациентов составил 4,5 месяца, 5 месяцев, 9 месяцев и один год (2 ребенка). У ребенка в возрасте 4,5 месяца уровень ТТГ при поступлении составил 0,62 мкМЕ/мл, при нормальных значениях св. Т₃ (5,22 пмоль/л) и св. Т₄ (15,73 пмоль/л). У пациента в возрасте 5 месяцев уровень ТТГ составил 0,64 мкМЕ/мл, концентрации св. Т₃ и св. Т₄ также находились в пределах референсных значений (5,87 и 14,16 пмоль/л соответственно). У ребенка 9 месяцев уровень ТТГ был снижен до 0,36 мкМЕ/мл, тогда как показатели св. Т₃ (4,65 пмоль/л) и св. Т₄ (14,9 пмоль/л) соответствовали норме. Среди двух детей в возрасте одного года у первого пациента уровень ТТГ при поступлении составил 0,34 мкМЕ/мл, отмечалось снижение концентрации св. Т₃ до 4,0 пмоль/л при нормальном уровне св. Т₄ (11,56 пмоль/л). У второго ребенка уровень ТТГ составил 0,47 мкМЕ/мл, концентрация св. Т₃ находилась в пределах референсных значений (4,06 пмоль/л), при этом выявлено незначительное снижение уровня св. Т₄ до 11,6 пмоль/л. Несмотря на выявленные лабораторные изменения, клинические проявления нарушения функции щитовидной железы у всех пациентов отсутствовали. К моменту выписки из стационара показатели тиреоидного профиля у всех пяти детей самостоятельно нормализовались без проведения заместительной гормональной терапии. Четверо из них поступили на плановую радикальную коррекцию ТФ (ранее троим был наложен подключично – легочный анастомоз, один ребенок после реконструкции путей оттока из

правого желудочка). Пациент 4,5 месяцев жизни поступил первично на выполнение плановой операции реконструкции путей оттока из правого желудочка. Время ИК у этих пациентов составило 40 - 95 минут, пережатие аорты 16 - 61 минут. ИВЛ у двоих было непродолжительным – 8 и 12 часов (переведены из ОРИТ через 1 и 3 суток), а у троих составило 4, 7 и 8 суток (перевод из ОРИТ осуществлен через 4,7 и 8 суток). После перевода из ОРИТ в отделение все пациенты получали внутривенную дотацию адреналина, один человек помимо адреналина получал инфузию допамина. Все пятеро также получали фуросемид внутривенно с последующим переходом на пероральный прием фуросемида и спиронолактона в возрастной дозировке, одному человеку помимо фуросемида и спиронолактона был назначен диакарб и аспаркам в возрастной дозировке. У двоих пациентов, у которых ИВЛ составила 7 и 8 суток, послеоперационный период протекал с явлениями трахеобронхита, выписаны они были на 14 и 16 сутки соответственно. Двое человек провели в стационаре 10 койко-дней, а длительность госпитализации еще одного ребенка составила 11 дней. Всем детям была рекомендована консультация детского эндокринолога через месяц после операции с контролем уровня гормонов щитовидной железы.

Снижение уровня тиреотропного гормона через сутки после оперативного вмешательства отмечалось у 63,3% пациентов (19 детей) и составило 0,44 мкМЕ/мл [0,23; 0,90] в группе септальных дефектов, и у 62,5% человек (15 детей) в группе конотрункуса - медиана 0,47 мкМЕ/мл [0,14; 1,46]. Не было выявлено статистически значимых различий в снижении ТТГ через сутки после операции между группами ($p=0,260$).

На 7–10-е сутки после хирургического вмешательства концентрация тиреотропного гормона (ТТГ) соответствовала референсным значениям у 27 (90%) пациентов группы септальных врожденных пороков сердца. медиана – 2,59 мкМЕ/мл [1,78; 3,98], у пациентов с пороками конотрункуса – у 70,8% человек (17 детей), медиана – 3,53 мкМЕ/мл [2,15; 5,10]. Также не было выявлено статистически значимых различий в восстановлении уровня ТТГ через 10 дней после операции в обеих группах ($p=0,258$).



Рисунок 3. Изменения показателя ТТГ у пациентов с септальными пороками на разных этапах госпитализации (N=54).



Рисунок 4. Изменения показателя ТТГ у пациентов пороками конотрункуса на разных этапах госпитализации (N=54).

Оценка уровня свободного Т₄

Уровень св. Т₄ до операции в группе септальных пороков был в пределах нормы у 90% пациентов (27 человек) и составлял 13,07 пмоль/л [12,30; 14,00] (рис.5,6). У 3 (10%) пациентов группы септальных врожденных пороков сердца до хирургического вмешательства было зарегистрировано незначительное снижение концентрации свободного тироксина (св. Т₄), составившее 10,48; 10,50 и 10,40 пмоль/л. При этом концентрация тиреотропного гормона (ТТГ) у всех пациентов соответствовала референсным значениям, а клинические признаки гипотиреоза отсутствовали. С учетом результатов клинико-лабораторного обследования показаний к назначению заместительной терапии левотироксином натрия выявлено не было, в связи с чем все пациенты были допущены к хирургическому лечению без предварительной гормональной коррекции.

Исходный уровень св. T_4 в группе пороков конотрункуса был в пределах нормальных значений у 95,8% человек (23 пациента) и составлял 14,16 пмоль/л [13,30; 14,84]. В группе пороков конотрункуса выявлено незначительное снижение исходного уровня свободного тироксина (св. T_4) выявлено у одного пациента (4,2%) до 11,6 пмоль/л, уровень ТТГ был в норме, клинических проявлений гипотиреоза не выявлено, пациент был допущен до операции без коррекции препаратами левотироксина натрия. Были выявлены статистически значимые различия уровня св. T_4 до операции между пациентами с «бледными» и «синими» пороками сердца, он был выше в группе «синих» пороков по сравнению с пациентами из группы «бледных» пороков (в рамках референсных значений) ($p=0,015$).

Через 24 часа после оперативного вмешательства снижение св. T_4 по сравнению с исходными значениями было выявлено у 66,7% пациентов (20 человек), медиана составила пмоль/л 10,65 [10,19; 12,34] в группе септальных дефектов. У 50% детей (12 человек) в группе конотрункуса, медиана 11,25 пмоль/л [9,88; 12,65]. Не было выявлено статистически значимых различий между уровнем св. T_4 через сутки после операции в обеих группах ($p=0,931$).

Через 7 – 10 дней после операции у большего количества пациентов была выявлена нормализация значений уровня св. T_4 . В группе септальных пороков нормальные значения отмечались у 73,3% детей (22 человека), медиана – 13,29 пмоль/л [11,83; 14,33], а у пациентов с пороками конотрункуса – у 95,8% человек (23 ребенка), медиана составила – 15,55 [14,77; 17,27] пмоль/л. Были получены статистически значимые различия показателя св. T_4 между группами, уровень св. T_4 к окончанию госпитализации был выше в группе пациентов с пороками конотрункуса ($p<0,001$).



Рисунок 5. Изменения показателя св. Т₄ у пациентов с септальными пороками на разных этапах госпитализации (N=54).



Рисунок 6. Изменения показателя св. Т₄ у пациентов с пороками конотрункуса на разных этапах госпитализации (N=54).

Для оценки взаимосвязи между продолжительностью искусственного кровообращения, временем пережатия аорты, особенностями течения послеоперационного периода и показателями тиреоидного профиля на различных стадиях госпитализации был проведен корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой Спирмена.

Поскольку у подавляющего большинства пациентов на момент оперативного регулирования уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св. Т₄) и свободного трийодтиронина (св. Т₃) находятся в пределах референсных показателей, проведение анализа исходных показателей было признано нецелесообразным. Пациенты с отклонениями исходных показателей тиреоидных гормонов были проанализированы отдельно.

Через сутки после операции корреляционный анализ выявил следующие взаимосвязи (табл. 3.4):

Таблица 3.4. Корреляционный анализ через сутки после операции

Показатель	Тиреоидный профиль	Взаимосвязь	p, r
Длительность ИК	Св. Т ₃	Умеренная обратная	p<0,001, r=-0,459
	ТТГ	Слабая обратная	p=0,074, r=-0,245
	Св. Т ₄	Слабая обратная	p=0,179, r=-0,186
Время пережатия аорты во время операции	Св. Т ₃	Умеренная обратная	p<0,001, r=-0,491
	ТТГ	Слабая обратная	p=0,034, r=-0,289
	Св. Т ₄	Слабая обратная	p=0,117, r=-0,216
Длительность ИВЛ	Св. Т ₃	Умеренная обратная	p=0,007, r=-0,366
	ТТГ	Слабая обратная	p=0,049, r=-0,270
	Св. Т ₄	Слабая обратная	p=0,133, r=-0,207
Длительность нахождения пациента в ОРИТ	Св. Т ₃	Слабая обратная	p=0,092, r=-0,232
	ТТГ	Слабая обратная	p=0,118, r=-0,215
	Св. Т ₄	Слабая обратная	p=0,325, r=-0,137
Темп диуреза после операции	Св. Т ₃	Слабая обратная	p=0,445, r=-0,106
	ТТГ	Отсутствует	p=0,478, r=0,099
	Св. Т ₄	Отсутствует	p=0,822, r=-0,031
Объем инфузионной терапии (сред.)	Св. Т ₃	Отсутствует	p=0,901, r=0,017
	ТТГ	Слабая обратная	p=0,079, r=-0,241
	Св. Т ₄	Отсутствует	p=0,742, r=-0,046
Инотропный индекс	Св. Т ₃	Умеренная обратная	p<0,001, r=-0,488
	ТТГ	Слабая обратная	p=0,187, r=-0,182
	Св. Т ₄	Слабая обратная	p=0,033, r=-0,291

Длительность пребывания пациента в стационаре после операции (койко – дни)	Св. Т ₃	Умеренная обратная	p=0,016, r=-0,325
	ТТГ	Слабая обратная	p=0,119, r=-0,215
	Св. Т ₄	Слабая обратная	p=0,207, r=-0,175
Диуретическая терапия фуросемидом	Св. Т ₃	Отсутствует	p=0,762, r=0,042
	ТТГ	Слабая прямая	p=0,279, r=0,150
	Св. Т ₄	Отсутствует	p=0,617, r=0,070

Несмотря на значительный объем и травматичность выполненных кардиохирургических вмешательств, сопровождавшихся длительным искусственным кровообращением, продолжительным временем пережатия аорты и необходимостью проведения искусственной вентиляции легких, к 7–10-м суткам послеоперационного периода у большинства пациентов обеих групп показатели тиреоидного статуса имели тенденцию к нормализации. К моменту выписки из стационара концентрация свободного трийодтиронина (св. Т₃) соответствовала референсным значениям у 23 (76,7%) пациентов с септальными врожденными пороками сердца и у 23 (95,8%) детей с конотрункальными пороками сердца. Нормальные значения тиреотропного гормона (ТТГ) были зарегистрированы у 90,0% пациентов (27 детей) с септальными пороками и у 70,8% пациентов (17 детей) с конотрункальными пороками. Концентрация свободного тироксина (св. Т₄) соответствовала референсным значениям у 73,3% детей (22 пациента) группы септальных пороков и у 95,8% пациентов (23 ребенка) группы конотрункальных пороков.

Учитывая, что к моменту выписки из стационара у большинства обследованных пациентов показатели тиреоидного статуса нормализовались, проведение корреляционного анализа между параметрами оперативного вмешательства и уровнями гормонов щитовидной железы на данном этапе

исследования представлялось нецелесообразным вследствие отсутствия достаточной вариабельности изучаемых показателей. Вместе с тем пациентам, у которых к моменту выписки сохранялись отклонения показателей тиреоидного профиля, было рекомендовано дальнейшее динамическое наблюдение у детского эндокринолога с проведением контрольного исследования функции щитовидной железы в амбулаторных условиях.

Для оценки влияния интраоперационных факторов на выраженность послеоперационных изменений тиреоидного профиля был проведен статистический анализ с использованием U-критерия Манна–Уитни, критерия Краскела–Уоллиса и t-критерия Стьюдента (рисунок 7). Установлено, что у детей со сниженной концентрацией свободного трийодтиронина (св. T_3) через 24 часа после операции продолжительность искусственного кровообращения была статистически значимо больше, чем у пациентов с нормальными значениями данного показателя ($p = 0,022$). В то же время статистически значимых различий по длительности искусственного кровообращения между группами пациентов с нормальными и сниженными значениями тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (св. T_4) через сутки после операции выявлено не было ($p = 0,437$ и $p = 0,521$ соответственно) (табл. 3.5).

Таблица 3.5. Анализ уровня гормонов щитовидной железы через сутки после операции в зависимости от длительности ИК во время операции.

Показатели	Категории	ИК (мин.)		
		$M \pm SD / Me$	95% ДИ / $Q_1 - Q_3$	N
Св. T_3 через сутки после операции	ниже нормы	$59,3 \pm 23,2$	52,0 – 66,7	41
	норма	$43,0 \pm 15,3$	33,7 – 52,3	13
ТТГ через сутки после операции	ниже нормы	59,5	42,5 – 70,0	34
	норма	49,0	33,0 – 64,0	19
	выше нормы	58,0	58,0 – 58,0	1

Св. Т ₄ через сутки после операции	ниже нормы	53,8 ± 22,1	45,8 – 61,7	32
	норма	57,8 ± 23,5	47,4 – 68,3	22

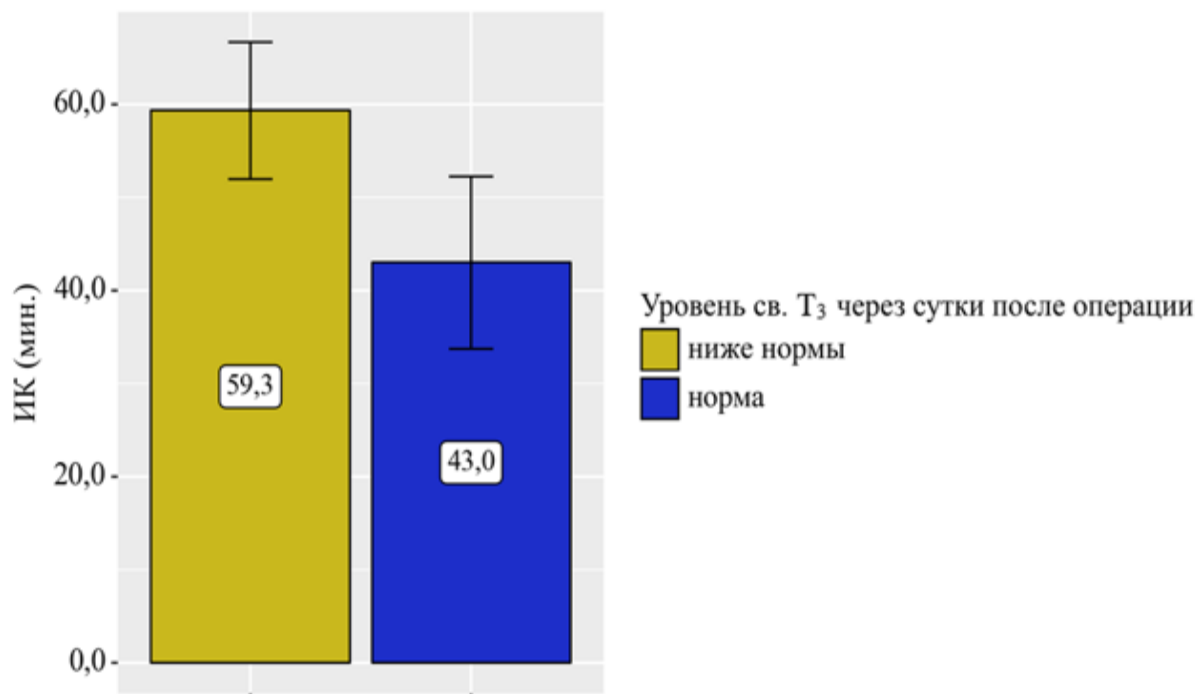


Рисунок 7. Анализ уровня св. Т₃ через сутки после операции в зависимости от длительности ИК во время операции.

Статистический анализ показал, что у детей, у которых через 24 часа после оперативного вмешательства концентрация свободного трийодтиронина (св. Т₃) была ниже референсных значений, длительность пережатия аорты была статистически значимо больше по сравнению с пациентами, имевшими нормальный уровень св. Т₃ ($p = 0,019$) (рисунок 8).

В то же время при сравнении групп пациентов с нормальными и сниженными значениями тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (св. Т₄) через сутки после операции статистически значимых различий по продолжительности пережатия аорты выявлено не было ($p = 0,276$ и $p = 0,979$ соответственно) (таблица 3.6).

Таблица 3.6. Анализ показателей тиреоидного профиля через 24 часа после операции в зависимости от длительности пережатия аорты.

Показатели	Категории	Пережатие (мин.)		
		$M \pm SD / Me$	95% ДИ / $Q_1 - Q_3$	N
Св. Т ₃ через сутки после операции (абс.)	ниже нормы	32,1 ± 16,0	27,1 – 37,2	41
	норма	20,5 ± 11,2	13,8 – 27,3	13
ТТГ через сутки после операции (абс.)	ниже нормы	29,0	22,2 – 42,2	34
	норма	22,0	14,0 – 30,0	19
	выше нормы	24,0	24,0 – 24,0	1
Св. Т ₄ через сутки после операции (абс.)	ниже нормы	27,5	22,0 – 33,8	32
	норма	24,5	20,0 – 43,8	22

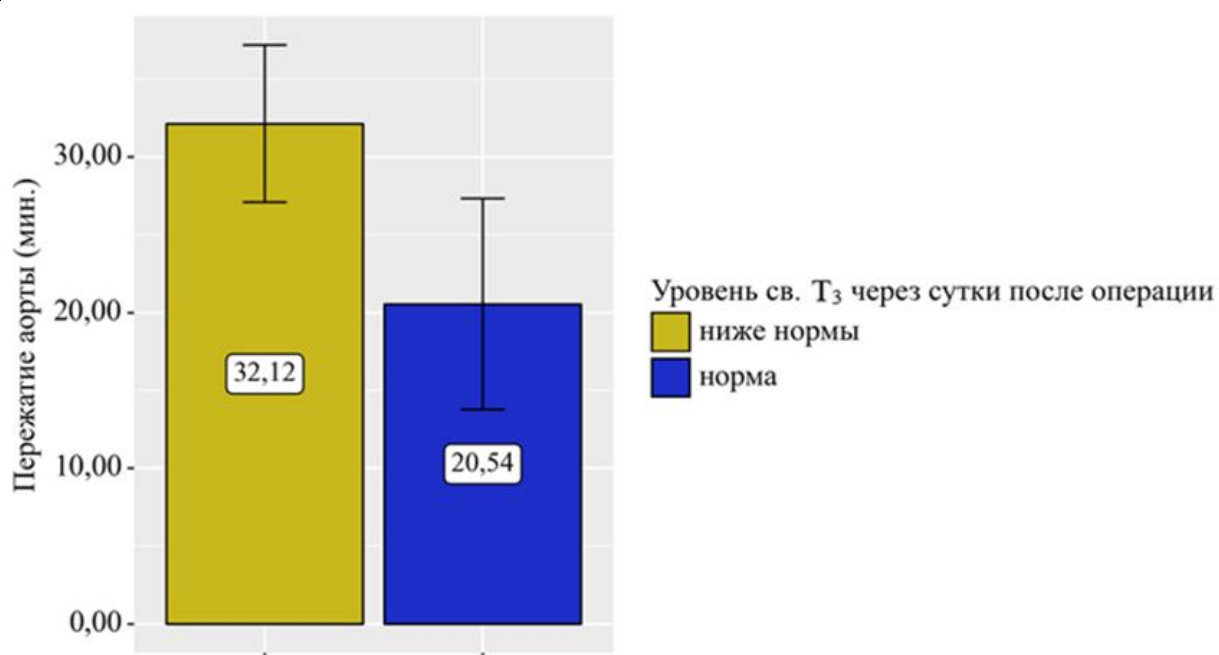


Рисунок 8. Анализ концентрации свободного трийодтиронина (св. Т₃) через 24 часа после операции в зависимости от длительности пережатия аорты.

Сравнительный анализ продолжительности искусственной вентиляции легких в группах пациентов с различными уровнями свободного трийодтиронина (св. T_3), тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (св. T_4), определенными через 24 часа после оперативного вмешательства, не выявил статистически значимых различий ($p = 0,086$; $p = 0,443$ и $p = 0,596$ соответственно) (таблица 3.7).

Таблица 3.7. Анализ длительности ИВЛ в зависимости от уровня гормонов щитовидной железы через сутки после операции.

Показатели	Категории	ИВЛ (часы)		
		Me	$Q_1 - Q_3$	n
Св. T_3 через сутки после операции (абс.)	ниже нормы	24,0	15,0 – 96,0	41
	норма	17,0	10,0 – 48,0	13
ТТГ через сутки после операции (абс.)	ниже нормы	24,0	15,5 – 96,0	34
	норма	24,0	14,0 – 36,0	19
	выше нормы	54,0	54,0 – 54,0	1
Св. T_4 через сутки после операции (абс.)	ниже нормы	24,0	15,0 – 74,2	32
	норма	23,5	12,0 – 67,5	22

Сравнительный анализ продолжительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в группах пациентов с различными уровнями свободного трийодтиронина (св. T_3), тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (св. T_4), определенными через 24 часа после оперативного вмешательства, не выявил статистически значимых различий ($p = 0,284$; $p = 0,621$ и $p = 0,581$ соответственно) (таблица 3.8).

Таблица 3.8. Анализ продолжительности пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в зависимости от показателей тиреоидного профиля через 24 часа после операции.

Показатели	Категории	ОРИТ (сут.)		
		Me	$Q_1 - Q_3$	N
Св. Т ₃ через сутки после операции (абс.)	ниже нормы	2,0	1,0 – 4,0	41
	норма	1,0	1,0 – 2,0	13
ТТГ через сутки после операции (абс.)	ниже нормы	1,5	1,0 – 4,0	34
	норма	1,0	1,0 – 2,5	19
	выше нормы	3,0	3,0 – 3,0	1
Св. Т ₄ через сутки после операции (абс.)	ниже нормы	1,0	1,0 – 4,0	32
	норма	2,0	1,0 – 3,8	22

При сравнительном анализе групп пациентов с различными значениями свободного трийодтиронина (св. Т₃), тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (св. Т₄) через 24 часа после оперативного вмешательства статистически значимых различий по темпу диуреза в послеоперационном периоде выявлено не было ($p = 0,337$; $p = 0,851$ и $p = 0,927$ соответственно) (таблица 3.9).

Таблица 3.9. Анализ темпа диуреза после операции в зависимости от уровня гормонов щитовидной железы через сутки после операции.

Показатели	Категории	Темп диуреза после операции		
		$M \pm SD / Me$	95% ДИ / $Q_1 - Q_3$	n
Св. Т ₃ через сутки после операции (абс.)	ниже нормы	$2,9 \pm 0,4$	2,7 – 3,0	41
	норма	$2,7 \pm 0,5$	2,5 – 3,0	13
ТТГ через сутки после операции (абс.)	ниже нормы	2,9	2,4 – 3,2	34
	норма	3,0	2,5 – 3,1	19
	выше нормы	2,7	2,7 – 2,7	1
Св. Т ₄ через сутки после операции (абс.)	ниже нормы	$2,9 \pm 0,4$	2,7 – 3,0	32
	норма	$2,8 \pm 0,5$	2,6 – 3,1	22

Как и объем инфузионной терапии ($p=0,531$, $p=0,455$, $p=0,895$, соответственно) (табл. 3.10).

Таблица 3.10. Анализ объема инфузионной терапии в зависимости от уровня гормонов щитовидной железы через сутки после операции.

Показатели	Категории	Объем инфузионной терапии		
		Me	$Q_1 - Q_3$	n
Св. T_3 через сутки после операции (абс.)	ниже нормы	313,0	249,0 – 396,6	41
	норма	311,0	263,0 – 327,0	13
ТТГ через сутки после операции (абс.)	ниже нормы	313,0	275,5 – 358,0	34
	норма	313,0	233,5 – 370,0	19
	выше нормы	263,0	263,0 – 263,0	1
Св. T_4 через сутки после операции (абс.)	ниже нормы	303,6	240,8 – 389,4	32
	норма	312,0	263,0 – 353,1	22

Установлено, что снижение концентрации свободного трийодтиронина (св. T_3) через 24 часа после оперативного вмешательства ассоциировалось со статистически значимо более высоким инотропным индексом по сравнению с пациентами, имевшими нормальные значения данного показателя ($p = 0,005$) (рисунок 9). В то же время различий по величине инотропного индекса между группами пациентов с нормальными и сниженными уровнями тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (св. T_4) через 24 часа после операции выявлено не было. ($p = 0,897$ и $p = 0,500$ соответственно) (таблица 3.11).

Таблица 3.11. Анализ инотропного индекса в зависимости от уровня гормонов щитовидной железы через сутки после операции.

Показатели	Категории	Инотропный индекс		
		$M \pm SD / Me$	95% ДИ / $Q_1 - Q_3$	n
Св. Т ₃ через сутки после операции (абс.)	ниже нормы	$6,3 \pm 1,7$	5,7 – 6,8	41
	норма	$4,8 \pm 1,2$	4,1 – 5,5	13
ТТГ через сутки после операции (абс.)	ниже нормы	6,0	4,6 – 7,0	34
	норма	5,7	5,0 – 6,4	19
	выше нормы	6,0	6,0 – 6,0	1
Св. Т ₄ через сутки после операции (абс.)	ниже нормы	$6,1 \pm 1,8$	5,4 – 6,7	32
	норма	$5,7 \pm 1,6$	5,0 – 6,4	22

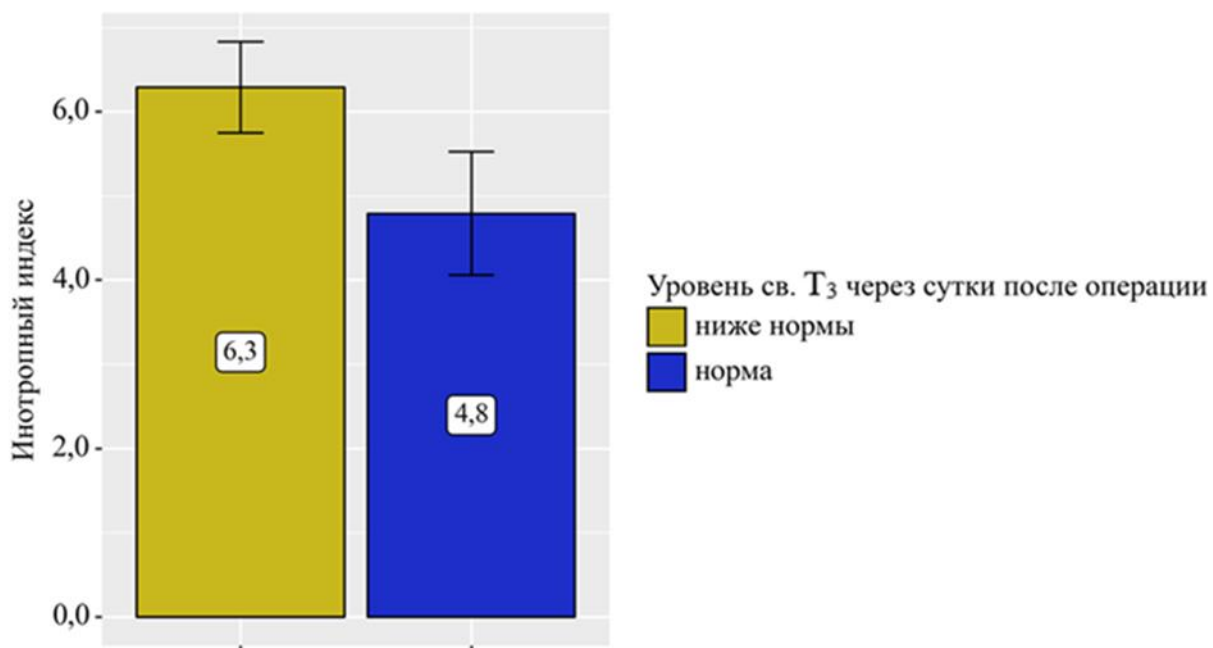


Рисунок 9. Анализ инотропного индекса в зависимости от разного уровня св. Т₃ через сутки после операции.

При сравнительном анализе групп пациентов, стратифицированных в зависимости от уровня свободного трийодтиронина (св. Т₃), тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (св. Т₄) через 24 часа после оперативного вмешательства, статистически значимых различий по продолжительности послеоперационного пребывания в стационаре не выявлено ($p = 0,163$; $p = 0,372$ и $p = 0,568$, соответственно) (табл. 3.12).

Таблица 3.12. Продолжительность послеоперационного пребывания в стационаре в зависимости от уровня гормонов щитовидной железы через 24 часа после оперативного вмешательства.

Показатели	Категории	Койко - дни после операции		
		Me	Q ₁ – Q ₃	n
Св. Т ₃ через сутки после операции (абс.)	ниже нормы	10,0	7,0 – 14,0	41
	норма	9,0	7,0 – 10,0	13
ТТГ через сутки после операции (абс.)	ниже нормы	10,5	7,0 – 14,0	34
	норма	9,0	7,0 – 11,0	19
	выше нормы	9,0	9,0 – 9,0	1
Св. Т ₄ через сутки после операции (абс.)	ниже нормы	10,0	7,0 – 14,0	32
	норма	10,0	7,2 – 12,0	22

При сравнительном анализе групп пациентов, стратифицированных в зависимости от уровня свободного трийодтиронина (св. Т₃), тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (св. Т₄) через 24 часа после оперативного вмешательства статистически значимых различий по характеру температурной реакции в послеоперационном периоде не выявлено ($p = 0,437$; $p = 0,220$ и $p = 0,907$, соответственно) (табл. 3.13).

Таблица 3.13. Анализ характера температурной кривой в послеоперационном периоде в зависимости от показателей тиреоидного профиля через 24 часа после операции.

Показатели	Категории	Температурная кривая		
		Me	Q ₁ – Q ₃	n
Св. Т ₃ через сутки после операции (абс.)	ниже нормы	3,0	1,0 – 5,0	41
	норма	3,0	1,0 – 3,0	13
ТТГ через сутки после операции (абс.)	ниже нормы	3,0	1,2 – 5,0	34
	норма	2,0	1,0 – 3,0	19
	выше нормы	3,0	3,0 – 3,0	1
Св. Т ₄ через сутки после операции (абс.)	ниже нормы	3,0	1,0 – 4,2	32
	норма	3,0	1,0 – 3,0	22

Как и диуретическая терапия фуросемидом ($p = 0,612$, $p = 0,311$, $p = 0,411$, соответственно) (табл. 3.14).

Таблица 3.14. Анализ диуретической терапии фуросемидом после операции в зависимости от уровня гормонов щитовидной железы через сутки после операции.

Показатели	Категории	Диуретическая терапия фуросемидом		
		Me	Q ₁ – Q ₃	n
Св. Т ₃ через сутки после операции (абс.)	ниже нормы	1,7	1,3 – 1,9	41
	норма	1,8	1,4 – 2,0	13
ТТГ через сутки после операции (абс.)	ниже нормы	1,5	1,3 – 1,9	34
	норма	1,8	1,7 – 2,0	19
	выше нормы	1,5	1,5 – 1,5	1
Св. Т ₄ через сутки после операции (абс.)	ниже нормы	1,7	1,4 – 1,8	32
	норма	1,8	1,2 – 2,2	22

ГЛАВА 4. ВТОРОЙ ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Результаты второго этапа исследования

Для корректной оценки влияния терапии левотироксином натрия на исследуемые показатели был проведен сравнительный анализ исходных клинико-лабораторных и инструментальных данных пациентов обеих групп до начала лечения (табл. 4.1).

Таблица 4.1. Сравнение показателей на обоих этапах исследования.

Показатель	Септальные дефекты 1 этап (n=30)	Септальные дефекты 2 этап (n=25)	P	Пороки конотрункуса 1 этап (n=24)	Пороки конотрункуса 2 этап (n=25)	P
Возраст, мес. Me [Q1; Q3]	6,8 [5,0; 8,9]	7,5 [5,8; 9,2]	0,546	9,0 [5,5; 11,5]	6,0 [5,5; 8,0]	0,051
Вес, кг M±SD (95%ДИ)	6,9 ± 1,8 (6,3 – 7,6)	7,4±1,4 (6,9 – 8,0)	0,242	7,6 ± 1,4 (7,0 – 8,2)	6,9±1,4 (6,4 – 7,5)	0,091
Пол, м/ж (%)	43/57	44/56	0,960	67/33	60/40	0,769
Степень гипотрофии, (1, 2, 3)	67%	60%	0,609	58%	48%	0,064
Насыщение крови кислородом до операции	97 [96; 98]	98 [97; 99]	0,051	80,5 [68,8; 84]	78 [66; 81]	0,27
ИК, мин. M±SD (95%ДИ)	42±16 (36 – 48)	43,5±16,7 (36,63 - 50,41)	0,808	71±18 (64 – 80)	78,0±21,8 (69,06 – 87,02)	0,275
Пережатие Ao, мин. Me [Q1; Q3]	22 [11; 27]	18,0 [15,0; 23,0]	0,576	38 [30; 48]	45,0 [31,0; 53,0]	0,429
Длительность ИВЛ, часы Me [Q1; Q3]	21 [13; 46]	16,0 [12,0; 17,0]	0,059	36 [19; 102]	34,0 [10,0; 72,0]	0,297
Пребывание в ОРИТ, сут. Me [Q1; Q3]	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,556	2,5 [1,0; 5,2]	3,0 [2,0; 4,0]	0,815

Показатель	Септальные дефекты 1 этап (n=30)	Септальные дефекты 2 этап (n=25)	Р	Пороки конотрункуса 1 этап (n=24)	Пороки конотрункуса 2 этап (n=25)	Р
Уровень NT-proBNP, пг/мл M±SD (95%ДИ) Через сутки после операции	1706,66 ± 278,20 (1361,23 – 2052,09)	1692,70 ± 241,96 (1392,27 – 1993,13)	0,935	1442,48 ± 491,05 (832,76 – 2052,20)	1046,86 ± 345,92 (617,34 – 1476,38)	0,179
До операции св. Т ₃ , пмоль/л	6,00 [5,34; 6,26]	5,7 [5,4; 5,9]	0,056	4,87 [4,59; 5,43]	5,06 [4,36; 5,43]	0,571
Через сутки после операции св. Т ₃ , пмоль/л	2,81 [2,51; 3,63]	2,40 [2,22; 3,19]	0,053	2,62 [2,22; 3,07]	2,24 [1,84; 2,81]	0,052
До операции ТТГ, мкМЕ/мл	2,23 [1,68; 4,33]	2,47 [1,70; 3,05]	0,710	1,33 [0,98; 2,01]	1,03 [0,66; 1,61]	0,270
Через сутки после операции ТТГ, мкМЕ/мл	0,44 [0,23; 0,90]	0,78 [0,39; 1,24]	0,279	0,47 [0,14; 1,46]	0,28 [0,18; 0,78]	0,542

Показатель	Септальные дефекты 1 этап (n=30)	Септальные дефекты 2 этап (n=25)	Р	Пороки конотрункуса 1 этап (n=24)	Пороки конотрункуса 2 этап (n=25)	Р
До операции св. Т ₄ , пмоль/л	13,07 [12,30; 14,00]	12,50 [11,9; 13,1]	0,051	14,16 [13,30; 14,84]	13,03 [12,8; 14,2]	0,051
Через сутки после операции св. Т ₄ , пмоль/л	10,65 [10,19; 12,34]	10,26 [9,50; 11,73]	0,114	11,25 [9,88; 12,65]	10,98 [9,90; 11,69]	0,667

Статистически значимых различий между показателями пациентов первого и второго этапов исследования до начала терапии выявлено не было ($p > 0,05$), что свидетельствовало о сопоставимости исследуемых групп. Это позволило перейти к оценке эффективности короткого курса терапии левотироксином натрия (таблица 4.2).

Таблица 4.2. Оценка эффективности короткого курса терапии левотироксином натрия.

Показатель	Септальные дефекты 1 этап (n=30)	Септальные дефекты 2 этап (n=25)	Р	Пороки конотрунка 1 этап (n=24)	Пороки конотрунка 2 этап (n=25)	Р
Инотропный индекс М±SD (95%ДИ)	5,1±1,4 (4,6 – 5,7)	4,8±1,3 (4,2 – 5,3)	0,334	6,9±1,6 (6,3 – 7,6)	5,0±1,8 (4,3 – 5,8)	<0,001
Объем инфузионной терапии, мл М±SD (95%ДИ)	287,3±61,3 (264,4 – 310,2)	311,9±74,3 (281,2 – 342,6)	0,185	372,3±123,6 (320,1 – 424,5)	321,3±97,0 (281,3 – 361,4)	0,114
Насыщение крови кислородом после операции	99 [99; 99]	99 [99; 100]	0,442	96 [92; 98]	96 [95; 98]	0,747
Темп диуреза после операции, (мл/кг/час) М±SD (95%ДИ)	2,8±0,5 (2,6 – 3,0)	2,8 ± 0,4 (2,6 – 3,0)	0,832	2,9±0,4 (2,7 – 3,1)	3,0 ± 0,5 (2,8 – 3,2)	0,396
Диуретическая терапия фуросемидом, (мг/кг/сут) Ме [Q1; Q3]	1,7 [1,2; 1,8]	1,4 [1,1 – 1,7]	0,142	1,8 [1,4; 2,0]	2,5 [1,7 – 3,6]	0,011
Температурная кривая (температура выше 37,5*С, дней) Ме [Q1; Q3]	3,0 [1,0; 3,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,001	2,5 [1,0; 4,2]	1,0 [1,0; 2,0]	0,110

Показатель	Септальные дефекты 1 этап (n=30)	Септальные дефекты 2 этап (n=25)	P	Пороки конотрункуса 1 этап (n=24)	Пороки конотрункуса 2 этап (n=25)	P
Койко – дни после операции Me [Q1; Q3]	8,0 [7,0; 11,0]	10,0 [8,0; 11,0]	0,431	11,5 [9,0; 14,0]	13,0 [9,0; 18,0]	0,325
Уровень NT- proBNP, пг/мл M±SD (95%ДИ) К окончанию госпитализации	1235,76 ± 289,05 (876,85 – 1594,67)	353,48 ± 197,86 (107,81 – 599,15)	0,006	1061,68 ± 514,58 (422,75 – 1700,61)	213,12 ± 57,93 (141,19 – 285,05)	0,022
НК, ФК по Ross перед выпиской, 0 - I, I - II A, II – II B, III -	5 (17%) 6 (20%) 19 (63%) -	11 (44%) 5 (20%) 9 (36%) -	0,027 1,00 0,044 -	- - 23 (96%) 1 (4%)	- 1 (4%) 22 (88%) 2 (8%)	- 0,323 0,317 0,576
Препараты на момент выписки	1 препарат – 9 (30%) 2 препарата – 15 (50%) 3 и более препаратов – 0 Без препаратов – 6 (20%)	1 препарат – 6 (24%) 2 препарата – 4 (16%) 3 и более препаратов – 3 (12%) Без препаратов – 12 (48%)	0,619 0,009 0,052 0,028	1 препарат - 1 (4%) 2 препарата – 18 (75%) 3 и более препаратов – 5 (21%) Без препаратов – 0	1 препарат - 0 2 препарата – 20 (80%) 3 и более препаратов – 4 (16%) Без препаратов – 1 (4%)	0,303 0,675 0,663 0,323

Показатель	Септальные дефекты 1 этап (n=30)	Септальные дефекты 2 этап (n=25)	Р	Пороки конотрункуса 1 этап (n=24)	Пороки конотрункуса 2 этап (n=25)	Р
К окончанию госпитализации св. Т ₃ , пмоль/л	4,21 [3,54; 5,05]	3,74 [3,35; 4,21]	0,039	5,42 [4,78; 6,01]	4,36 [3,18; 5,20]	0,011
К окончанию госпитализации ТТГ, мкМЕ/мл	2,59 [1,78; 3,98]	1,06 [0,63; 2,09]	<0,001	3,53 [2,15; 5,10]	0,64 [0,20; 1,60]	<0,001
К окончанию госпитализации св. Т ₄ , пмоль/л	13,29 [11,83; 14,33]	16,19 [13,60; 18,00]	<0,001	15,55 [14,77; 17,27]	20,25 [13,64; 24,60]	0,284

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

До оперативного вмешательства медиана сатурации крови кислородом у пациентов с септальными врожденными пороками сердца составила 97 [96; 98]%, тогда как в группе пациентов с конотрункальными пороками сердца данный показатель был статистически значимо ниже и составил 80,5 [68,8; 84]% ($p < 0,001$). Выявленные различия отражают наличие хронической артериальной гипоксемии у пациентов с цианотическими врожденными пороками сердца и подтверждают правомерность деления исследуемой когорты на группы с «бледными» и «синими» врожденными пороками сердца.

Несмотря на существенные различия в степени артериальной гипоксемии, исходные показатели тиреоидного профиля у большинства пациентов обеих групп находились в пределах референсных значений. Полученные результаты свидетельствуют о том, что хроническая гипоксемия, как и выраженность недостаточности кровообращения до хирургической коррекции врожденного порока сердца, не оказывает самостоятельного значимого влияния на функциональное состояние щитовидной железы.

Согласно данным литературы, хирургическая коррекция «синих» врожденных пороков сердца, как правило, сопровождается большей продолжительностью искусственного кровообращения, что обусловлено сложностью анатомического строения порока, необходимостью выполнения более объемных реконструктивных вмешательств и, соответственно, большей технической сложностью операции. Полученные в настоящем исследовании результаты согласуются с данными литературы: продолжительность искусственного кровообращения у пациентов с конотрункальными врожденными пороками сердца была статистически значимо больше, чем у детей с септальными дефектами ($p < 0,001$).

Аналогичная закономерность установлена и в отношении времени пережатия аорты, которое также было статистически значимо больше у пациентов с конотрункальными пороками сердца по сравнению с группой септальных дефектов ($p < 0,001$). Кроме того, у пациентов с конотрункальными врожденными пороками сердца выявлена статистически значимо большая продолжительность искусственной вентиляции легких, что отражает более тяжелое течение раннего послеоперационного периода и большую выраженность послеоперационной сердечно-легочной дисфункции. ($p=0,046$). Вероятно, это обусловлено большей тяжестью исходного состояния пациентов, особенностями внутрисердечной гемодинамики и технической сложностью хирургической коррекции цианотических врожденных пороков сердца.

Послеоперационное течение у пациентов с конотрункальными пороками также характеризовалось более длительным пребыванием в отделении реанимации и интенсивной терапии по сравнению с детьми, перенесшими коррекцию септальных пороков ($p=0,007$). Одновременно у этих пациентов были зарегистрированы более высокие значения инотропного индекса и больший объем инфузионной терапии ($p<0,001$ и $p=0,004$ соответственно), что свидетельствует о более выраженной послеоперационной недостаточности кровообращения и необходимости проведения более интенсивной медикаментозной поддержки.

Вместе с тем статистически значимых различий между группами по объему диуретической терапии фуросемидом и темпу диуреза выявлено не было ($p=0,118$ и $p=0,400$ соответственно). После хирургической коррекции врожденного порока сердца в обеих группах отмечалось статистически значимое повышение сатурации кислорода ($p<0,001$), что закономерно отражает восстановление внутрисердечной гемодинамики, устранение артериальной гипоксемии и уменьшение выраженности недостаточности кровообращения после успешного оперативного лечения.

Продолжительность послеоперационной госпитализации была статистически значимо больше у пациентов с конотрункальными врожденными пороками

сердца по сравнению с детьми с септальными пороками ($p=0,012$). Данный факт, вероятно, обусловлен большей тяжестью исходного состояния пациентов, более высокой сложностью хирургического вмешательства и более выраженной недостаточностью кровообращения в послеоперационном периоде. Вместе с тем, статистически значимых различий в концентрациях тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св. T_4) и свободного трийодтиронина (св. T_3) между исследуемыми группами после оперативного лечения выявлено не было ($p=0,931$, $p=0,26$ и $p=0,109$ соответственно).

На протяжении всего периода наблюдения у пациентов с конотрункальными врожденными пороками сердца отмечалась более выраженная недостаточность кровообращения по сравнению с детьми с септальными пороками, что обусловило необходимость назначения более интенсивной медикаментозной терапии к моменту выписки из стационара ($p = 0,008$). Несмотря на тенденцию к восстановлению показателей тиреоидного статуса у большинства пациентов к окончанию госпитализации, клинические проявления недостаточности кровообращения сохранялись, что свидетельствует о том, что нормализация тиреоидного профиля не сопровождается немедленным восстановлением функционального состояния сердечно-сосудистой системы и требует продолжения медикаментозной терапии.

Неосложненное течение послеоперационного периода отмечалось лишь у 23,8% пациентов с септальными пороками сердца (7 детей). Наиболее частым послеоперационным осложнением являлась недостаточность кровообращения, зарегистрированная у 63,0% пациентов с «бледными» пороками сердца и у всех пациентов с «синими» пороками (100%). Другие послеоперационные осложнения встречались значительно реже.

При анализе функционального состояния щитовидной железы установлено, что обследуемые группы были сопоставимы по доле пациентов с нормальными исходными значениями свободного трийодтиронина (св. T_3), что позволило корректно оценить влияние оперативного вмешательства на динамику тиреоидного профиля.

По данным литературы, снижение концентрации свободного трийодтиронина в раннем послеоперационном периоде рассматривается как одно из проявлений синдрома транзиторного гипотиреоза (транзиторного снижения функции щитовидной железы), развивающегося в ответ на тяжелое хирургическое вмешательство и обусловленного комплексным воздействием таких факторов, как гипотермия, искусственное кровообращение, длительное пережатие аорты и продолжительная искусственная вентиляция легких [17, 40, 57, 72, 74, 78].

С учетом этого для последующего анализа были сформированы сопоставимые группы пациентов с «бледными» и «синими» врожденными пороками сердца, имевших исходно нормальные показатели тиреоидного профиля. Нормальные значения свободного трийодтиронина при поступлении зарегистрированы у 96,7% пациентов группы септальных пороков и у 95,8% пациентов группы конотрункальных пороков, тиреотропного гормона — у 83,3 и 75,0% соответственно, свободного тироксина — у 90,0 и 95,8% пациентов соответственно.

Проведенный анализ показал, что уже через 24 часа после оперативного вмешательства снижение концентрации свободного трийодтиронина отмечалось у 73,3% пациентов с септальными пороками и у 79,2% пациентов с конотрункальными пороками сердца. Кроме того, была установлена взаимосвязь между выраженностью снижения концентрации св. T_3 , объемом оперативного вмешательства и тяжестью течения раннего послеоперационного периода, что подтверждает ведущую роль хирургического стресса и искусственного кровообращения в формировании транзиторных нарушений тиреоидного статуса.

Несмотря на выраженное снижение концентрации тиреоидных гормонов в раннем послеоперационном периоде, к окончанию госпитализации у большинства пациентов обеих групп отмечалась тенденция к нормализации значений без проведения заместительной терапии. Так, нормальные значения свободного трийодтиронина (св. T_3) были зарегистрированы у 76,7% пациентов с септальными врожденными пороками сердца и у 95,8% пациентов с

конотрункальными пороками. Нормализация концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) отмечалась у 90,0 и 70,8% пациентов соответственно, а свободного тироксина (св. Т₄) — у 73,3 и 95,8% обследованных.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что послеоперационные изменения тиреоидного профиля у большинства детей носили транзиторный характер и имели тенденцию к самостоятельному восстановлению в течение 7–10 суток после оперативного вмешательства. При этом нормализация лабораторных показателей происходила несмотря на значительный объем хирургического лечения, сопровождавшегося длительным искусственным кровообращением, продолжительным пережатием аорты и необходимостью проведения искусственной вентиляции легких.

Вместе с тем проведенный анализ показал, что выраженность ранних послеоперационных изменений тиреоидного профиля была непосредственно связана с тяжестью хирургического вмешательства и течением раннего послеоперационного периода. Через 24 часа после операции наиболее низкие концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св. Т₄) и свободного трийодтиронина (св. Т₃) регистрировались у пациентов с более продолжительным временем искусственного кровообращения, длительным пережатием аорты, большей продолжительностью искусственной вентиляции легких и более длительным пребыванием в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что хирургическая коррекция врожденных пороков сердца с использованием искусственного кровообращения закономерно сопровождается развитием транзиторной тиреоидной дисфункции в раннем послеоперационном периоде. Вероятнее всего, данные изменения являются неспецифической адаптационной реакцией организма на тяжелую хирургическую травму, искусственное кровообращение и системный воспалительный ответ, а их выраженность определяется объемом оперативного вмешательства и тяжестью состояния пациента, что согласуется с данными ранее опубликованных исследований [6].

Проведенный корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена позволил выявить статистически значимые взаимосвязи между параметрами оперативного вмешательства, тяжестью течения раннего послеоперационного периода и показателями тиреоидного статуса. Интерпретацию силы корреляционных связей проводили в соответствии со шкалой Чеддока. Наиболее выраженные статистически значимые обратные корреляционные связи умеренной силы были установлены между концентрацией свободного трийодтиронина (св. T_3), определенной через 24 часа после операции, и продолжительностью искусственного кровообращения, временем пережатия аорты, длительностью искусственной вентиляции легких, величиной инотропного индекса, а также продолжительностью послеоперационной госпитализации. Полученные результаты свидетельствуют о том, что более низкие значения св. T_3 ассоциировались с большей продолжительностью и тяжестью послеоперационного периода. Кроме того, выявлены статистически значимые обратные корреляционные связи слабой силы между концентрацией тиреотропного гормона (ТТГ) и временем пережатия аорты, а также продолжительностью искусственной вентиляции легких. Аналогичная слабая обратная корреляция установлена между концентрацией свободного тироксина (св. T_4) и величиной инотропного индекса.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что наиболее чувствительным маркером тяжести хирургического вмешательства и раннего послеоперационного периода является именно снижение концентрации свободного трийодтиронина. Это подтверждается тем, что у пациентов со сниженным уровнем св. T_3 через 24 часа после операции продолжительность искусственного кровообращения и время пережатия аорты были статистически значимо больше по сравнению с пациентами, имевшими нормальные значения данного показателя. Кроме того, у этих детей регистрировались более высокие значения инотропного индекса, что отражает более выраженную послеоперационную недостаточность кровообращения и большую потребность в медикаментозной инотропной поддержке.

Несмотря на выраженные изменения тиреоидного профиля в раннем послеоперационном периоде, у большинства пациентов уже к 7–10-м суткам наблюдалась тенденция к нормализации концентраций тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св. Т₄) и свободного трийодтиронина (св. Т₃), при этом заместительная терапия левотироксином натрия не проводилась. Полученные данные позволяют предположить, что выявленные изменения носят преимущественно транзиторный характер и отражают адаптационную реакцию организма на тяжелое хирургическое вмешательство.

Известно, что операции с применением искусственного кровообращения сопровождаются развитием системного воспалительного ответа, который ассоциирован с повышенным риском послеоперационных осложнений, полиорганной дисфункции и неблагоприятных исходов. На этом фоне снижение концентрации циркулирующих тиреоидных гормонов может дополнительно усугублять нарушения гемодинамики и функциональное состояние миокарда [20, 61].

Результаты настоящего исследования подтверждают данные литературы о влиянии искусственного кровообращения и интраоперационной гипотермии на функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы. В частности, показано, что увеличение продолжительности искусственного кровообращения сопровождается более выраженным снижением концентрации тиреотропного гормона в раннем послеоперационном периоде, что согласуется с ранее опубликованными исследованиями.

Сходные результаты были получены Bettendorf M. и соавт. (1997), которые продемонстрировали, что снижение концентрации свободного трийодтиронина после кардиохирургических вмешательств сопровождалось увеличением продолжительности искусственной вентиляции легких и пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии [22]. Аналогичные закономерности были выявлены и в настоящем исследовании.

Учитывая важную роль тиреоидных гормонов в регуляции сократительной функции миокарда, системной гемодинамики и периферического сосудистого

сопротивления, их применение в качестве компонента послеоперационной терапии представляет значительный клинический интерес. Еще в конце XX века были опубликованы первые работы, обосновывающие возможность использования заместительной терапии тиреоидными гормонами у детей раннего возраста после кардиохирургических вмешательств с искусственным кровообращением [70].

Полученные результаты и данные современной литературы позволяют предположить, что применение заместительной терапии левотироксином натрия в раннем послеоперационном периоде может способствовать улучшению клинического течения послеоперационного периода у детей, перенесших кардиохирургические вмешательства с использованием искусственного кровообращения, и снижению частоты послеоперационных осложнений.

По данным ряда исследований, назначение тиреоидных гормонов после операций с искусственным кровообращением приводит к повышению концентрации трийодтиронина в плазме крови, улучшению сократительной функции миокарда и уменьшению потребности в интенсивной послеоперационной терапии [23]. Кроме того, показано, что применение препаратов как свободного трийодтиронина (св. Т₃), так и левотироксина (св. Т₄) сопровождается снижением потребности в инотропной поддержке и диуретической терапии, увеличением ударного объема и сердечного выброса, а также уменьшением системного и легочного сосудистого сопротивления [29, 86].

Особый интерес представляют результаты исследования группы авторов [86], изучавших эффективность перорального левотироксина у детей после операций на открытом сердце. Авторами было продемонстрировано сокращение продолжительности искусственной вентиляции легких, пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также общей длительности послеоперационной госпитализации.

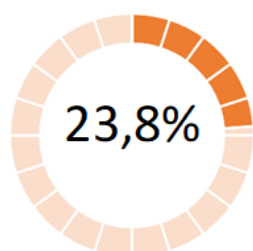
С целью оценки клинической эффективности короткого курса заместительной терапии левотироксином натрия в настоящем исследовании было проведено сравнение результатов первого и второго этапов исследования в соответствии с

разработанным дизайном.

У пациентов с септальными врожденными пороками сердца применение левотироксина натрия не сопровождалось статистически значимыми изменениями величины инотропного индекса, объема инфузионной терапии, темпа диуреза, потребности в диуретической терапии фуросемидом и продолжительности послеоперационной госпитализации ($p > 0,05$ для всех сравниваемых показателей). Вместе с тем, наиболее значимые изменения были получены при анализе структуры послеоперационных осложнений.

Так, доля пациентов с неосложненным течением послеоперационного периода после назначения левотироксина натрия увеличилась с 23,8 до 60,0%, при этом различия между этапами исследования были статистически значимыми ($p = 0,006$). Полученные результаты позволяют предположить, что применение короткого курса левотироксина натрия способствует более благоприятному течению раннего послеоперационного периода у детей с септальными врожденными пороками сердца. Вероятно, данный эффект обусловлен улучшением метаболической и сократительной функции миокарда, а также более быстрой адаптацией сердечно-сосудистой системы после хирургической коррекции порока, что согласуется с данными ранее опубликованных исследований (рисунок 10).

Без левотироксина



С левотироксином

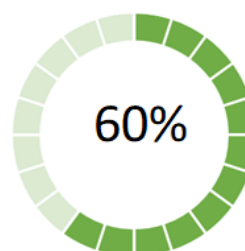


Рисунок 10. Частота неосложненного течения послеоперационного периода у пациентов с септальными врожденными пороками сердца на первом и втором этапах исследования.

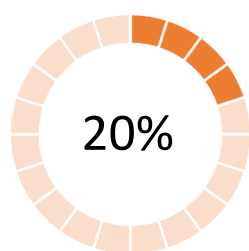
При анализе выраженности недостаточности кровообращения к моменту выписки установлено, что применение короткого курса левотироксина натрия сопровождалось уменьшением числа пациентов с недостаточностью кровообращения IIА стадии, II функционального класса по Ross. На первом этапе исследования данная степень недостаточности кровообращения была зарегистрирована у 19 пациентов (63,0%), тогда как после внедрения заместительной терапии — у 9 пациентов (36,0%). Выявленные различия были статистически значимыми ($p = 0,044$) (рисунок 11).



Рисунок 11. Выраженность недостаточности кровообращения у пациентов к моменту выписки из стационара.

Анализ потребности в медикаментозной терапии к моменту выписки показал, что применение короткого курса левотироксина натрия сопровождалось статистически значимым увеличением доли пациентов, не нуждавшихся в назначении медикаментозной терапии после завершения стационарного лечения. Так, на втором этапе исследования медикаментозная терапия при выписке не потребовалась 48,0% пациентов (12 детей), тогда как на первом этапе исследования аналогичный показатель составил 20,0% (6 детей). Выявленные различия были статистически значимыми ($p = 0,028$) (рисунок 12).

Без левотироксина



С левотироксином

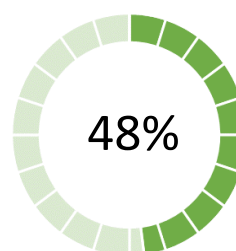
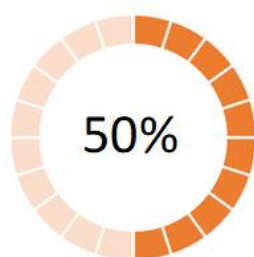


Рисунок 12. Доля пациентов, не нуждавшихся в назначении медикаментозной терапии к моменту выписки из стационара.

Анализ объема медикаментозной терапии к моменту выписки продемонстрировал, что применение короткого курса левотироксина натрия сопровождалось статистически значимым снижением потребности в комбинированной медикаментозной терапии, что проявлялось уменьшением числа пациентов, нуждавшихся в назначении нескольких лекарственных препаратов после завершения стационарного лечения. Так, доля пациентов, получавших два лекарственных препарата при выписке, на втором этапе исследования составила 16,0% (4 пациента), тогда как на первом этапе аналогичный показатель достигал 50,0% (15 пациентов). Выявленные различия были статистически значимыми ($p = 0,009$) (рисунок 13).

Без левотироксина



С левотироксином

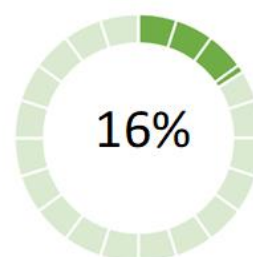


Рисунок 13. Доля пациентов, получавших два лекарственных препарата к моменту выписки из стационара.

При анализе пациентов с конотрункальными врожденными пороками сердца установлено, что применение короткого курса левотироксина натрия сопровождалось статистически значимым снижением инотропного индекса. На первом этапе исследования его значение составило $6,9 \pm 1,6$ (95% ДИ 6,3–7,6), тогда как на втором этапе — $5,0 \pm 1,8$ (95% ДИ 4,3–5,8) ($p < 0,001$) (рисунок 14).



Рисунок 14. Инотропный индекс.

В группе пациентов с пороками конотрункуса применение короткого курса левотироксина натрия не сопровождалось статистически значимыми изменениями объема инфузионной терапии ($p=0,114$), темпа диуреза в послеоперационном периоде ($p=0,396$), продолжительности госпитализации ($p=0,325$), частоты недостаточности кровообращения к моменту выписки ($p=0,317$), количества послеоперационных осложнений ($p=0,323$), а также потребности в назначении медикаментозной терапии при выписке ($p=0,323$).

Вместе с тем у пациентов, получавших левотироксин натрия, отмечено статистически значимое увеличение потребности в диуретической терапии фуросемидом ($p=0,011$). Вероятно, данный факт обусловлен большей тяжестью исходного состояния пациентов данной группы, особенностями течения раннего послеоперационного периода и необходимостью более интенсивной коррекции водно-электролитного баланса, а не отрицательным влиянием проводимой заместительной терапии.

Следует отметить, что, несмотря на отсутствие статистически значимых различий по большинству изученных клинических показателей, у пациентов с пороками конотрункуса была зарегистрирована выраженная тенденция к снижению потребности в кардиотонической поддержке. Так, инотропный индекс на фоне применения левотироксина натрия оказался статистически значимо ниже по сравнению с первым этапом исследования ($p < 0,001$), что свидетельствует о потенциальном положительном влиянии заместительной терапии на функциональное состояние миокарда в раннем послеоперационном периоде.

Ведущим послеоперационным осложнением на обоих этапах исследования являлась недостаточность кровообращения, что соответствует современным представлениям о наиболее частом осложнении раннего послеоперационного периода у детей после кардиохирургической коррекции врожденных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения.

При сравнительном анализе тиреоидного профиля к моменту выписки между первым и вторым этапами исследования установлено, что применение короткого курса левотироксина натрия сопровождалось статистически значимыми изменениями гормонального статуса. В обеих исследуемых группах отмечалось снижение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), а у пациентов с септальными врожденными пороками сердца — также статистически значимое повышение уровня свободного тироксина (св. T_4). При этом концентрация свободного трийодтиронина (св. T_3) к моменту выписки была ниже, чем на первом этапе исследования, несмотря на статистическую значимость выявленных различий.

Выявленное снижение концентрации ТТГ не расценивалось как проявление тиреотоксикоза, поскольку в раннем послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения отмечается транзитное снижение концентраций тиреоидных гормонов, характерное для синдрома нетиреоидной патологии. Назначение левотироксина натрия осуществлялось с учетом данных патофизиологических

изменений и было направлено на коррекцию послеоперационного дефицита тиреоидных гормонов.

Снижение концентрации ТТГ на фоне терапии являлось ожидаемым физиологическим эффектом экзогенного введения левотироксина и было обусловлено механизмом отрицательной обратной связи на уровне гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы. При этом отсутствие повышения концентрации свободного трийодтиронина не противоречит полученным результатам, поскольку образование T_3 в значительной степени зависит от периферической конверсии тироксина, которая в условиях системного воспалительного ответа и послеоперационного стресса может оставаться сниженной. Использование короткого курса левотироксина натрия с индивидуальным подбором дозы позволило избежать признаков медикаментозного тиреотоксикоза и обеспечить безопасную коррекцию тиреоидного статуса у обследованных пациентов [7].

Согласно данным отечественных исследований, монотерапия левотироксином натрия сопровождается повышением концентрации свободного тироксина (св. T_4), при этом нормальные значения тиреотропного гормона (ТТГ) и св. T_4 в сыворотке крови могут сочетаться с более низкими концентрациями свободного трийодтиронина (св. T_3) по сравнению со здоровыми лицами [15]. Другие исследования показали, что терапия гипотиреоза левотироксином натрия сопровождается увеличением соотношения L- T_4 и L- T_3 в сыворотке. По данным Woeber, у пациентов, получавших терапию левотироксином натрия, наблюдалось значительно более высокое среднее значение св. T_4 в сыворотке и более низкое среднее значение св. T_3 в сыворотке, чем у нелеченых пациентов. И был сделан вывод, что секреция гипофизом ТТГ в основном регулируется сывороточным L- T_4 [91].

Существует ограниченное количество исследований по данной тематике. Talwar et.al. описали применение перорального тироксина у детской когорты пациентов. В исследовании [86] левотироксин натрия в дозе 5 мкг/кг назначался перорально за 12 часов до оперативного вмешательства с последующим

ежедневным применением на протяжении всего периода пребывания пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии. Авторами было показано, что данная схема терапии сопровождалась улучшением сердечного индекса, снижением потребности в инотропной поддержке, а также сокращением продолжительности искусственной вентиляции легких, пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и общей длительности госпитализации у детей раннего возраста после хирургической коррекции сложных врожденных пороков сердца [86].

В проведенном исследовании применение короткого курса заместительной терапии левотироксином натрия у пациентов с «бледными» врожденными пороками сердца сопровождалось статистически значимым уменьшением выраженности недостаточности кровообращения к моменту выписки ($p=0,044$), снижением частоты послеоперационных осложнений ($p=0,006$), уменьшением потребности в медикаментозной терапии при выписке, что проявлялось сокращением числа пациентов, нуждавшихся в назначении нескольких лекарственных препаратов ($p=0,009$), а также увеличением доли пациентов, не требовавших медикаментозного лечения после завершения стационарного этапа ($p=0,028$). Важным преимуществом в группе «синих» пороков стало значительное снижение инотропного индекса ($p<0,001$) после приема левотироксина натрия в послеоперационном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Улучшение результатов лечения и качества послеоперационной реабилитации детей раннего возраста, перенесших кардиохирургические вмешательства по поводу врожденных пороков сердца, остается одной из приоритетных задач современной детской кардиохирургии и отечественного здравоохранения.

Несмотря на значительный прогресс в хирургической коррекции врожденных пороков сердца, влияние объема и тяжести оперативного вмешательства с использованием искусственного кровообращения на функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы у детей раннего возраста продолжает оставаться предметом научных дискуссий. Особый интерес представляет изучение транзиторных изменений тиреоидного статуса, возникающих в раннем послеоперационном периоде, их взаимосвязи с тяжестью хирургического вмешательства и возможного влияния на течение послеоперационного периода.

Несмотря на значительное число исследований, посвященных влиянию кардиохирургических вмешательств на функцию щитовидной железы, в отечественной литературе практически отсутствуют работы, оценивающие динамику тиреоидного статуса у младенцев после хирургической коррекции врожденных пороков сердца с использованием искусственного кровообращения. Это определило актуальность настоящего исследования и необходимость оценки особенностей изменений тиреоидного профиля в данной категории пациентов.

Результаты исследования показали, что до оперативного вмешательства концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св. Т₄) и свободного трийодтиронина (св. Т₃) у большинства младенцев как с «бледными», так и с «синими» врожденными пороками сердца находились в пределах референсных значений. Полученные данные позволяют предположить, что хроническая гипоксемия и недостаточность кровообращения до хирургической коррекции не сопровождались клинически значимыми нарушениями тиреоидного статуса у обследованных пациентов.

Большой объем и сложность хирургической коррекции конотрункальных врожденных пороков сердца сопровождались статистически значимо большей продолжительностью искусственного кровообращения, временем пережатия аорты и длительностью искусственной вентиляции легких по сравнению с пациентами с септальными пороками сердца. Также, как и время пребывания пациентов в ОРИТ, инотропный индекс и объем инфузионной терапии преобладали в группе пороков конотрункуса.

С учетом тяжести порока сердца, дети с пороком конотрункуса дольше находились на стационарном лечении и наблюдении.

При оценке выраженности недостаточности кровообращения к моменту выписки установлено, что у пациентов с конотрункальными врожденными пороками сердца признаки недостаточности кровообращения сохранялись чаще и были более выражены, чем у детей с септальными пороками. Вероятно, это обусловлено большей сложностью анатомических изменений, более тяжелыми гемодинамическими нарушениями и большим объемом хирургической коррекции у пациентов данной группы.

Следует отметить, что у 23,8% пациентов с септальными врожденными пороками сердца на первом этапе исследования послеоперационный период протекал без осложнений. Вместе с тем ведущим осложнением в обеих исследуемых группах являлась недостаточность кровообращения, что соответствует современным представлениям о наиболее частом осложнении раннего послеоперационного периода после хирургической коррекции врожденных пороков сердца у детей раннего возраста. У остальных наблюдаемых в частоте и структуре послеоперационных осложнений в обеих группах преобладала недостаточность кровообращения.

Анализ тиреоидного профиля показал, что при поступлении в стационар у большинства младенцев как с септальными, так и с конотрункальными врожденными пороками сердца концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св. T_4) и свободного трийодтиронина (св. T_3) соответствовали референсным значениям. Однако уже через 24 часа после

хирургической коррекции врожденного порока сердца в условиях искусственного кровообращения у большинства пациентов отмечалось транзиторное снижение концентраций тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона, что свидетельствует о развитии послеоперационной тиреоидной дисфункции. К моменту выписки у большинства детей отмечалась тенденция к самостоятельному восстановлению показателей тиреоидного профиля без применения заместительной терапии левотироксином натрия, что свидетельствует о преимущественно транзитном характере выявленных изменений.

Одним из важных результатов настоящего исследования является комплексная оценка динамики тиреоидного статуса у младенцев, перенесших хирургическую коррекцию врожденных пороков сердца. В отличие от большинства опубликованных исследований, гормональный профиль оценивался последовательно на трех ключевых этапах: до оперативного вмешательства, через сутки после операции и к окончанию госпитализации. Такой подход позволил проследить закономерности развития и последующего восстановления тиреоидной функции в раннем послеоперационном периоде, а также оценить взаимосвязь выявленных изменений с особенностями течения послеоперационного периода.

Отличительной особенностью настоящего исследования явилась комплексная оценка функционального состояния щитовидной железы у младенцев после хирургической коррекции врожденных пороков сердца. В отличие от большинства опубликованных исследований, анализ тиреоидного статуса проводился не только по уровню свободного трийодтиронина (св. T_3), но и с учетом концентраций свободного тироксина (св. T_4) и тиреотропного гормона (ТТГ), что позволило получить более полное представление о состоянии гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы в раннем послеоперационном периоде.

Обобщение результатов первого этапа исследования показало, что транзиторное снижение концентраций тиреоидных гормонов и ТТГ после

хирургической коррекции врожденных пороков сердца с использованием искусственного кровообращения является закономерным компонентом раннего послеоперационного периода и требует дальнейшего изучения для оптимизации тактики ведения пациентов. Полученные результаты послужили основанием для проведения второго этапа исследования, в ходе которого была выполнена оценка клинической эффективности короткого курса заместительной терапии левотироксином натрия и определено его влияние на течение послеоперационного периода.

На втором этапе исследования одной из основных задач являлась оценка целесообразности включения заместительной гормональной терапии в комплекс послеоперационного лечения детей первого года жизни с врожденными пороками сердца.

С этой целью проведена оценка влияния коррекции транзиторного послеоперационного снижения уровня тиреоидных гормонов левотироксином натрия на клиническое течение раннего послеоперационного периода, показатели гемодинамики и результаты хирургического лечения у пациентов первого года жизни с «бледными» и «синими» врожденными пороками сердца.

В качестве препарата для проведения заместительной гормональной терапии был выбран левотироксин натрия, что обусловлено его высокой клинической эффективностью, возможностью применения у детей с периода новорожденности, благоприятным профилем безопасности, а также рядом практических преимуществ, включающих отсутствие строгих требований к условиям хранения, широкую доступность и относительно низкую стоимость. Выбор данного лекарственного средства был обусловлен возможностью его применения у детей с периода новорожденности, благоприятным профилем безопасности, отсутствием специальных требований к условиям хранения, доступностью и экономической целесообразностью использования в клинической практике.

Важным преимуществом в группе «синих» пороков стало значительное снижение инотропного индекса после приема левотироксина натрия в послеоперационном периоде при сравнении обоих этапов исследования.

Оценивая степень нарушения кровообращения в послеоперационном периоде, было показано, что после применения левотироксина натрия значительно снизилось количество пациентов с НК 2А ст. ФК 2 по Ross в группе с «бледными» пороками.

Применение короткого курса левотироксина натрия у пациентов с септальными врожденными пороками сердца сопровождалось более благоприятным течением раннего послеоперационного периода. Так, послеоперационный период без осложнений наблюдался у 60% пациентов, тогда как на первом этапе исследования, без применения левотироксина натрия, аналогичный показатель составил 23,8%.

На обоих этапах исследования ведущим послеоперационным осложнением оставалась недостаточность кровообращения. Вместе с тем после применения левотироксина натрия частота ее развития у пациентов с «бледными» пороками сердца снизилась с 63 до 36%, что свидетельствует о более благоприятном течении послеоперационного периода и уменьшении выраженности недостаточности кровообращения.

Важным клиническим результатом исследования стало снижение потребности в медикаментозной терапии к моменту выписки. После проведения короткого курса заместительной терапии левотироксином натрия доля пациентов, не нуждавшихся в назначении лекарственных препаратов при выписке, увеличилась с 20 до 48%. Одновременно уменьшилась доля детей, которым требовалось назначение двух лекарственных препаратов, — с 50 до 16%. Полученные результаты свидетельствуют о потенциальном положительном влиянии левотироксина натрия на восстановление сердечно-сосудистой функции и позволяют предположить возможность уменьшения выраженности недостаточности кровообращения в раннем послеоперационном периоде.

В связи с этим, можно сделать заключение, что короткий курс поддержки левотироксином натрия позволил выписать пациентов в лучшем состоянии по недостаточности кровообращения.

Анализируя тиреоидный профиль у пациентов с ВПС, было показано, что у большинства детей с септальными пороками и пороками конотрункуса на момент поступления в стационар, уровень ТТГ и гормонов щитовидной железы был в пределах нормы. Через сутки после операции отмечалось снижение уровня гормонов щитовидной железы и ТТГ. К моменту выписки на фоне приема левотироксина натрия нормализация гормонов произошла у большинства, но не у всех детей. Это объясняется тем, что лабораторная нормализация уровней гормонов более длительный процесс и, учитывая стабильное клиническое состояние и положительный эффект от проведенной терапии, в том числе гормонозаместительной, пациенты были выписаны под дальнейшее наблюдение по месту жительства. Повторных обращений в стационар в связи с жалобами на состояние детей данной группы исследования не было. Всем пациентам была рекомендована консультация детского эндокринолога.

Суммируя все полученные данные, пациенты на первом году жизни, которые перенесли коррекцию ВПС в условиях гипотермии и ИК, несомненно могут быть отнесены к когорте пациентов с высокой степенью риска развития транзиторного послеоперационного снижения уровня тиреоидных гормонов. В связи с этим мы сочли возможным включение гормонозаместительной терапии препаратом левотироксина натрия в схему лечения.

В нашем исследовании мы доказали, что данная схема лечения действительно улучшает состояние детей в послеоперационном периоде и снижает количество осложнений после оперативного вмешательства.

ВЫВОДЫ

1. Исходно уровень тиреоидных гормонов не зависел от выраженности недостаточности кровообращения и гипоксемии во всех группах (T_3 : «бледные» - 96,7% и «синие» - 95,8%; ТТГ: «бледные» - 83,3% и «синие» - 75%; T_4 : «бледные» - 90% и «синие» - 95,8%).
2. Уровень снижения тиреоидных гормонов зависел от длительности искусственного кровообращения ($p=0,022$), пережатия аорты ($p=0,019$) во всех группах.
3. В послеоперационном периоде отмечалось снижение уровня тиреоидных гормонов под воздействием искусственного кровообращения во всех группах (T_3 : «бледные» - 73,3% и «синие» - 79,2%; ТТГ: «бледные» - 63,3% и «синие» - 62,5%; T_4 : «бледные» - 66,7% и «синие» - 50%), в связи с чем, снижение уровня ТТГ не являлось маркером тиреотоксикоза.
4. Уровень снижения тиреоидных гормонов коррелировал с продолжительностью искусственной вентиляции легких ($p=0,007$), потребностью в инотропной поддержке ($p<0,001$) и длительностью послеоперационной госпитализации ($p=0,016$), что свидетельствует о взаимосвязи выраженности транзиторной тиреоидной дисфункции с тяжестью послеоперационного периода.
5. Короткий курс терапии левотироксином натрия (со 2 по 10 сутки) после операций позволил снизить объем кардиотонической поддержки ($p<0,001$) в группе «синих» пороков, проявления недостаточности кровообращения ($p=0,044$) в группе «бледных» пороков.
6. Применение левотироксина натрия в раннем послеоперационном периоде у детей с «бледными» врожденными пороками сердца после операций в условиях искусственного кровообращения сопровождалось снижением потребности в медикаментозной терапии к моменту выписки, что выражалось в уменьшении количества назначаемых лекарственных препаратов ($p=0,009$) и увеличении доли пациентов, не нуждавшихся в медикаментозном лечении ($p=0,028$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Детям раннего возраста после хирургической коррекции врожденных пороков сердца с использованием искусственного кровообращения рекомендуется рассмотреть возможность назначения короткого курса заместительной терапии левотироксином натрия. Препарат может быть использован с периода новорожденности, не требует специальных условий хранения, удобен в применении, доступен и характеризуется низкой стоимостью.
2. Назначение левотироксина натрия целесообразно начинать в первые сутки после перевода ребенка из отделения реанимации и интенсивной терапии при отсутствии противопоказаний к проведению энтеральной терапии. Дозировка левотироксина натрия для каждого пациента должна быть рассчитана строго индивидуально из расчета: 0 – 6 месяцев 10 мкг/кг, 7 – 12 месяцев 6 мкг/кг, режим приема должен полностью соответствовать инструкции препарата.
3. После завершения короткого курса гормонозаместительной терапии препаратом левотироксина натрия в раннем постоперационном периоде производить контроль тиреоидного профиля детским эндокринологом по месту жительства через 3 – 4 недели после оперативного вмешательства (рисунок 15).

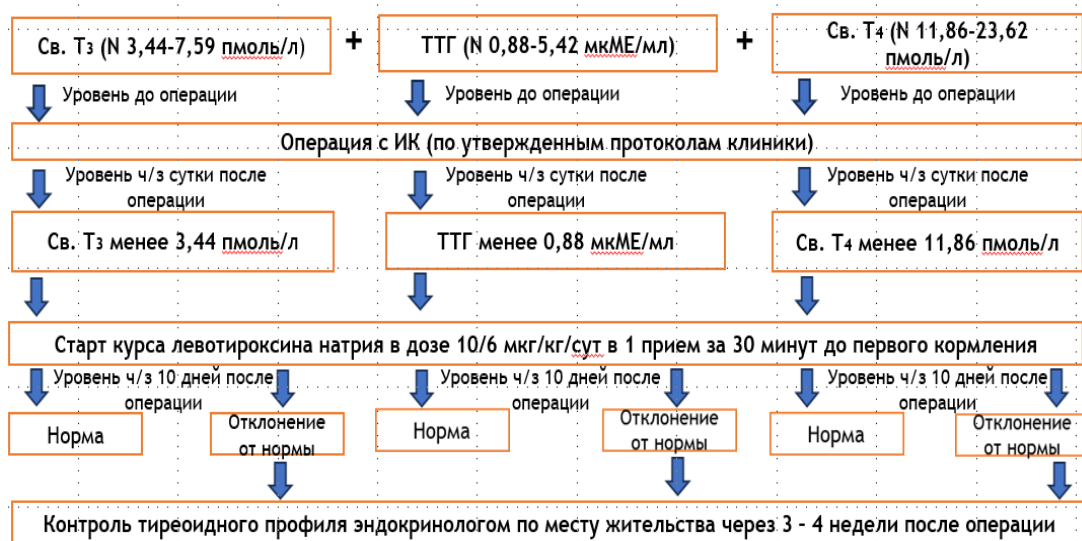


Рисунок 15. Алгоритм контроля тиреоидного профиля и его медикаментозная коррекция у младенцев с ВПС после операций с ИК.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации полученных результатов. Прежде всего, исследование выполнено в условиях одного специализированного кардиохирургического центра, что может ограничивать возможность экстраполяции полученных данных на более широкую популяцию пациентов.

Кроме того, относительно небольшой объем выборки ограничивал возможность проведения детального сравнительного анализа динамики тиреоидного статуса при различных анатомических вариантах врожденных пороков сердца. Дополнительным ограничением является отсутствие ежедневного мониторинга показателей тиреоидного профиля в послеоперационном периоде, что не позволило оценить точные сроки максимального снижения и последующего восстановления концентраций тиреоидных гормонов.

В связи с этим перспективным направлением дальнейших исследований представляется проведение многоцентровых проспективных исследований с включением большего числа пациентов, более частым и длительным мониторингом тиреоидного профиля, а также оценкой отдаленных клинических результатов применения заместительной терапии левотироксином натрия у детей после хирургической коррекции врожденных пороков сердца.

Несмотря на указанные ограничения, в рамках настоящего исследования был осуществлен максимально полный сбор доступного клинического материала и проведена комплексная оценка полученных данных, что обеспечивает достаточную достоверность представленных результатов и сформулированных выводов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВПС - Врожденный порок сердца

ДМПП - Дефект межпредсердной перегородки

ДМЖП - Дефект межжелудочковой перегородки

ДОС - Двойное отхождение сосудов

ИБС - Ишемическая болезнь сердца

ИВЛ - Искусственная вентиляция легких

ИК - Искусственное кровообращение

ЛА - Легочная артерия

ЛЖ - Левый желудочек

ЛЖН - Левожелудочковая недостаточность

ОАП - Открытый артериальный проток

ОПСС - Общее периферическое сосудистое сопротивление

ОРИТ - Отделение реанимации и интенсивной терапии

ПЖ - Правый желудочек

ПЖН - Правожелудочковая недостаточность

СНТ₄ - Синдромом низкого Т₄

Т₃ - Трийодтиронин

Т₄ - Тироксин

ТТГ - Тиреотропный гормон

ТФ - Тетрада Фалло

ХСН – Хроническая сердечная недостаточность

ЩЖ - Щитовидная железа

ЭКГ - Электрокардиограмма

ЭХО-КГ – Эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей. Москва, изд. Медицина, 1987;2:364-370.
2. Бланкова З.Н., Агеев Ф.Т., Середенина Е.М., Рябцева О.Ю., Свирида О.Н., Иртуганов Н.Щ. Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания. Р.М.Ж. 2014;13:980–86.
3. Борисов Д.В., Губаева Д.Н., Праскурничий Е.А. Использование гормонов щитовидной железы в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: обзор литературы. Проблемы эндокринологии. 2020;66(3):6-14. DOI: 10.14341/probl12471.
4. Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А., Косарева О.В., Долгих Ю.А., Вербовая Н.И. Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания. Фарматека. 2015;380(17):36-41.
5. Власова М.В., Рогова Т.В., Ким А.И. Уровень тиреоидных гормонов после кардиохирургических операций у детей. Детские болезни сердца и сосудов. 2021; 1(63): 11-16. DOI: 10.24022/1810-0686-2021-18-1-11-16.
6. Власова М.В., Рогова Т.В., Ким А.И., Черников В.В. Определение тиреоидного профиля у младенцев при операциях с искусственным кровообращением и гипотермией. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2024; 103 (6): 63-72. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-6-63-72.
7. Власова М.В., Рогова Т.В., Ким А.И., Черников В.В. Нужно ли корректировать снижение уровня тиреоидных гормонов у младенцев при операциях с искусственным кровообращением и гипотермией? Журнал Диагностическая и интервенционная радиология. 2024; 18(3).
8. Драпкина О.М., Гегенава Б.Б., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Влияние гипотиреоза на сердечно-сосудистую систему. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2016;15(2):21-30.
9. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. 2-е изд. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2007: 74 – 170.

10. Жуковский М.А. Детская эндокринология (Руководство для врачей). 2-е изд., перераб. и дополн. Москва, Медицина, 1982:31–39.
11. Иванов Д.О., Сурков Д.Н, Мавропуло Т.К. Практические аспекты водно-электролитных и эндокринных нарушений у детей раннего возраста. СПб., Информ-Навигатор. 2014:219-224.
12. Калишевская М.А., Хамнуева Л.Ю., Орлова Г.М. Поражение почек при патологии щитовидной железы. Сибирский медицинский журнал. 2011;103(4):17-21.
13. Карась А.С., Обрезан А.Г. Влияние гормонов щитовидной железы на сердце: молекулярные, клеточные, тканевые и органые аспекты (обзор литературы). *Вестник СПбГУ*. 2009;4:37-42.
14. Карась А.С., Обрезан А.Г. Щитовидная железа и сердце. Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2009;5(3):37-42. DOI: 10.14341/ket20095337-42.
15. Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Заместительная терапия гипотиреоза препаратами тиреоидных гормонов – один гормон или два? Проблемы эндокринологии. 2005;51(1):53-56. DOI:10.14341/probl200551153-56.
16. Некрасова, Т.А., Стронгин Л.Г., Леденцова О.В., Казакова Л.В. Взаимосвязь между уровнем ТТГ и некоторыми факторами сердечно-сосудистого риска при аутоиммунном тиреоидите и субклиническом гипотиреозе. Клин. и эксперимент. Тиреодология. 2014;10(2):16–21. DOI: 10.14341/ket2014216-21.
17. Allen D.B., Dietrich K.A., Zimmerman J.J. Thyroid hormone metabolism and level of illness severity in pediatric cardiac surgery patients. *J Pediatr*. 1989;114(1):59-62. DOI: 10.1016/s0022-3476(89)80601-8.
18. Babazadeh K., Tabib A., Eshraghi P., Bakhshandeh H., Zamani H. Non-thyroidal illness syndrome and cardiopulmonary bypass in children with congenital heart disease. *Caspian J. Intern. Med*. 2014;5(4):235 – 42.
19. Bartkowski R., Wojtalik M., Korman E., Sharma G., Henschke J., Mrowczynski W. Thyroid hormones levels in infants during and after cardiopulmonary bypass with

- ultrafiltration. *Eur J. Cardiothorac. Surg.* 2002; 22(6):879-884. DOI: 10.1016/s1010-7940(02)00588-2.
20. Belgorosky A., Weller G., Chaler E., Iorcansky S., Rivarola M.A. Evaluation of serum total thyroxine and triiodothyronine and their serum fractions in nonthyroidal illness secondary to congenital heart disease. Studies before and after surgery. *J. Endocrinol. Invest.* 1993;16(7):499-503. DOI: 10.1007/BF03348890.
 21. Bennett-Guerrero E., Jimenez J.L., White W.D., D'Amico E.B., Baldwin B.I., Schwinn D.A. Cardiovascular effects of intravenous triiodothyronine in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J.A.M.A.* 1996; 275(9):687–692.
 22. Bettendorf M., Schmidt K.G., Tiefenbacher U., Grulich-Henn J., Heinrich U.E., Schonberg D.K. Transient secondary hypothyroidism in children after cardiac surgery. *Pediatr. Res.* 1997;41(3):375–379. DOI: 10.1203/00006450-199703000-00012.
 23. Bettendorf M., Schmidt K.G., Grulich-Henn J., Ulmer H.E., Heinrich U.E. Triiodothyronine treatment in children after cardiac surgery: a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Lancet.* 2000;356(9229):529–534. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02576-9.
 24. Bremner W.F., Taylor K.M., Baird S., Thomson J.E., Thomson J.A., Ratcliffe J.G., Lawrie T.D., Bain W.H. Hypothalamo-pituitary-thyroid axis function during cardiopulmonary bypass. *J Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1978;75(3):392–9.
 25. Calvo R. M., Jauniaux E., Gulbis B., Asuncion M., Gervy C., Contempt B., Morreale de Escobar G. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87(4):1768-1777.
 26. Cantinotti M., Lorenzoni V., Storti S., Moschetti R., Murzi B., Marotta M., et al. Thyroid and brain natriuretic Peptide response in children undergoing cardiac surgery for congenital heart disease- age-related variations and prognostic value. *Circ. J.* 2013;77(1):188-97. DOI: 10.1253/circj.cj-12-0834.

27. Chattergoon N. N., Giraud G. D., Thornburg K. L. Thyroid hormone inhibits proliferation of fetal cardiac myocytes in vitro. *J. Endocrinol.* 2007;192(2):R1-R8. DOI: 10.1677/JOE-06-0114.
28. Chinga-Alayo E., Villena J., Evans A.T., Zimic M. Thyroid hormone levels improve the prediction of mortality among patients admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2005;31(10):1356-1361. DOI: 10.1007/s00134-005-2719-9.
29. Chowdhury D., Parnell V.A., Ojamaa K., Boxer R., Cooper R., Klein I. Usefulness of triiodothyronine (T3) treatment after surgery for complex congenital heart disease in infants and children. *Am J Cardiol.* 1999; 84(9):1107-1109. DOI: 10.1016/s0002-9149(99)00513-5.
30. Chowdhury D., Ojamaa K., Parnell V.A. et al. A prospective randomized clinical study of thyroid hormone treatment after operations for complex congenital heart disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001;122(5):1023-5. DOI: 10.1067/mtc.2001.116192.
31. Chu S.H., Huang T.S., Hsu R.B., Wang S.S., Wang C.J. Thyroid hormone changes after cardiovascular Surgery and clinical implications. *Ann. Thorac. Surg.* 1991;52(4):791–6. DOI: 10.1016/0003-4975(91)91213-f.
32. Davis F. B., Tang H. Y., Shih A., Keating T., Lansing L., Hercbergs A. Acting via a cell surface receptor, thyroid hormone is a growth factor for glioma cells. *Cancer Res.* 2006;66:7270-7275.coupling.
33. Di Pierro F.V., Bavaria J.E., Lankford E.B., Polidori D.J., Acker M.A., Streicher J.T., et al. Triiodothyronine optimizes sheep ventriculoarterial for supplementationwork efficiency. *Ann. Thorac. Surg.* 1996;62(3):662–669. DOI: 10.1016/s0003-4975(96)00457-2.
34. Dimmick S.J., Badawi N., Randell T. Thyroid hormone for the prevention of morbidity and mortality in infants under-going cardiac Surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004;(3):CD004220. DOI: 10.1002/14651858.CD004220.pub2
35. Dittrich S., ActuaryAbd D., Seitz, S., Ehwald P., Schulte-Monting J., Slenzak S., et al. Effect of ultrafiltration and peritoneal dialysis on proinflammatory cytokines

- during machine-diopulmonary bypass surgery in newborns and infants. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2004;25(6):935–940. DOI: 10.1016/j.ejcts.2004.02.008.
36. Dyke C., Ding M., -Elfattah A.S., Loesser K., Dignan R.J., Wechsler A.S. Effects of triiodothyronine supplementation after myocardial ischemia. *Ann. Thorac. Surg.* 1993;56(2):215-22. DOI: 10.1016/0003-4975(93)91150-1.
37. Emmely M. de Vries 1., Eric Fliers 1., Anita Boelen. The molecular basis of the non-thyroidal illness syndrome. *J. Endocrinol.* 2015;225(3):67-81. DOI: 10.1530/JOE-15-0133.
38. Fischer D. A. Euthyroid States with a low content of thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3) in premature and sick newborns. *Pediatr. Clinic. North. Am.* 1990; 37(6):1297-1312. DOI: 10.1016/s0031-3955(16)37012-2.
39. Gomberg-Maitland M., Frishman W.H. Thyroid hormone and Cardiovascular Disease. *Am. Heart J.* 1998;135(2 Pt 1):187–96. DOI: 10.1016/s0002-8703(98)70081-x.
40. Haas N.A., Camphausen C.K., Kececioglu D. Clinical review: Thyroid hormone replacement in children after cardiac surgery-is it worth a try? *Crit. Care.* 2006;10(3):213. DOI: 10.1186/cc4924.
41. Holland F.W. 2nd, Brown P.S. Jr., Weintraub B.D., Clark R.E. Cardiopulmonary bypass and thyroid function: a euthyroid sick syndrome. *Ann. Thorac. Surg.* 1991;52(1):46–50. DOI: 10.1016/0003-4975(91)91416-s.
42. Jarek M.J., Legare E.J., McDermott M.T., Merenich J.A., Kollef M.H. Endocrine profiles for outcome prediction from the intensive care unit. *Crit. Care Med.* 1993;21(4):543-550. DOI: 10.1097/00003246-199304000-00015.
43. Kelly G.S. Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review. *Altern Med. Rev.* 2000;5(4):306–333.
44. Kester M. H., Martinez de Mena R., Obregon M. J., Marinkovic D., Howatson A., Visser T. J . Hume R. Morreale de Escobar G. Iodothyronine levels in the human developing brain: major regulatory roles of iodothyronine deiodinases in different areas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89(7):3117-3128.

45. Klein I., Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation*. 2007;116(15):1725-35. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678326.
46. Klemperer J.D., Klein I., Gomez M., Helm R.E., Ojamaa K., Thomas S.J., et al. Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery. *N. Engl. J. Med*. 1995;333(23):1522–1527. DOI: 10.1056/NEJM199512073332302.
47. Klemperer J.D., Klein I.L., Ojamaa K., Helm R.E., Gomez M., Isom O.W., et al. Triiodothyronine therapy lowers the incidence of atrial fibrillation after cardiac operations. *Ann. Thorac. Surg*. 1996;61(5):1323-1327. DOI: 10.1016/0003-4975(96)00102-6.
48. Koh L.K., Eng P.H., Lim S.C., Tan C.E., Khoo D.H., Fok A.C. Abnormal thyroid and adrenocortical function test results in intensive care patients. *Ann. Acad. Med. Singapore*. 1996;25(6):808-815.
49. Kokkonen L., Majahalme S., Koobi T., Virtanen V., Salmi J., Huhtala H., et al. Atrial fibrillation in elderly patients after cardiac surgery: postoperative hemodynamics and low postoperative serum triiodothyronine. *J. Cardiothorac.Vasc. Anesth*. 2005;19(2):182-187. DOI: 10.1053/j.jvca.2005.01.028.
50. Kumar A., et al. A prospective randomized clinical study of perioperative oral thyroid hormone treatment for children undergoing surgery for congenital heart diseases. *Ann. of Pediatric Cardiology*. 2021;14(2):170-177. DOI: 10.4103/apc.APC_193_20.
51. Leebaw W.F., Lee L.A., Woolf PD. Dopamine affects basal and augmented pituitary hormone secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1978;47:480–7. DOI: 10.1210/jcem-47-3-480.
52. Lerner RK, Gruber N, Pollak U. Congenital Heart Disease and thyroid dysfunction: Combination, Association, and implication. *World J. Pediatr. Congenit. Heart Surg*. 2019;10(5):604–15. DOI: 10.1177/2150135119857704.
53. Iervasi G., Pingitore A., Landi P., Raciti M., Ripoli A., Scarlattini M., et al. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation*. 2003;107(5):708-713. DOI: 10.1161/01.cir.0000048124.64204.3f.

54. Liem DA, Cadeiras M, Setty SP. Insights and perspectives into clinical biomarker discovery in pediatric heart failure and congenital heart disease-a narrative review. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2023;13(1):83-99. DOI: 10.21037/cdt-22-386.
55. Lin Wen-Hao , Zhou Si-Jia, Chen Xiu-Hua, Hua Cao, Qiang Chen. Changes of serum TSH, FT3, and FT4 levels in infants received surgical correction of congenital heart disease under cardiopulmonary bypass. *B.M.C. Cardiovascular Disorders.* 2023;23:562. DOI: 10.1186/s12872-023-03590-4.
56. Mackie A.S., Booth K.L., Newburger J.W., Gauvreau K., Huang S.A., Laussen P.C., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of triiodothyronine in neonatal heart surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005;130(3):810-816. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2005.04.025.
57. Mainwaring R.D., Lamberti J.J., Billman G.F., Nelson J.C. Suppression of the pituitary thyroid axis after artificial blood circulation in a newborn. *Ann. Thorac. Surg.* 1994;58(4):1078–1082. DOI: 10.1016/0003-4975(94)90459-6.
58. Martínez-Quintana E., Rodríguez-González F. Follow-up of congenital Heart Disease patients with subclinical hypothyroidism. *Cardiol. Young.* 2015;25(6):1111–8. DOI: 10.1017/S1047951114001711.
59. Marwali E., Boom C., Budiwardhana N., Dicky F., Roebiono P.S., Santoso A. et al: Oral triiodothyronine for infants and children undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2017;104:688–695. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.01.001.
60. Mullis-Jansson S.L., Argenziano M., Corwin S., Homma S., Weinberg A.D., Williams M., et al. A randomized doubleblind study of the effect of triiodothyronine on cardiac function and morbidity after coronary bypass surgery. *J Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1999;117:1128-1134. DOI: 10.1016/s0022-5223(99)70249-7.
61. Murzi B., Iervasi G., Masini S., Moschetti R., Vanini V., Zucchelli G., et al. Thyroid hormones homeostasis in pediatric patients during and after cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 1995;59(2):481-485. DOI: 10.1016/0003-4975(94)00879-c.

62. Novitzky D., Human P.A., Cooper D.K. Effect of triiodothyronine (T3) on myocardial high energy phosphates and lactate after ischemia and cardiopulmonary bypass. An experimental study in baboons. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1988;96(4):600–7.
63. Novitzky D., Cooper D.K., Barton C.I., Greer A., Chaffin J., Grim J., et al. Triiodothyronine as an inotropic agent after open heart surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1989;98(5 Pt 2):972-977; discussion 977-978.
64. Novitzky D., Fontanet H., Snyder M., Coblio N., Smith D., Parsonnet V. Impact of triiodothyronine on the survival of high-risk patients undergoing open heart surgery. *Cardiology.* 1996;87(6):509-515. DOI: 10.1159/000177147.
65. Otsu K., Nishida K., Kuzuya T., Tada M. Thyroid hormone enhances Ca²⁺ + pumping activity of the cardiac sarcoplasmic reticulum by increasing Ca²⁺ + ATPase and decreasing phospholamban expression. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1994;26(9):1145–54. DOI: 10.1006/jmcc.1994.1133.
66. Papanikolaou D. A. Euthyroid disease Syndrome and the role of cytokines. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2000;1(1-2):43–48. DOI: 10.1023/a:1010060303031.
67. Parle J.V., Maisonneuve P., Sheppard M.C., Boyle P., Franklyn J.A. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet.* 2001;358(9285):861-865. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06067-6
68. Peeters R.P., Wouters P.J., Kaptein E., van Toor H., Visser T.J., Van den Berghe G.R. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormones in the tissues of critically ill patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88(7):3202–3211. DOI: 10.1210/jc.2002-022013
69. Peeters R.P., Wouters P.J., van Toor H., Kaptein E., Visser T.J., Van den Berghe G. Serum 3,3',5'-Triiodothyronine (rT3) and 3,5,3'-Triiodothyronine/rT3 Are Prognostic Markers in Critically Ill Patients and Are Associated with Postmortem Tissue Deiodinase Activities. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2005;90(8):4559–4565. DOI: 10.1210/jc.2005-0535

70. Plumpton K., Haas N.A. Identifying infants at risk of marked thyroid suppression post-cardiopulmonary bypass. *Intensive Care Med.* 2005;31(4):581–587. DOI: 10.1007/s00134-004-2549-1.
71. Portman M.A., Fearneyhough C., Ning X., Duncan B., Rosenthal G., Lupinetti F. Triiodothyronine repletion in infants during cardiopulmonary bypass for congenital heart surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000;120(3):604–608. DOI: 10.1067/mtc.2000.108900.
72. Portman M.A., Fearneyhough C., Karl T.R., Tong E., Seidel K., Mott A., et al. The Triiodothyronine for Infants and Children Undergoing Cardiopulmonary Bypass (TRICC) study: design and rationale. *Am. Heart. J.* 2004;148(3):393–398. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.03.029.
73. Ranasinghe A.M., Bonser R.S. Thyroid hormone in cardiac Surgery. *Vascul. Pharmacol.* 2010;52(3–4):131–7. DOI: 10.1016/j.vph.2009.11.004.
74. Ririe D.G., Butterworth J.F., Hines M., Hammon J.W.Jr, Zaloga G.P. Effects of cardiopulmonary bypass and deep hypothermic circulatory arrest on the thyroid axis during and after repair of congenital heart defects: preservation by deep hypothermia? *Anesth. Analg.* 1998;87(3):543-548. DOI: 10.1097/00000539-199809000-00007.
75. Robuschi G., Medici D., Fesani F., Barboso G., Montermini M., d'Amato L. et al. Cardiopulmonary bypass: a low T4 and T3 syndrome with blunted thyrotropin (TSH) response to thyrotropin-releasing hormone (TRH). *Horm Res.* 1986;23(3):151–8. DOI: 10.1159/000180311.
76. Rothwell P.M., Udwadia Z.F., Lawler P.G. Thyrotropin concentration predicts outcome in critical illness. *Anaesthesia.* 1993;48(5):373-376. DOI: 10.1111/j.1365-2044.1993.tb07006.x.
77. Rothwell P.M., Lawler P.G. Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters. *Crit. Care. Med.* 1995;23(1):78-83. DOI: 10.1097/00003246-199501000-00015.
78. Saatvedt K., Lindberg H. Depressed thyroid function following paediatric cardiopulmonary bypass: association with interleukin-6 release? *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1996;30(2):61-64. DOI: 10.3109/14017439609107243.

79. Saatvedt K., Lindberg H., Geiran O.R., Fiane A., Seem E., Michelsen S., Pedersen T., Hagve T.A. Thyroid function during and after cardiopulmonary bypass in children. *Acta. Anaesthesiol. Scand.* 1998;42(9):1100–3. DOI: 10.1111/j.1399-6576.1998.tb05384.x.
80. Sabatino L., Cerillo A.G., Ripoli A., Pilo A., Glauber M., Iervasi G. Is the low tri-iodothyronine state a crucial factor in determining the outcome of coronary artery bypass patients? Evidence from a clinical pilot study. *J. Endocrinol.* 2002;175(3):577-586. DOI: 10.1677/joe.0.1750577.
81. Salter D.R., Dyke C.M., Wechsler A.S. Triiodothyronine (T3) and cardiovascular therapeutics: a review. *J. Card. Surg.* 1992;7(4):363–74. DOI: 10.1111/j.1540-8191.1992.tb01029.x
82. Saul Flores M.D., Rohit S. Loomba M.D., Paul A., Checchia M.D., Eric M. Graham M.D., Ronald A. Bronicki M.D., Thyroid Hormone (Triiodothyronine) Therapy in Children after Congenital Heart Surgery: A Meta-analysis. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2020;32(1):87-95. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2019.05.020>.
83. Sirlak M., Yazicioglu L., Inan M.B., Eryilmaz S., Tasoz R., Aral A., et al. Oral thyroid hormone pretreatment in left ventricular dysfunction. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2004;26(4):720-725. DOI: 10.1016/j.ejcts.2004.07.003.
84. Srinivasan V. Thyroid hormone supplementation following pediatric cardiac surgery: All “Routes” lead to Rome. *Pediatr. Crit. Care. Med.* 2013;14(7):725-6. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3182a1252e.
85. Talwar S., Khadgawat R., Sandeep J.A., Sreenivas V., Choudhary S.K., Gupta N., Airan B.. Cardiopulmonary bypass and serum thyroid hormone profile in pediatric patients with congenital Heart Disease. *Congenit. Heart. Dis.* 2012;7(5):433–40. DOI: 10.1111/j.1747-0803.2012.00667.x.
86. Talwar S., Bhoje A., Khadagawat R., Chaturvedi P., Sreenivas V., Makhija N., et al. Oral thyroxin supplementation in infants undergoing cardiac surgery: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *The J. of Thorac. and Cardiovasc. Surg.* 2018;156(3):1209–1217. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.05.044.

87. Travis F. D'Souza, Steven G. Hoshal, Ridwaan Albeirut, Mario P. Zambito, Giuseppe M. Zambito, Faizan M. Khan, et al. Transient Secondary Hypothyroidism and Thyroid Hormone Replacement Therapy in Pediatric Postoperative Cardiopulmonary Bypass. *Cur. Cardiol. Rev.* 2018;14(2):121-127. DOI: 10.2174/1573403X14666180226160749.
88. Umpierrez G.E. Euthyroid sick syndrome. *South Med J.* 2002;95(5):506–513.
89. Van den Berg G., de Seeger F., Lauwers P. Dopamine suppresses pituitary function in infants and children. *Crit. Care. Med.* 1994;22(11):1747–1753.
90. Vavouranakis I., Sanoudos G., Manios A., Kalogeropoulou K., Sitaras K., Kokkinos C. Triiodothyronine administration in coronary artery bypass surgery: effect on hemodynamics. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).* 1994;35(5):383-389.
91. Woeber K.A. Levothyroxine therapy and serum free thyroxine and free triiodothyronine concentrations. *J. Endocrinol. Invest.* 2002;25:106-109. DOI: 10.1007/BF03343972.
92. Yu D., Zou L., Cun Y., Li Y., Wang Q., Shu Y., Mo X. Preoperative thyroid hormone levels predict ICU mortality after cardiopulmonary bypass in congenital Heart Disease patients younger than 3 months old. *B.M.C. Pediatr.* 2021;21(1):50. DOI: 10.1186/s12887-021-02513-6.
93. Zargar A.H., Gani M.A., Masudi S.R., Lavai B.A., Bashir M.I., Vani A.I., et al. Prevalence and character of weak euthyroid disease syndrome in patients with acute and chronic non-thyroid disease: its relationship with the severity and outcome of the disorder. *J. Assoc. Doctors Of India.* 2004;52:27–31.
94. Zhang J., Lazar M.A. The mechanism of action of thyroid hormones. *Annu. Rev. Physiol.* 2000;62:439–66. DOI: 10.1146/annurev.physiol.62.1.439.
95. Zhang J., et al. Preoperative oral thyroid hormones to prevent euthyroid sick syndrome and attenuate myocardial ischemia-reperfusion injury after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(36): e12100. DOI: 10.1097/MD.00000000000012100.