

Альтшулер Натаван Эльшад

**Эндокринопатии критических состояний при применении экстракорпоральной
мембранной оксигенации и управлении температурой тела**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Попугаев Константин Александрович

Официальные оппоненты:

Киров Михаил Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ошоров Андрей Васильевич – доктор медицинских наук, доцент, врач анестезиолог-реаниматолог отделение реанимации и интенсивной терапии федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Попцов Виталий Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по реализации высокотехнологичных программ федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2025 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.044.01 при ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России и на сайте www.vishnevskogo.ru и Высшей Аттестационной комиссии (ВАК) – <http://vak.minobrnauki.gov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета
21.1.044.01
доктор медицинских наук

Сапелкин Сергей Викторович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Критическое состояние (КС) представляет собой декомпенсированное нарушение витальных функций, которое неминуемо приводит к смерти при отсутствии незамедлительной и эффективной коррекции этих нарушений. КС может развиваться при большом спектре остро развивающихся состояний, декомпенсации хронических заболеваний и при осложненном течении послеоперационного периода у пациентов с обширными операциями (B. Peeters et al., 2017). Вне зависимости от причины, повлекшей за собой развитие КС, последнее приводит к активации различных адаптивных механизмов. Эндокринная система играет важнейшую, возможно, одну из ключевых ролей в патофизиологических механизмах развития критического состояния, а также в процессах саногенеза или танатогенеза (О.П. Тучина, 2020). С точки зрения течения КС и выживания пациента, адекватное функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной (ГГТ) осей является принципиально важным (О.П. Тучина, 2020; B. Peeters et al., 2017; P. Trimboli et. al., 2021; A.C. Braun et. al. 2025). По данным опубликованных исследований, частота надпочечниковой дисфункции (НД) у пациентов в КС может достигать 30–70%, а у пациентов с сепсисом – в 77% (A.E. Arcellana et al., 2022). Кокрейновский метаанализ применения глюкокортикоидов при сепсисе (2015) не выявил статистически значимого снижения 28-дневной летальности у пациентов с диагностированной надпочечниковой дисфункцией ($p=0,09$). Во всех 8 включенных исследованиях диагноз надпочечниковой дисфункции, вызванной критическим состоянием (НДКС), верифицировали с помощью теста с синтетическим аденокортикотропным гормоном (АКТГ). Отсутствие значимого эффекта может быть связано с гетерогенностью исследуемых групп: в 5 исследованиях применяли гидрокортизон, в 3 – синтетические глюкокортикоиды (D. Annane et. al., 2015). Эти результаты требуют анализа, поскольку развитие НДКС является типичным осложнением КС, и ее наличие можно предположить у пациентов из остальных 10 исследований, где гидрокортизон использовали в рамках терапии сепсиса. Важно отметить, что применение глюкокортикостероидов (ГКС) продемонстрировало достоверное снижение летальности ($p=0,045$) у пациентов, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Примечательно, что в 11 из 13 этих исследований применяли именно гидрокортизон (D. Annane et. al., 2015). Многочисленные данные (B. Venkatesh et al., 2018; D. Annane et. al., 2018) подтверждают преимущество гидрокортизона среди других ГКС в сокращении длительности септического шока. Однако влияние на выживаемость остается на сегодняшний день противоречивым ADRENAL (B. Venkatesh, 2018) и APROCCHSS (D. Annane et. al., 2018). Ключевой вывод метаанализа: максимальная эффективность ГКС

наблюдается у тяжелых пациентов ОРИТ с выраженной дыхательной и сердечно-сосудистой дисфункцией (септический шок). Эти данные полностью соответствуют современной концепции развития НДКС в подострой и хронической фазах КС, обосновывая необходимость заместительной терапии ГКС. Наилучшие результаты выживаемости отмечены в группах, получавших пролонгированную терапию низкими дозами гидрокортизона (D. Annane et. al., 2015), что подчеркивает важность именно такого режима дозирования.

На сегодняшний день отсутствует консенсус относительно целесообразности терапии тиреоидными гормонами у пациентов в КС. Сомнения в необходимости заместительной терапии связаны с несколькими факторами: отсутствием убедительных доказательств снижения функции щитовидной железы, обусловленного именно КС; недооценки влияния тиреоидных гормонов на другие органы и системы (например, гастростаз, брадикардия без кардиальной патологии, гипотермия и отсутствие температурной реакции при сепсисе); ограниченным количеством рандомизированных контролируемых исследований и небольшими выборками пациентов; отсутствием стандартизированных протоколов в отношении длительности, дозировок и комбинаций препаратов (левотироксина натрия, лиотиронина, их сочетания или применения тиреотропин-рилизинг-гормона в комбинации с соматотропным гормоном). Некоторые исследователи считают назначение тиреоидных гормонов неоправданным из-за потенциальных негативных эффектов, таких как повышение потребности миокарда в кислороде, вазоспазм коронарных артерий, развитие протеинурии и, как следствие, увеличение риска летальности (М.И. Балаболкин, 2007; S. Aytug et al., 2024). В последние годы получены крупные экспериментальные и клинические доказательства, которые опровергают прежнее негативное отношение к терапии тиреоидными гормонами, указывая на различия их эффектов в физиологических и патофизиологических условиях (S. Flores et al., 2020; J. Lado-Abeal, 2020; B. Nistal-Nuño, 2021; S. Karri et al., 2022; I. Mourouzis et al., 2022). В современных исследованиях нарушение функции щитовидной железы при КС рассматривается не только как «синдром эутиреоидной патологии», но и как гипотиреоз, «гипотиреоидное сердце» или тиреоидная дисфункция (ТД). Большинство работ посвящено детям с врожденными пороками сердца без исходного гипотиреоза. Метаанализ (n=711) показал, что применение трийодтиронина (1–5 мкг/кг/сут) снижает потребность в инотропах и сокращает сроки госпитализации (S. Flores et al., 2020). Другое исследование (n=88) выявило уменьшение инотропной поддержки через 72 часа после операции у младенцев (S. Flores et al., 2019). Актуальное исследование предполагает, что гипотиреоз, а не синдром эутиреоидной патологии, играет роль в патогенезе миокардиальной дисфункции при септическом шоке. Если гипотеза подтвердится, заместительная терапия трийодтиронином (Т3) и тироксином (Т4) может войти в стандарт лечения (J. Lado-Abeal, 2020). Предварительные результаты исследования Thy-Support показали,

что введение Т3 пациентам с COVID-19 сопровождалось значительным снижением скорости оседания эритроцитов в течение 48 часов, а также тенденцией к уменьшению уровня тропонина (I. Mourouzis et al., 2022). Сегодня тиреоидные гормоны рассматриваются не только с точки зрения коррекции гипотиреоза, но и как потенциальные агенты репаративной регенерации после гипоксического повреждения, действующие через эволюционно консервативные механизмы. На данный момент вопрос о целесообразности применения тиреоидных гормонов у пациентов в КС остается дискуссионным. Несмотря на отсутствие единых клинических рекомендаций, новые исследования демонстрируют потенциальную пользу заместительной терапии, особенно в контексте коррекции миокардиальной дисфункции при сепсисе и постгипоксической регенерации. Однако отсутствие крупных рандомизированных исследований, гетерогенность пациентов и сложности в стандартизации дозировок ограничивают возможность однозначных выводов. Дальнейшие исследования должны быть направлены на уточнение роли гипотиреоза в патогенезе органных дисфункций при КС; разработку четких критериев отбора пациентов для гормональной терапии; оценку оптимальных режимов дозирования и комбинаций препаратов.

Все методы протезирования функций жизненно важных органов, являясь инвазивными, как и методика управления температурой тела (УТТ), активизируя адаптивные системы организма, могут приводить и к развитию осложнений, в том числе и потенциально летальных (B. Zieger et al., 2023). Среди методов протезирования витальных функций наиболее агрессивной является экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) (J.E. Millar et al., 2016). Таким образом, ЭКМО и УТТ можно определенно классифицировать как высокоагрессивные методы интенсивной терапии, которые, очевидно, оказывают существенное влияние на эндокринную систему. На сегодняшний день отсутствуют исследования, посвященные изучению надпочечниковой и тиреоидной дисфункции и их сочетанию у реанимационных пациентов, находящихся в КС и нуждающихся в применении ЭКМО и УТТ.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на многочисленность публикаций на тему нарушений в системе гипоталамус – гипофиз – надпочечники/щитовидная железа – органы мишени при развитии КС. анализ литературы по данной тематике показал, что на данный момент не существует общепринятых алгоритмов диагностики и лечения надпочечниковой и тиреоидной дисфункции пациентов, находящихся в КС и требующих применения ЭКМО и УТТ.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения пациентов, требующих применение экстракорпоральной мембранной оксигенации или управление температурой тела, при помощи решения проблемы диагностики и коррекции эндокринопатий критических состояний.

Задачи исследования

1. Определить частоту развития надпочечниковой и тиреоидной дисфункции у пациентов в критическом состоянии при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации или управлении температурой тела.
2. Изучить особенности клинико-лабораторных проявлений надпочечниковой и тиреоидной дисфункции на разных этапах проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации или управления температурой тела.
3. Изучить взаимосвязь клинических признаков надпочечниковой и тиреоидной дисфункции с уровнем гормонов в плазме крови у пациентов во время проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации или управления температурой тела.
4. Определить влияние заместительной гормональной терапии гидрокортизоном и левотироксином натрия на течение критического состояния у пациентов, требующих применения экстракорпоральной мембранной оксигенации или управления температурой тела.
5. Определить влияние на исходы заболевания заместительной гормональной терапии гидрокортизоном и левотироксином натрия во время проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации или управления температурой тела.

Научная новизна

Впервые научно обоснована принципиальная важность клинических проявлений эндокринопатий критического состояния для успешного ведения пациентов, требующих проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации и управления температурой тела.

Показано, что у пациентов с эндокринопатиями критического состояния при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации и при управлении температурой тела следует выделять развернутый и редуцированный клинический профиль надпочечниковой дисфункции, и развернутый профиль тиреоидной дисфункции.

Показано, что у пациентов с эндокринопатиями критического состояния при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации и при управлении температурой тела надпочечниковая дисфункция, тиреоидная дисфункция или их сочетание приводит к достоверному утяжелению состояния и ухудшению исходов заболевания.

Установлено, что у пациентов с надпочечниковой дисфункцией критического состояния при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации и при управлении температурой тела коррекции подлежит как развернутый, так и редуцированный профиль надпочечниковой дисфункции гидрокортизоном.

Впервые предложен к клиническому применению индекс кортикорезистентности и доказана целесообразность его использования при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Впервые продемонстрировано негативное влияние возраста на возможность эффективной коррекции надпочечниковой дисфункции критического состояния у пациентов при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Разработан алгоритм диагностики и лечения эндокринопатий критического состояния у пациентов с экстракорпоральной мембранной оксигенацией и с управлением температурой тела.

Теоретическая и практическая значимость работы

Основной теоретической значимостью проведенного исследования является определение наиболее вероятных ведущих механизмов развития эндокринопатий; группы пациентов, у которых лечение гидрокортизоном и левотироксином эффективно в условиях полиорганной дисфункции, потребовавшей применение ЭКМО или УТТ. У пациентов с полиорганной дисфункцией, сепсисом резистентность к лечению надпочечниковой дисфункции при проведении ЭКМО обусловлена феноменом кортикорезистентности. Тиреоидная дисфункция ассоциируется с надпочечниковой дисфункцией при ЭКМО и УТТ. Развитие тиреоидной дисфункции при проведении ЭКМО характеризовалось снижением уровня ТТГ, свободного трийодтиронина (св. Т3) и свободного тироксина (св. Т4) и клиническими признаками гипотиреоза.

У пациентов в КС, требующих проведения УТТ, развитие надпочечниковой дисфункции наблюдается в острой фазе критического состояния. У пациентов при применении УТТ отмечается снижение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в плазме крови на всем протяжении наблюдения вне зависимости от наличия клинических признаков тиреоидной дисфункции.

Практическая значимость проведенного исследования заключается в обосновании подхода к диагностике эндокринопатий при развитии КС. Первостепенное значение в диагностике надпочечниковой дисфункции, вызванной КС, имеет клиническая картина, а не уровни гормонов в плазме крови.

Диагностика тиреоидной дисфункции, вызванной КС при применении ЭКМО основывается на клинико-лабораторных критериях. Чрезвычайно высокую практическую

значимость имеет концепция своевременного назначения заместительной терапии гидрокортизоном и левотироксином натрия у пациентов, находящихся в КС.

Методология и методы исследования

В работе были использованы эмпирические и теоретические методы исследования. Решение задач базируется на клиническо-лабораторных данных и данных комплексной инструментальной оценки эндокринопатий, полиорганной дисфункции, известных теоретических трудах и подтвержденных экспериментальными и клиническими исследованиями работах о развитии НД, ТД при развитии КС. Методологической и теоретической основой диссертационного исследования явились исследования отечественных и зарубежных ученых, специализирующихся в области физиологии и патофизиологии ГГН и ГГТ-систем в условиях различных фаз КС. В диссертационном исследовании последовательно и взаимосвязано применялись такие методы научного подхода как наблюдение, описание, дедукция, синтез, анализ, прогнозирование и обобщение. Применение указанных методов обеспечило объективность полученных результатов и выводы.

Положения, выносимые на защиту

1. Частота эндокринопатий среди реанимационных пациентов при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации колеблется от 36,1% до 61,7% в зависимости от типа выявляемой эндокринопатии, характера основного заболевания, приведшего к формированию критического состояния, длительности критического состояния.
2. Частота эндокринопатий среди реанимационных пациентов при управлении температурой тела колеблется от 66,1% до 76,2% в зависимости от типа выявляемой эндокринопатии, характера основного заболевания, приведшего к формированию критического состояния, длительности критического состояния.
3. При применении экстракорпоральной мембранной оксигенации пациенты с развернутым клинико-лабораторным профилем надпочечниковой дисфункции в виде сосудистой недостаточности и гипонатриемии были старше по возрасту по сравнению с пациентами с редуцированным клиническим профилем надпочечниковой дисфункции (надпочечниковая дисфункция без гипонатриемии). Тиреоидная дисфункция критического состояния характеризовалась клинико-лабораторными признаками гипотиреоза.
4. При проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации развернутый клинико-лабораторный профиль надпочечниковой дисфункции характеризовался низким уровнем кортизола в ранние сроки и развитием кортикорезистентности на более поздних стадиях развития критического состояния.

5. При применении экстракорпоральной мембранной оксигенации и управлении температурой тела тиреоидная дисфункция критического состояния характеризуется взаимосвязью между клиническими проявлениями гипотиреоза в виде брадикардии, пареза желудочно-кишечного тракта, гипотермии (только при экстракорпоральной мембранной оксигенации) с соответствующими изменениями концентрации тиреоидных гормонов в виде снижения уровней тиреотропного гормона, тироксина и/или трийодтиронина.
6. При сравнении с редуцированным клиническим профилем развитие развернутого клинико-лабораторного профиля надпочечниковой дисфункции при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации статистически значимо ассоциировалось с развитием полиорганной дисфункции, сепсисом и септическим шоком вне зависимости от проведения заместительной терапии гидрокортизоном.
7. Своевременная коррекция редуцированного клинического профиля надпочечниковой дисфункции у пациентов средней возрастной группы (33 (32–46) года) при применении экстракорпоральной мембранной оксигенации приводит к достоверному уменьшению летальности.
8. При управлении температурой тела у пациентов с тиреоидной и надпочечниковой дисфункцией частота развития септического шока была выше по сравнению с пациентами без тиреоидной и надпочечниковой дисфункции. На фоне коррекции левотироксином натрия и гидрокортизоном удалось купировать септический шок, что позволило достигнуть исход, сопоставимый с исходом у пациентов, не имеющих признаков тиреоидной и надпочечниковой дисфункции.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология, области науки: медицинские науки, пунктам 4, 5, 6 направлений исследований.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных данных определяется достаточной репрезентативностью и однородностью групп при сравнительном анализе, использованием инструментальных и лабораторных методов исследования на сертифицированном оборудовании, применением непараметрических методов статистической обработки данных, соответствующих поставленным задачам. Методики сбора и обработки исходной информации, использованные в исследовании, а также единицы измерений корректны.

Основные положения диссертации доложены на: XII Национальном конгрессе с международным участием «Экология и здоровье человека на Севере» (Якутск, 2022);

IV Всероссийском конгрессе с международным участием «Актуальные вопросы медицины критических состояний» (Санкт-Петербург, 2022); Платформе Ассоциации специалистов периоперационной медицины «Гериатрический пациент в хирургии» (Москва, 2022); Межрегиональной тематической конференции «Актуальные вопросы периоперационной медицины» (Москва, 2023); VI Всероссийском конгрессе с международным участием «Актуальные вопросы медицины критических состояний» (Санкт-Петербург, 2024); Всероссийской конференции с международным участием «Беломорский симпозиум X» (Архангельск, 2024); VI Съезде Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов (Москва, 2024); Всероссийском медицинском форуме «Жигулевская долина-2024» (Самара, 2024).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (протокол №3/3 от 08.04.2024 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные результаты исследования и основные положения диссертационной работы внедрены в клиническую практику Центра анестезиологии и реаниматологии и интенсивной терапии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России и отделения реанимации и интенсивной терапии АО «Европейский Медицинский Центр».

Материалы исследования используются в преподавании курса анестезиологии и реаниматологии клиническим ординаторам и аспирантам кафедры анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Личный вклад автора

Диссертация является результатом обобщения работы автора с 2016 до 2023 годы, выполненных на кафедре анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. В этот период проведены научное обоснование, разработка протокола исследования, освоение и внедрение методик исследования, а также разработка клинко-лабораторной оценки надпочечниковой и тиреоидной дисфункций при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации и управлении температурой тела. Автор принимал непосредственное участие в лечении всех пациентов, включенных в исследование. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии в проведении всех этапов исследования: от постановки и клинической реализации задач до статистической обработки полученных данных, их анализа, формулировки выводов,

публикации результатов в научных изданиях и в виде докладов, а также внедрении разработанных методов диагностики и лечения эндокринопатий критических состояний.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 20 печатных работ, в том числе 17 научных статей в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, из них 13 статей в изданиях, индексируемых в международных базах (Scopus, Web of Science); 1 иная публикация; 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Материалы диссертации представлены на 299 страницах компьютерного текста, включающего введение, главу обзора литературы, 8 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, содержащего 285 источников, из которых 62 отечественных и 223 зарубежных, 6 приложений. Работа иллюстрирована 46 рисунками и 58 таблицами (9 таблиц в приложениях).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В представленное проспективное когортное одноцентровое исследование вошли 106 пациентов, находящихся в КС, последовательно поступавших в отделение в период с 2016 по 2019 год в соответствии с критериями включения и исключения. Из 106 пациентов ЭКМО была проведена у 47 пациентов, УТТ – у 59 пациентов. Период наблюдения пациентов начинался с момента инициации ЭКМО или УТТ и продолжался до завершения ЭКМО или УТТ. Исследование выполнено на базе отделения анестезиологии и реаниматологии №2 ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России в период с октября 2016 по май 2019 года. Проведение научно-исследовательской работы было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (протокол № 9 от 25.04.2016).

В рамках настоящей диссертационной работы сформирована когорта пациентов с различной этиологией КС, объединенных по унифицированному критерию – высокой степени тяжести, требующей применения ЭКМО и УТТ.

Надпочечниковая дисфункция критического состояния.

В работе было выделено два клинико-лабораторных профиля НДКС:

1. Развернутый клинико-лабораторный профиль НДКС со следующими диагностическими критериями: артериальная гипотензия со снижением среднего артериального давления (АД ср.) ниже 65 мм рт. ст., требующая для ее коррекции введения норадреналина в дозе $\geq 0,2$ мкг/кг/мин; гипонатриемия ≤ 135 ммоль/л; отсутствие сердечной недостаточности или ее компенсация; отсутствие гиповолемии.
2. Редуцированный клинический профиль НДКС со следующими диагностическими критериями: артериальная гипотензия со снижением АД ср. ниже 65 мм рт. ст., требующая для ее коррекции введения норадреналина в дозе $\geq 0,2$ мкг/кг/мин; отсутствие сердечной недостаточности или ее компенсация; уровень натрия > 135 ммоль/л; отсутствие гиповолемии.

Тиреоидную дисфункцию критического состояния (ТДКС) диагностировали при уровне ТТГ у нижней границы референсных значений или ниже и низком уровне св. Т3 и/или св. Т4 в плазме крови и сочетании двух и более факторов: брадикардия; гастростаз; в день подключения к ЭКМО спонтанная гипотермия или отсутствие лихорадки на фоне инфекционного процесса.

В рамках диагностики сепсиса нами использовались стандартные определения из третьих дефиниций сепсиса: наличие очага инфекции и нарастание тяжести состояния по шкале Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) на два и более баллов.

**Клиническая характеристика 47 пациентов, которым была показана
экстракорпоральная мембранная оксигенация**

Критерии включения: пациенты старше 18 лет; ЭКМО.

Критерии исключения: смерть мозга (Шкала комы Глазго менее 3 баллов); применение синтетических глюкокортикоидов и аналогов соматостатина; наличие в анамнезе нарушений функциональной активности щитовидной железы (в день начала исследования оценивали уровень антител к рецепторам ТТГ) и надпочечников.

В Таблице 1 представлена общая характеристика пациентов. Медиана возраста составила 46 лет (32–55), соотношение численности мужчин и женщин составило 28 (59,6%) и 19 (40,4%), соответственно. До проведения вено-венозной (ВВ) ЭКМО причиной развития дыхательной недостаточности была вирусная пневмония – у 28 (70%) пациентов; бактериальная пневмония выявлена у 12 (30%) пациентов; у 7 пациентов показанием к проведению вено-артериальной (ВА) ЭКМО явилась острая сердечно-сосудистая недостаточность вследствие миокардита (n=3), острого инфаркта миокарда (n=2), остановки кровообращения (n=2). Большинство пациентов были переведены из клиник первичной госпитализации – 39 (82,9%) пациентов.

Сопутствующая патология была представлена преимущественно гипертонической болезнью – у 9 (19,1%) пациентов и сахарным диабетом 2 типа – у 7 (14,9%) пациентов, также проводилась оценка антител к рецепторам ТТГ (референсные значения $< 1,5$ – отрицательно; $\geq 1,5$ – положительно).

Таблица 1 – Демографические показатели, спектр сопутствующих заболеваний, основные заболевания у 47 пациентов до начала ЭКМО

Параметры	Все пациенты, n=47
Возраст, Ме (Q1-Q3)	46 (32–55)
Пол м/ж, n	28/19
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме (Q1-Q3)	27 (24–29)
Антитела к рецепторам ТТГ, Ме (Q1-Q3)	0,89 (0,4–1)
Сопутствующая патология:	
- гипертоническая болезнь, n (%)	9 (19,1%)
- сахарный диабет 2 типа, n (%)	7 (14,9%)
- болезнь Паркинсона, n (%)	1 (2,1%)
- бронхиальная астма, n (%)	1 (2,1%)
- геморрагический шок, n (%)	1 (2,1%)
- лейкоз, n (%)	1 (2,1%)
- антифосфолипидный синдром, n (%)	1 (2,1%)
- криптогенная эпилепсия	1 (2,1%)
- субарахноидальное кровоотечение, n (%)	1 (2,1%)
Причина острой дыхательной недостаточности, не корригируемая ИВЛ:	40 (85%)
- бактериальная пневмония, n (%)	12 (30%)
- вирусная пневмония, n (%)	28 (70%)
Причина острой сердечно-сосудистой недостаточности:	7 (15%)
- миокардит, n (%)	3 (42,8%)
- острый инфаркт миокарда, n (%)	2 (28,6%)
- остановка сердечной деятельности, n (%)	2 (28,6%)
Перевод из клиники первичной госпитализации, n (%)	39 (82,9%)
Длительность от начала заболевания до: поступления в ОРИТ, сут., Ме (Q1-Q3)	4 (0–10)
начало ЭКМО, сут., Ме (Q1-Q3)	4 (0–10)
Длительность спонтанного дыхания от момента госпитализации до ИВЛ, сут., Ме (Q1-Q3)	1 (0–5)
Длительность от момента на ИВЛ до начала ЭКМО, сут., Ме (Q1-Q3)	3 (1–4)
Примечание: ИВЛ – искусственная вентиляция легких	

На момент принятия решения об инициации ЭКМО проводилось всестороннее клинико-неврологическое обследование пациента. Перед инициацией ВВ-ЭКМО медиана шкалы SOFA составила 11 баллов, р/ф – 67. Сердечный индекс на момент подключения ВА-ЭКМО составлял 1,8 (1,3–2) л/мин/м².

Дизайн исследования. В Таблице 2 представлено распределение пациентов на ЭКМО в зависимости от исходов, наличия/отсутствия эндокринной патологии.

Таблица 2 – Сравнительная таблица групп пациентов на ЭКМО (n=47)

Группа	Характеристика	n	Сравнение
1. Разделение групп в зависимости от наличия/отсутствия НД			
I (НД+), состоящая из I-1a и I-1б с сосудистой недостаточностью (норадреналин $\geq 0,2$ мкг/кг/мин)	Получали гидрокортизон; оценка уровня АКТГ и общего кортизола в динамике.	29	I (НД+) "с" I-2 (НД-)
→ I-1a	НД+ Гипонатриемия (ГипоNa+)	11	I-1б "с" I-1a
→ I-1б	НД+ без гипонатриемии (ГипоNa-)	18	
I-2 (НД-)	Не получали гидрокортизон; оценка уровня АКТГ и общего кортизола в динамике	18	I-2 "с" I-1a I-2 "с" I-1б
2. Разделение групп в зависимости от наличия/отсутствия ТД			
II-1 (ТД+)	Получали левотироксин; оценка уровня ТТГ, св. Т4, св. Т3 в динамике	20	II-1 (ТД+) "с" II-2 (ТД-)
II-2 (ТД-)	Получали левотироксин; оценка уровня ТТГ, св. Т4, св. Т3 в динамике	27	
3. Разделение групп в зависимости от наличия/отсутствия надпочечниковой + тиреоидной дисфункции (НД+, ТД+/НД-, ТД-)			
III-1 (НД+, ТД+)	Получали гидрокортизон и левотироксин; оценка уровня АКТГ, общего кортизола, ТТГ, св.Т4 и св. Т3 в динамике	17	III-1 "с" III-2
III-2 (НД-, ТД-)	Не получали гидрокортизон и левотироксин; оценка уровня АКТГ, общего кортизола, ТТГ, св.Т4 и св. Т3 в динамике	15	
4. Разделение пациентов на ЭКМО в зависимости от исхода			
Выжившие	Оценка уровня АКТГ, общего кортизола, ТТГ, св.Т4 и св.Т3 в динамике	18	
Умершие	Оценка уровня АКТГ, общего кортизола, ТТГ, св.Т4 и св.Т3 в динамике	29	
Примечание: Особенности группировки – общее количество пациентов распределено по группам с возможными пересечениями			

Распределение пациентов в зависимости от наличия/отсутствия надпочечниковой дисфункции при проведении ЭКМО. Пациенты были распределены на две группы: группа I-1

(n=29) – пациенты с надпочечниковой дисфункцией (НД+), получавшие гидрокортизон, и группа I-2 (n=18) – пациенты без надпочечников, не получавшие гидрокортизон.

Группа I-1 (НД+), в свою очередь, была разделена на две подгруппы – I-1a и I-1б. Подгруппу I-1a (n=11) составляли пациенты с НД+ (ГипоNa+). В подгруппу I-1б (n=18) входили пациенты с НД+ без гипонатриемии (ГипоNa-). Гипонатриемию в группе I-1a рассматривали при уровне натрия в плазме крови 135 моль/л и ниже. Пациентов с ВА-ЭКМО распределяли в группе I (НД+) при наличии у них в дополнении к сердечной дисфункции сосудистой недостаточности, потребовавшей инфузии норадреналина в дозе $\geq 0,2$ мкг/кг/мин. Пациенты в группе I-2 (НД-) либо не требовали инфузии вазопрессоров, либо потребность в норадреналине была $<0,2$ мкг/кг/мин. Для решения различных аналитических задач, группы и подгруппы пациентов объединили различным образом: I (I-1a и I-1б) – I-2; I-1a – I-2; I-1б – I-2, I-1a – I-1б, затем полученные данные интерпретировали.

Распределение 47 пациентов на ЭКМО в зависимости от наличия/отсутствия тиреоидной дисфункции. Пациенты были распределены на две группы: группа II-1 (n=20) – пациенты с тиреоидной дисфункцией (ТД+), получавшие левотироксин натрия, и группа II-2 (n=27) – пациенты без тиреоидной дисфункции (ТД-), не получавшие левотироксин натрия.

Распределение пациентов на ЭКМО в зависимости от наличия/отсутствия сочетания надпочечниковой и тиреоидной дисфункций. С целью определения частоты и спектра эндокринопатий при проведении ЭКМО 47 пациентов были также проанализированы в отношении как сочетания тиреоидной и надпочечниковой дисфункций (получавшие гидрокортизон и левотироксин натрия), так и без эндокринопатий. В группу III-1 (НД+, ТД+) вошло 17/47 (36,2%) пациентов на ЭКМО, в группу III-2 (НД-, ТД-) вошло 15/47 (31,9%) пациентов без эндокринопатий.

Клиническая характеристика 59 пациентов, которым было показано управление температурой тела

В проспективное когортное одноцентровое исследование было последовательно включено 59 пациентов, нуждавшихся в проведении УТТ (управляемая нормотермия (УН), управляемая гипотермия (УГ)). Под УН понимали искусственное поддержание температуры тела пациента на уровне 36,5–37° С. Под УГ понимали искусственное поддержание температуры тела пациента на уровне 35–35,5° С. Управляемую нормотермию и управляемую гипотермию объединяли понятием управление температурой тела (УТТ). Управляемую нормотермию использовали при необходимости коррекции лихорадки, для нейропротекции или коррекции внутричерепной гипертензии. Управляемую гипотермию использовали для нейропротекции или

коррекции внутричерепной гипертензии (А.С. Самойлова и соавт., 2017; J.C. Jakobsen et al., 2020).

Сопутствующая патология была представлена преимущественно гипертонической болезнью у 29 (49,2%) пациентов и сахарным диабетом 2 типа у 7 (11,9%) пациентов. На момент принятия решения об инициации УТТ проводили клинико-неврологическое обследование пациента. Перед началом УТТ медиана шкалы SOFA составила 8 (6–10) баллов. Таким образом, состояние пациентов, находящихся в КС при начале УТТ, было тяжелым, прогнозируемая летальность, исходя из оценки по шкале Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE-II), составила 21,3%. Демографические показатели, спектр сопутствующих и основных заболеваний у 59 пациентов до начала УТТ представлен в Таблице 3.

Таблица 3 – Демографические показатели, спектр сопутствующих и основных заболеваний у 59 пациентов до начала УТТ

Параметры	Все пациенты, n= 59
Возраст, Ме (Q1–Q3)	54 (39–65)
Пол м/ж, n	38/21
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме (Q1–Q3)	27,9 (25,3–31,2)
Антитела к рецепторам ТТГ, Ме (Q1–Q3)	0,84 (0,6–0,93)
Сопутствующая патология: - гипертоническая болезнь, n (%) - сахарный диабет 2 типа, n (%) - болезнь Паркинсона, n (%) - гепатит С, n (%) - аортокоронарное шунтирование, n (%)	 29 (49,2%) 7 (11,9%) 3 (5,1%) 1 (1,7%) 1 (1,7%)
Показания к нормотермии, n=16: - черепно-мозговая травма, n (%) - ишемический инсульт, n (%) - аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние, n (%) - геморрагический инсульт, n (%)	 3 (18,7%) 2 (12,5%) 4 (25%) 7 (43,8%)
Показания к гипотермии, n=43: - венозный инсульт, n (%) - черепно-мозговая травма, n (%) - злокачественный ишемический инсульт, n (%) - вазоспазм и вторичная ишемия после аневризматического субарахноидального кровоизлияния, n (%) - геморрагический инсульт, n (%) - гипоксически-ишемическое повреждение мозга после остановки кровообращения, n (%) - геморрагическое пропитывание очага ишемии при ишемическом инсульте, n (%)	 8 (18,7%) 4 (9,3%) 17 (39,5%) 3 (7%) 6 (13,9%) 3 (7%) 2 (4,6%)

Дизайн исследования. В Таблице 4 представлено распределение пациентов на УТТ в зависимости от исходов, наличия/отсутствия эндокринной патологии и заместительной гормональной терапии гидрокортизоном и левотироксином натрия.

Таблица 4 – Сравнительная таблица групп пациентов при применении УТТ (n=59)

Группа	Характеристика	n	Сравнение
1. Разделение групп в зависимости от наличия/отсутствия НД			
IV-1 (НД+) с сосудистой недостаточностью (норадреналин $\geq 0,2$ мкг/кг/мин) более 4 часов	Получали гидрокортизон; оценка уровня АКТГ и общего кортизола в динамике	45	IV-1 (НД+) "с" IV-2 (НД-)
IV-2 (НД-) Пациенты без сосудистой недостаточности (САД ≥ 65 мм рт.ст. без вазопрессоров или норадреналин $< 0,2$ мкг/кг/мин)	Не получали гидрокортизон; оценка уровня АКТГ и общего кортизола в динамике	14	
2. Разделение групп в зависимости от наличия/отсутствия ТД			
V-1 (ТД+)	ТД+, получали левотироксин; оценка уровня ТТГ, св. Т4, св. Т3 в динамике	41	V-1 (ТД+) "с" V-1 (ТД+)
V-2 (ТД-)	ТД-, не получали левотироксин; оценка уровня ТТГ, св. Т4, св. Т3 в динамике	18	
3. Разделение групп в зависимости от наличия/отсутствия надпочечниковой + тиреоидной дисфункции (НД+, ТД+/НД-, ТД-)			
VI-1 (НД+, ТД+)	Получали гидрокортизон и левотироксин; оценка уровня АКТГ, общего кортизола, ТТГ, св. Т4 и св. Т3 в динамике	39	VI (НД+, ТД+) "с" VI (НД-, ТД-)
VI-2 (НД-, ТД-)	Не получали гидрокортизон и левотироксин; оценка уровня АКТГ, общего кортизола, ТТГ, св.Т4 и св. Т3 в динамике	12	
4. Разделение пациентов в зависимости от исхода			
Выжившие	Оценка уровня АКТГ, общего кортизола, ТТГ, св. Т4 и св. Т3 в динамике	39	
Умершие	Оценка уровня АКТГ, общего кортизола, ТТГ, св. Т4 и св. Т3 в динамике	20	
Примечание: Особенности группировки – общее количество пациентов (n=59) распределено по группам с возможными пересечениями			

Распределение 59 пациентов при УТТ в зависимости от наличия/отсутствия сосудистой недостаточности. Пациенты были распределены на две группы: группа IV-1 – пациенты с сосудистой недостаточностью, нуждающиеся в норадреналине в дозе $\geq 0,2$ мкг/кг/мин и получавшие гидрокортизон; группа IV-2 – пациенты без сосудистой недостаточности (не было необходимости во введении вазопрессорных препаратов, так как АД ср. было более 65 мм рт. ст. или для поддержания такого уровня АД ср. было необходимо введение норадреналина в дозе $< 0,2$ мкг/кг/мин), не получавшие гидрокортизон. Группа IV-1 (НД+) не была разделена на подгруппы в зависимости от уровня натрия в плазме крови при поступлении, поскольку рутинно использовали инфузию гипертонического раствора натрия хлорида для лечения отека мозга и внутричерепной гипертензии. Кроме этого, у части пациентов причиной диснатриемии были состояния, характерные для нейрореанимационных пациентов, но не имеющих отношения к НД. Например, полиурия вследствие холодового диуреза при проведении УГ, несахарный диабет, сольтеряющий синдром. Быстрая и точная дифференциальная диагностика этих состояний часто затруднена в реальных клинических условиях.

Распределение 59 пациентов при УТТ в зависимости от наличия/отсутствия тиреоидной дисфункции. Пациенты были распределены также на две группы: группа V-1 (n=41) – пациенты с тиреоидной дисфункцией (ТД+), (получавшие левотироксин натрия) и группа V-2 (n=18) – пациенты без тиреоидной дисфункции (ТД-), не получавшие левотироксин натрия.

Распределение 59 пациентов при УТТ в зависимости от наличия/отсутствия сочетания надпочечниковой и тиреоидной дисфункций. С целью определения частоты и спектра эндокринопатий (сочетания НД и ТД) при применении УТТ 59 пациентов были также проанализированы в отношении как сочетания тиреоидной и надпочечниковой дисфункций (получавшие гидрокортизон и левотироксин натрия), так и состояния без эндокринопатий (не получавшие гидрокортизон и левотироксин натрия). В группу VI-1 (НД+, ТД+) вошло 39/59 (66,1%) пациентов на УТТ, в группу VI-2 (НД-, ТД-) вошло 12/59 (20,3%) пациентов без эндокринопатий.

Характеристика методов исследования

Демографические характеристики представлены описательной статистикой. Режимami УТТ явились: управляемая гипотермия (УГ, n=43 (72,9 %)) и управляемая нормотермия (УН, n=16 (27,1 %)).

Клинические методы оценки состояния пациентов. Пациентам ежедневно проводили оценку тяжести состояния, неврологического статуса и физикальный осмотр. В рамках диагностики сепсиса у пациентов на ЭКМО и УТТ нами использовались стандартные

определения из третьих дефиниций сепсиса: наличие очага инфекции и нарастание тяжести состояния по шкале SOFA на два и более баллов.

Методы лабораторной и инструментальной диагностики. Лабораторные исследования включали в себя клинический и биохимический анализы крови (ежедневное выполнение). *Исследование уровней гормонов в плазме крови* проводили в день инициации ЭКМО, первые (С1), третьи (С3), пятые (С5), седьмые сутки (С7) и далее каждые вторые сутки до последних суток на ЭКМО. Гормональные исследования включали в себя оценку систем «гипофиз-щитовидная железа» (ТТГ, св. Т3, св. Т4) и «гипофиз-надпочечники» (общий кортизол, АКТГ) в плазме крови. Время забора крови на ТТГ, св. Т4, св. Т3, АКТГ и общий кортизол зависело от времени инициации ЭКМО. Последующую оценку уровня гормонов выполняли с 6 до 8 утра из центрального венозного катетера. При анализе полученных результатов были использованы существующие референсные значения ТТГ (0,4–4,0 мЕД/л), св. Т3 (3,1–6,8 пмоль/л) и св. Т4 (12–22 пмоль/л), АКТГ (4,7–48,8 пг/мл) и общего кортизола (171–536 нмоль/л) в плазме крови.

По результату проведенного анализа литературных данных не было выявлено влияние гемодиализации на показатели исследуемых гормонов (F. AlEnezi et al., 2014; R. Bellomo et al., 2021). Забор крови на такие показатели, как креатинин, мочевины, калий, натрий, хлор, аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), общий билирубин, С-реактивный белок, прокальцитонин, лактат были включены в исследование или до начала ГДФ, или через 24 часа после завершения ГДФ.

Методы лабораторной диагностики при УТТ (дополнительно к указанным выше исследованиям). Исследование уровней гормонов в плазме крови проводилось в день перед инициацией УТТ, далее на первые, третьи, пятые сутки (С1, С3, С5) и в день прекращения УТТ. Гормональные исследования включали в себя оценку систем «гипофиз – щитовидная железа» (ТТГ, св. Т3, и св. Т4) и «гипофиз-надпочечники» (общий кортизол, АКТГ). Время забора крови на ТТГ, св. Т4, св. Т3, АКТГ и общий кортизол до момента инициации УТТ зависело от времени начала УТТ. Последующая оценка уровня гормонов выполнялась с 6.0 до 8.00 из центрального венозного катетера.

Сравнительный анализ между группами и подгруппами. При ЭКМО исследовательская точка 1 (день инициации ЭКМО) соответствовала состоянию, при котором больной уже находился на ЭКМО, но фармакологические эффекты гидрокортизона еще не успели реализоваться. Выбор исследовательской точки 2 (третьи сутки, С3) от начала терапии гидрокортизоном и, соответственно, ЭКМО был обусловлен тем, что к третьим суткам экзогенный гидрокортизон уже полностью реализует все свои эффекты, и эта точка (С3) соответствует фармакологической компенсации НД. При сравнении групп в этой точке становится понятным влияние гидрокортизона на динамику состояния пациентов, находящихся

в КС и требовавших применения в ЭКМО. Выбор исследовательской точки 3 (последние сутки проведения ЭКМО) обусловлен фактом отлучения ЭКМО или развитием летального исхода.

УТТ может влиять на регуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой/тиреоидной систем на всех этапах его проведения. С этой целью было принято решение провести сравнительный анализ между исследуемыми группами в шести исследовательских точках: исследовательская точка 1 – до момента индукции УТТ, исследовательская точка 2 – первые сутки (C1) от момента начала УТТ, исследовательская точка 3 – третьи сутки (C2) от момента начала УТТ, исследовательская точка 4 – пятые сутки (C3) от момента начала УТТ, исследовательская точка 5 (C5), исследовательская точка 6 (последние сутки проведения УТТ). Выбор исследовательской точки 6 обусловлен фактом прекращения УТТ.

Методы заместительной гормональной терапии

НДКС диагностируется при развитии сосудистой недостаточности, требующей применения вазопрессоров в дозе $\geq 0,2$ мкг/кг/мин в течение более 4 часов. В таких случаях к проводимой терапии добавляли внутривенное введение гидрокортизона в качестве заместительной гормональной терапии.

Режим дозирования гидрокортизона. Согласно современным рекомендациям (R.T. Scaramuzzo et al., 2015), при развитии КС допускается введение гидрокортизона в суточной дозе 300 мг. Схема применения включала:

- 1-е сутки: 300 мг (100 мг в/в болюсно, затем по 50 мг 4 раза в сутки болюсно);
- 2-е и последующие сутки: по 50 мг 4 раза в сутки (в 6:00, 12:00, 18:00 и 00:00).

Снижение дозы и переход на энтеральную форму. Уменьшение дозы гидрокортизона начинали с 00:00, снижая ее на 25–50 мг/сут. Коррекцию дозы проводили после полной отмены норадреналина. Переход на пероральный прием гидрокортизона осуществляли при достижении стабильной дозы 75–50 мг/сут. В этом случае препарат назначали в два приема (6:00 и 12:00). При необходимости терапию гидрокортизоном продолжали и после прекращения ЭКМО.

Определение, диагностика и лечение тиреоидной дисфункции, вызванной критическим состоянием. В нашей работе использовался термин «тиреоидная дисфункция, вызванная критическим состоянием» (ТДКС) – преходящее нарушение в рамках полиорганной дисфункции, проявляющееся лабораторными (низкий/нижненормальный ТТГ, сниженные св. Т4 и/или св. Т3) и клиническими признаками (брадикардия, гастростаз, гипотермия (перед подключением к ЭКМО)). Предложенное нами определение основано на нескольких ключевых положениях. Согласно российским клиническим рекомендациям, вторичный гипотиреоз предполагается при низком или погранично нормальном уровне ТТГ в сочетании со сниженным уровнем св. Т4 (В.В. Фадеев, 2012). Однако в настоящее время отсутствуют четкие критерии оценки уровней ТТГ и

тиреоидных гормонов на фоне УТТ и применения ЭКМО, что затрудняет диагностику вторичного гипотиреоза в таких условиях.

В связи с этим мы предположили, что сочетание низкого/низконормального ТТГ со сниженным св. Т4 и/или св. Т3, а также наличие соответствующих клинических проявлений, может служить диагностическим критерием ТДКС у пациентов на УТТ и ЭКМО. Кроме того, у пациентов в крайне тяжелом состоянии возможно быстрое развитие не только лабораторных, но и клинических признаков, сходных с гипотиреозом. Коррекция состояния потребовала увеличения дозы левотироксина натрия до 3 мкг/кг/сут, что привело к положительному клиническому эффекту (К.А. Попугаев, 2013; O.V. Sakharova, S.E. Inzucchi, 2007). В настоящее время в России отсутствуют официальные рекомендации по коррекции дозы и способам введения левотироксина натрия у пациентов в КС. Поэтому при выборе терапии мы руководствовались доступными литературными данными (М.И. Балаболкин и соавт., 2007; H. Liu et al., 2023).

Ключевые принципы назначения левотироксина: у пациентов с ранее диагностированным гипотиреозом, находящихся в тяжелом состоянии, дозу тиреоидных гормонов рекомендуется увеличивать в 2–3 раза (М.И. Балаболкин и соавт., 2007; A.L. Vinagre, M.V. Souza, 2011); снижение абсорбции левотироксина может быть обусловлено: приемом ингибиторов протонной помпы, атонией желудка, отеком слизистой кишечника, постоянным энтеральным питанием. В подобных случаях для достижения эутиреоидного состояния может потребоваться повышение дозы до 3 мкг/кг/сут (К.А. Попугаев, 2013). Аналогичный подход применялся в исследовании A.L. Vinagre и M.V. Souza (2011) при развитии полиорганной дисфункции.

Критерии диагностики при ЭКМО/УТТ: ТТГ $\leq 2,5$ мЕд/л + сниженные св. Т3 и/или св. Т4; брадикардия (<60 уд./мин); гастростаз (>500 мл/6 ч); гипотермия ($<36^{\circ}\text{C}$), (у пациентов перед подключением к ЭКМО) или отсутствие лихорадки при инфекции. Препарат не назначали пациентам с острым инфарктом миокарда.

В рамках нашей диссертационной работы левотироксин натрия вводился через назогастральный зонд в опорожненный желудок в измельченном виде, разведенным в физиологическом растворе в объеме 20 миллилитров.

Схема лечения левотироксином:

- Стартовая доза: 3 мкг/кг/сут (2 приема, в 6.00–18.00), со 2-х суток – 1,6–1,8 мкг/кг/сут, в 6.00. После введения зонд закрывали на два часа.
- Пациенты >65 лет: 1,0–1,2 мкг/кг/сут.
- В период УТТ или ЭКМО: контроль: ежедневно – частота сердечных сокращений (ЧСС), усвоение питания; каждые 48 ч – ТТГ, св. Т4, св. Т3, глюкоза, электролиты. С учетом оценки ТТГ и св. Т4 и св.Т3 риск передозировки левотироксина натрия был исключен. Критерии снижения

дозы левотироксина предусматривали уменьшение дозировки на 50% от исходной, когда температура тела поднималась выше 38,3° С у пациентов на ЭКМО (или после окончания УТТ).

- **Коррекция дозы:**

- Снижение на 50% при гипертермии ($>38,3^{\circ}\text{C}$)
- Снижение на 25–50 мкг каждые двое суток до полной отмены – при ЧСС >60 уд./мин.
- Снижение на 25–50 мкг каждые сутки до полной отмены – при достижении уровня св. Т4 верхней границы референсных значений.

Длительность приема левотироксина натрия составила 8 (6,5–12) дней при применении ЭКМО. Длительность приема левотироксина натрия составила 5 (4–8) дней при применении УТТ.

Методы статистического анализа

Статистическая обработка данных выполнялась в программе IBM SPSS Statistics. Для оценки исследуемых групп были использованы методы описательной статистики (Me – медиана, 25% – первый квартиль и 75% – третий квартиль). Для проверки нормальности выборки использовались критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении исследуемого показателя был использован параметрический критерий. Учитывая, что большинство показателей не подчинялось нормальному распределению, мы воспользовались непараметрическими критериями. Внутригрупповая корреляция признаков оценивалась коэффициентом ранговой корреляции Спирмена (rs). Достоверность различий между двумя несвязанными группами оценивалась U-критерием Манна-Уитни. Для сравнения качественных признаков применялся критерий χ^2 . Для оценки изменения параметра во времени для двух связанных выборок использовался критерий Уилкоксона (W). По ROC-кривым сравнивалась диагностическая значимость выявленных межгрупповых различий, с расчетом чувствительности и специфичности. Проводился однофакторный дисперсионный анализ или точный тест Фишера. Для дисперсионного анализа повторных измерений использовался критерий Фридмана. Критический уровень значимости при проверке нулевой гипотезы принимался $<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частота развития надпочечниковой и тиреоидной дисфункции у пациентов критического состояния при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации или управлении температурой тела

Среди пациентов на ЭКМО надпочечниковая дисфункция (группа I-1 (НД+)) была выявлена у 61,7% (29 из 47). При этом у 37,9% (11 из 29) отмечался развернутый клинико-

лабораторный профиль (подгруппа I-1a (НД+, ГипоNa+)), тогда как у 62,1% (18 из 29) наблюдался редуцированный клинический профиль, (подгруппа I-1б (НД+, ГипоNa-)). Тиреоидная дисфункция (II-2 (ТД+)) диагностирована у 42,6% пациентов (20 из 47). Сочетанное поражение эндокринной системы (надпочечниковая и тиреоидная дисфункции – группа III-1 (НД+, ТД+)) выявлено у 36,2% (17 из 47), тогда как у 31,9% (15 из 47) данных эндокринных нарушений обнаружено не было (группа III-2 (НД-, ТД-)).

В группе УТТ надпочечниковая дисфункция (группа IV-1 (НД+)) зарегистрирована у 76,3% пациентов (45 из 59). Тиреоидная дисфункция наблюдалась в 69,4% случаев (группа V-1 (ТД+), при этом 66,1% (39 из 59) имели сочетанную надпочечниковую и тиреоидную дисфункцию. Изолированная надпочечниковая дисфункция наблюдалась у 10,2% (6 из 59), изолированная тиреоидная дисфункция – у 3,4% (2 из 59). Отсутствие эндокринных нарушений отмечено у 20,3% пациентов (12 из 59).

Особенности клинико-лабораторных проявлений надпочечниковой и тиреоидной дисфункции на разных этапах проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации или управления температурой тела

Распределение группы I-1(НД+) и I-2 (НД-). На момент инициации ЭКМО пациенты группы I-1 (НД+) имели достоверно более высокую балльную оценку по шкале SOFA по сравнению с пациентами группы I-2 (НД-), (Me 12 (9–13) – 8 (6,7–11); $p=0,04$). Количество дней от момента заболевания до поступления в ОРИТ (Me 4 (1–9) – 1(2), $p=0,002$) и инициации ЭКМО (Me 9 (5–18) – 1 (2), $p=0,002$) было достоверно выше в группе I-1 (НД+) по сравнению с группой I-2 (НД-). Период проведения ИВЛ до момента инициации ЭКМО был длительнее у пациентов группы I-1 (НД+) по сравнению с пациентами группы I-2 (НД-), (Me 5 (2,5–8,5) – 1 (1–3,2), $p=0,001$). Это обусловлено преобладанием характера патологий в группе I-1 (НД+), исходно не связанных с дыхательной дисфункцией (геморрагические осложнения, декомпенсация сахарного диабета, лейкоз, антифосфолипидный синдром, криптогенная эпилепсия, субарахноидальное кровоизлияние), потребовавших впоследствии проведения ЭКМО. Таким образом, тяжесть состояния в подгруппе I-1б перед подключением ЭКМО была обусловлена сопутствующей патологией и длительностью КС.

Распределение подгруппы I-1a (НД+, ГипоNa+) и I-2 (НД-). Пациенты с развернутым клинико-лабораторным профилем надпочечниковой дисфункции I-1a (НД+, ГипоNa+) по сравнению с пациентами без надпочечниковой дисфункции (НД-) были достоверно старше по возрасту (Me 58 (46–67) – 49 (45–57) , $p=0,012$), у них был достоверно дольше период от дебюта заболевания и поступления в ОРИТ до начала ЭКМО (3 (2–10) – 1(2); $p=0,02$). Подгруппа I-1a

(НД+, ГипоNa+) была достоверно тяжелее на момент начала ЭКМО (SOFA, Ме 12 (10–13) – 8 (6,7–11), $p=0,04$).

Распределение пациентов на ЭКМО на подгруппу I-1б (НД+, ГипоNa-) и группу I-2 (НД-). Пациенты в подгруппе I-1б (НД+, ГипоNa-) были достоверно младше по возрасту (33 (32–46) – 49 (45–57)), $p=0,012$. Частота переводов из клиники первичной госпитализации (94% – 66,7%; $p=0,035$), количество дней от момента заболевания до инициации ЭКМО (Ме 3,5 (1–7) – 0) и период наблюдения (11 (6,7–18) – 5 (4–8); $p=0,001$) в подгруппе I-1б (НД+, ГипоNa-) были достоверно выше. Тяжесть состояния по шкале SOFA достоверно была хуже у пациентов в подгруппе I-1б (НД+, ГипоNa-) по сравнению с группой I-2, (11,5 (7,7–12) – 8 (6,7–11); $p=0,04$).

Распределение пациентов на ЭКМО на подгруппы I-1б (НД+, ГипоNa-) и I-1а (НД+, ГипоNa+). Пациенты подгруппы I-1а (НД+, ГипоNa+) были достоверно старше по возрасту (58 (46–67) – 33 (32–46); $p=0,012$). Пациенты I-1б (НД+, ГипоNa-) и I-1а (НД+, ГипоNa+) не различались по шкале SOFA (Ме 12 (10–13) – 11,5 (7,7–12); $p=0,1$). По шкале APACHE II количество баллов было статистически значимо выше в подгруппе I-1а (НД+, ГипоNa+) (Ме 27 (23–37) – 20,5 (18–23,2), $p=0,01$). Период наблюдения за пациентами в подгруппе I-1б (НД+, ГипоNa-) был длительнее, чем в подгруппе I-1а (НД+, ГипоNa+) (Ме 11 (6,7–18) – 7 (3–9); $p=0,02$).

В нашем исследовании проведенный ROC-анализ (Рисунок 1) продемонстрировал, что применение ЭКМО у людей в возрасте старше 45 лет с чувствительностью 72% и специфичностью 50% прогнозировало развитие летального исхода. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что возраст сам по себе не может и не должен рассматриваться в качестве критерия, на основании которого следует принимать решение о целесообразности начала ЭКМО.

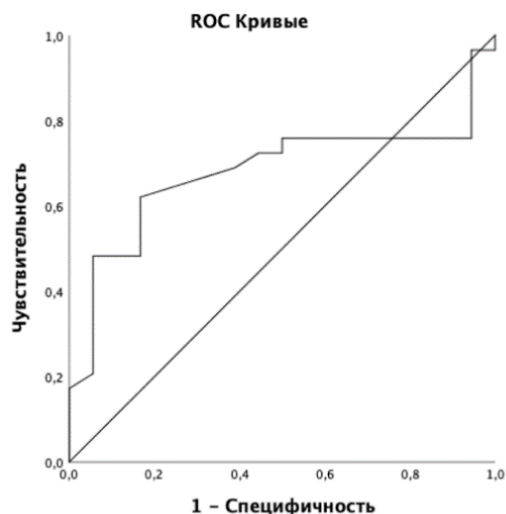


Рисунок 1 – ROC-кривая прогнозирования неблагоприятного исхода с учетом возраста (старше 45 лет) при применении ЭКМО. AUC=0,68; $p=0,04$

Возраст пациента всегда должен быть интерпретирован вместе с оценкой тяжести состояния, при этом учитывается как тяжесть коморбидного состояния, так и тяжесть основной патологии.

Распределение пациентов на ЭКМО на группу с ТД+ и без ТД-. Перед началом проведения ЭКМО пациенты с ТД+ (группа II-1) не различались по шкале SOFA и APACHE по сравнению с пациентами без ТД- (группа II-2). Достоверных различий по возрасту выявлено не было. Период проведения ИВЛ до момента инициации ЭКМО был длительнее у пациентов группы II-1 (ТД+) по сравнению с группой II-2 (ТД-), (Ме 6 (3–9) – 2 (1–4)); $p=0,02$. Количество дней от момента заболевания до начала ЭКМО было статистически значимо выше в группе II-1 (ТД+) по сравнению с группой II-2 (ТД-), (Ме 7 (4–14) – 1 (2)); $p=0,01$. Это обусловлено переводом группы II-1 (ТД+) из клиник первичной госпитализации 20 (100%). Пациентов с вирусной пневмонией статистически значимо было в группе II-1 (ТД+) по сравнению с группой II-2 (ТД-) (80% – 44,4%; $p=0,028$).

Распределение пациентов на группы с IV-1 (НД+) и без IV-2 (НД-) при проведении УТТ. Исходно до терапии гидрокортизоном в группе IV-1 (НД+) был достоверно выше уровень натрия (Ме 150–143 ммоль/л, $p=0,001$) и хлора (Ме 118–106 ммоль/л, $p=0,01$) непосредственно перед началом УТТ (C0) и в первые сутки (C1) УТТ. Гипернатриемия была обусловлена более частым использованием гипертонического раствора в группе IV-1 (НД+) с противоотечной целью. Количество дней от момента заболевания до поступления в ОРИТ и инициации УТТ было больше в группе IV-1 (НД+) по сравнению с группой IV-2 (НД-) (Таблица 5).

Таблица 5 – Состояние пациентов, находящихся в КС перед началом УТТ, и длительность проведения УТТ

Параметры	Все пациенты, n=59
SOFA на момент применения УТТ, сут., Ме (Q1–Q3)	8 (6–10)
APACHE II, сут., Ме (Q1–Q3)	22 (16,5–25,5)

Распределение пациентов на группу V-1 (ТД+) и группу V-2 (ТД-) при проведении УТТ. Количество дней от момента заболевания до поступления в ОРИТ и начала УТТ было статистически значимо выше в группе V-1 (ТД+) по сравнению с группой V-2 (ТД-). Это обусловлено переводом группы V-1 (ТД+) из клиник первичной госпитализации – 18 пациентов (43,9% – 33,3%; $p=0,04$). Потребность в норадреналине в группе V-1 (ТД+) была достоверно значительно выше (Ме 0,32–0,09 мкг/кг/мин; $p=0,03$). Перед началом проведения УТТ пациенты с ТД (группа V-1) не различались по шкале SOFA и APACHE II при сравнении с пациентами без ТД (группа V-2) (Таблица 6).

Таблица 6 – Сравнение групп V-1 (ТД+) и V-2 (ТД-) по демографическим показателям, спектру сопутствующих патологий и тяжести состояния непосредственно перед началом проведения УТТ

Параметры	Группа V-1 (ТД+), n=41	Группа V-2 (ТД-), n=18	p
Пол, мужчины/женщины, n (%)	22/19	16/2	0,009
APACHE II	23,5 (21–26)	25 (14–26)	0,2
SOFA, Ме (Q1–Q3)	8 (5,8–11)	9 (6–9,5)	0,1
Управляемая нормотермия, n (%)	8 (19,5%)	8 (44,4%)	0,047
Управляемая гипотермия, n (%)	33 (80,5%)	10 (55,6%)	0,047
Перевод из клиники первичной госпитализации, n (%)	18 (43,9%)	6 (33,3%)	0,044
Сутки от момента заболевания до инициации УТТ, Ме (Q1–Q3)	2 (1–3)	1	0,001

Разделение пациентов на группу VI-1 (НД+,ТД+) и группу VI-2 (НД-,ТД-). Перед началом УТТ пациенты с НД+ и ТД+ (группа VI-1, n=39) имели достоверно более высокую балльную оценку по шкале SOFA по сравнению с пациентами без НД- и ТД- (группа VI-2), (Ме 8 (6,5–11) – 7 (6–8); p=0,01) что, очевидно, свидетельствует о том, что такое сочетание эндокринопатий существенно утяжеляет состояние пациентов. Количество дней от момента заболевания до инициации УТТ было статистически значимо выше в группе VI-1 (НД+, ТД+) по сравнению с группой VI-2 (НД-, ТД-), (Ме 2 (1–3) – 1; p=0,001).

Взаимосвязь клинических признаков надпочечниковой и тиреоидной дисфункции с уровнем гормонов в плазме крови у пациентов во время проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации или управления температурой тела

Распределение пациентов на ЭКМО на подгруппы I-1a (НД+, ГипоNa+) и I-2 (НД-) при проведении ЭКМО. При оценке эндокринного статуса в подгруппе I-1a (НД+, ГипоNa+) на фоне достоверно значимого низкого уровня общего кортизола (Ме 249 -509 нмоль/л; p=0,002) в исследовательской точке 1 потребность в дозе норадреналина статистически значимо была выше по сравнению с группой I-2 (НД-) (Рисунок 2).

В динамике в последние сутки проведения ЭКМО уровень кортизола в подгруппе I-1a (НД+, ГипоNa+) достоверно был выше по сравнению с группой I-2 (НД-), p=0,001. В подгруппе I-1a (НД+, ГипоNa+) уровень натрия в исследовательской точке 2 (третьи сутки проведения ЭКМО) на фоне терапии гидрокортизоном достиг референсных значений. Данный результат свидетельствует о проявлении минералокортикоидного эффекта гидрокортизона.

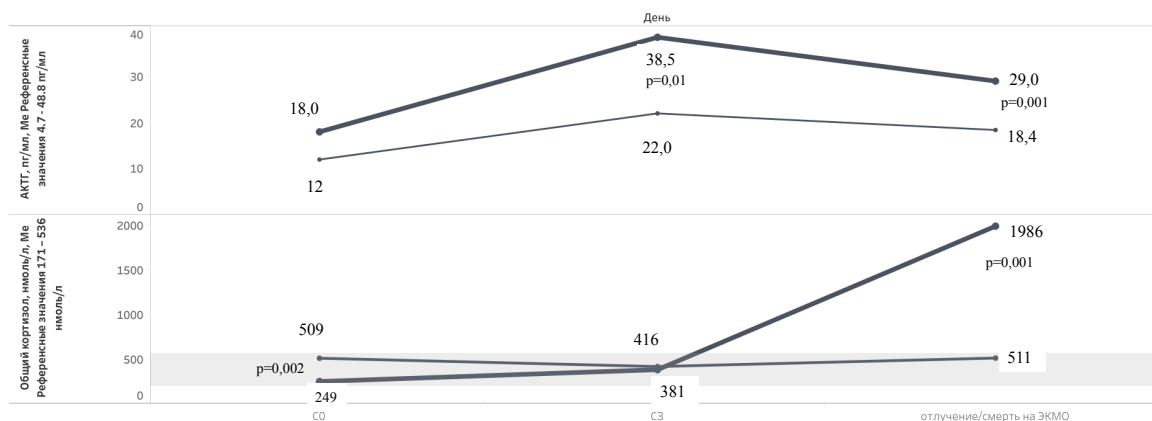


Рисунок 2— Сравнение подгруппы I-1a (НД+, ГипоNa+) (сплошная толстая линия) и группы I-2 (НД-) (сплошная тонкая линия) по лабораторным данным в исследовательской точке 1 (день инициация ЭКМО), исследовательской точке 2 (третьи сутки (С3) ЭКМО), исследовательской точке 3 (последние сутки проведения ЭКМО).

Распределение пациентов на ЭКМО на подгруппы I-1b (НД+, ГипоNa-) и I-1a (НД+, ГипоNa+). Уровень общего кортизола в подгруппе I-1a (НД+, ГипоNa+) в исследовательских точках 1 (день инициации ЭКМО) и 2 (третьи сутки ЭКМО) достоверно был ниже по сравнению с подгруппой I-1b (НД+, ГипоNa-) (Рисунок 3). В то же время в исследовательской точке 3 (последние сутки ЭКМО) общий кортизол в подгруппе I-1a (НД+, ГипоNa+) значительно превышал референсные значения и достоверно отличался от подгруппы I-1b (НД+, ГипоNa-).

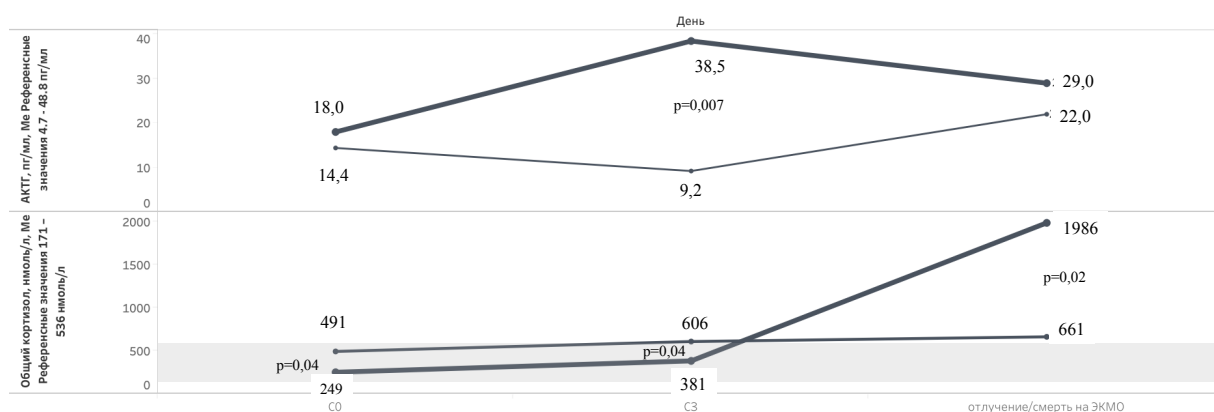


Рисунок 3 – Сравнение подгруппы I-1a (сплошная толстая линия) и группы I-1b (сплошная тонкая линия) по лабораторным данным в исследовательской точке 1 (день инициация ЭКМО), исследовательской точке 2 (третьи сутки (С3) ЭКМО), исследовательской точке 3 (последние сутки проведения ЭКМО)

Представленные данные отчетливо свидетельствуют о формировании в подгруппе I-1a (НД+, ГипоNa+) резистентность к кортизолу в последние сутки наблюдения.

ROC-анализ. Проведен ROC-анализ прогнозирования неблагоприятного исхода при уровне общего кортизола в плазме крови выше 509 нмоль/л (Рисунок 4) с чувствительностью

80% и специфичностью 50%. Учитывая существующие разночтения в вопросах об уровне общего кортизола в диагностике НД при КС, было принято решение внести дополнительный критерий – индекс кортикорезистентности. В приведенной статье D. Annane et al. (2000) кортикорезистентность рассматривалась в момент развития септического шока при уровне кортизола 938 нмоль/л и выше в плазме крови и была сопряжена с высокой смертностью. На сегодняшний день нет работ, анализирующих причины, приведшие к развитию кортикорезистентности, а, следовательно, и к высокой летальности, в рамках НДКС; не рассматривалась степень проявления клиничко-лабораторных признаков НДКС; отрицается оценка эффективности лечения гидрокортизоном (положительный гемодинамический ответ на введение гидрокортизона) без диагностического теста с синтетическим адренокортикотропным гормоном. Индекс кортикорезистентности (ИКР) рассчитывали, основываясь на верхней границе (536 нмоль/л) референсных значений общего кортизола (171–536 нмоль/л) в плазме крови: $ИКР = 536 \text{ (нмоль/л)} / \text{значение общего кортизола у пациента (нмоль/л)}$.

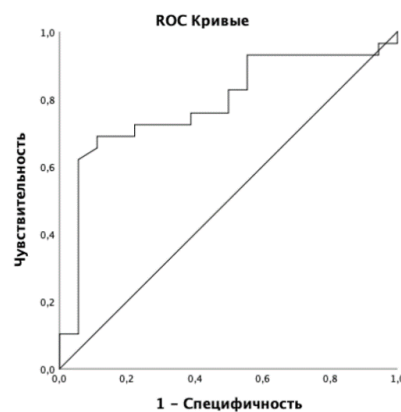


Рисунок 4 – ROC-кривая прогнозирования неблагоприятно исхода в зависимости от уровня общего кортизола в последние сутки проведения ЭКМО. AUC=0,78; p=0,001

Анализ индекса кортикорезистентности. В подгруппе I-1a (НД+, ГипоNa+) (n=11) ИКР снижался от Me 2,2 (исследовательская точка 1, день инициации ЭКМО) до Me 0,2 (исследовательская точка 3, последние сутки ЭКМО). Важный факт – в подгруппе I-1a (НД+, ГипоNa+) смертность достигала (90,9%). На основании полученных данных ИКР, как динамический показатель, подтверждает, что пациенты с явными признаками НД+, ГипоNa+ впоследствии развивают кортикорезистентность и рефрактерный септический шок. Таким образом, следует рассмотреть ИКР в рамках сосудистой недостаточности с двух позиций: 1) прогностически высокий риск развития кортикорезистентности $\geq 2,2$, а, следовательно, и летальности в будущем; 2) ИКР $< 0,2$ – высокий риск смертности (Рисунок 5).

Содержание кортизола также не является критерием диагностики НД, но необходим при оценке кортикорезистентности как прогностического критерия. Неблагоприятный исход при КС, если уровень кортизола низкий или превышает референсные значения. Высокий уровень кортизола в последние сутки проведения ЭКМО у подгруппы I-1a (НД+, ГипоNa+) обусловлен кортикорезистентностью – ключевой фактор проявления НД (N.C. Nicolaides, E. Charmandari, 2017). При этом у пациентов с редуцированным клиническим профилем резистентность к кортизолу не развивается. Сохраняющаяся высокая потребность в дозе норадреналина у пациентов подгруппы I-1a (НД+, ГипоNa+), обусловлена резистентностью к терапии гидрокортизоном, отсутствие эффективности которого вызвано развитием впоследствии кортикорезистентности. В подгруппе I-1б (НД+, ГипоNa-), у пациентов с редуцированным клиническим профилем, на фоне введения гидрокортизона имело место повышение чувствительности катехоламиновых рецепторов, и в результате происходили снижение и полная отмена норадреналина в динамике.

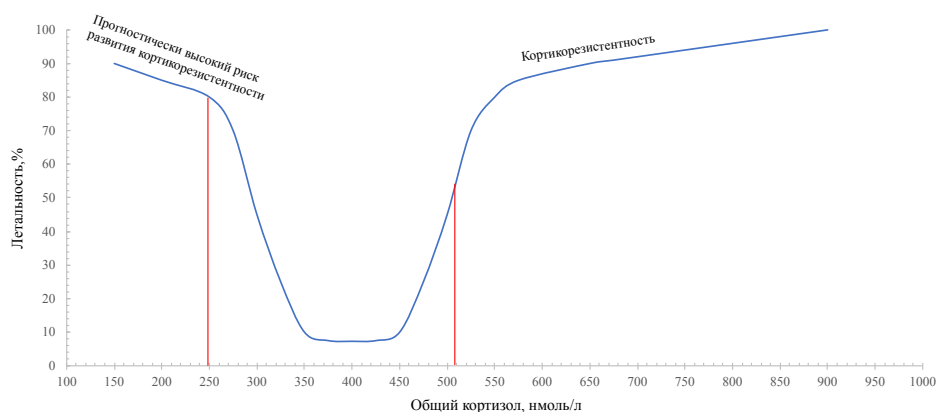


Рисунок 5 – Зависимость летальности от уровня общего кортизола в крови

Распределение пациентов на ЭКМО на группу с ТД+ и без ТД-. Достоверно значимые различия наблюдались между группой II-1 (ТД+) и II-2 (ТД-) по уровню ТТГ и св. Т4 в исследовательской точке 1 (день инициации ЭКМО) и исследовательской точке 2 (третьи сутки (С3) ЭКМО) и по уровню ТТГ в последние сутки наблюдения. Уровень св. Т4 в группе II-1 (ТД+) по сравнению с группой II-2 (ТД-) был ниже референсных значений в день инициации ЭКМО и на третьи сутки (С3) ЭКМО. Содержание св. Т3 статистически значимо было ниже в группе II-1 (ТД+) по сравнению с группой II-2 (ТД-) в исследовательской точке 2 (третьи сутки (С3) ЭКМО) и в последние сутки наблюдения. Однако на фоне проводимой терапии Л-Т4 мы достигали повышения уровня св. Т4 в последние сутки на ЭКМО, и различий между группами II-1 (ТД+) и II-2 (ТД-) выявлено не было (Рисунок 6).

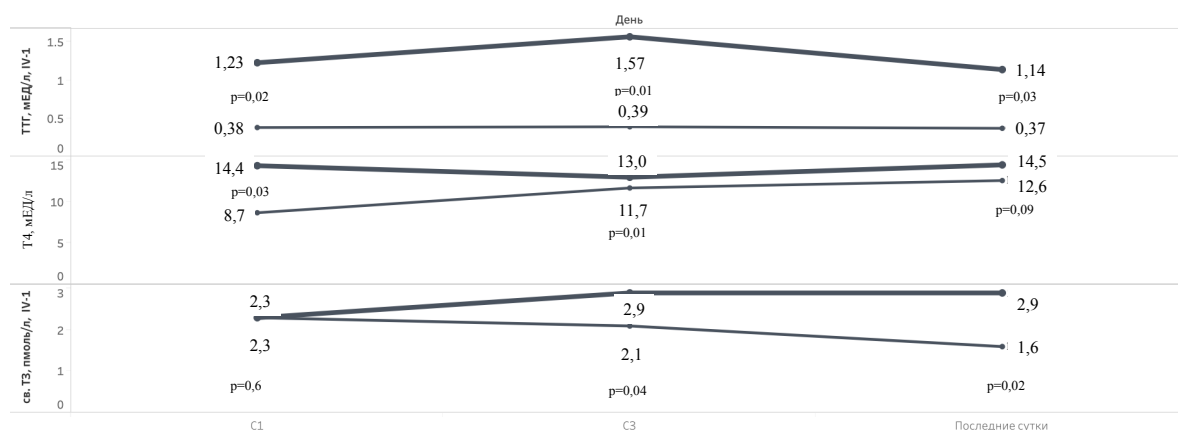


Рисунок 6 – Сравнение групп II-1 (ТД+), (сплошная тонкая линия) и II-2 (ТД-) (сплошная толстая линия) по уровню ТТГ, св.Т4, св. Т3

Распределение пациентов на ЭКМО на группу с НД+, ТД+ и без НД-, ТД-. Уровень ТТГ в плазме крови исходно был достоверно значимо более низким в группе III-1 (НД+, ТД+) по сравнению с группой III-2 (НД-, ТД-) (Таблица 7).

Таблица 7 – Сравнение групп III-1 (НД+, ТД+) и III-2 (НД-, ТД-) по лабораторным данным в исследовательской точке 1 (день инициации ЭКМО), исследовательской точке 2 (третьи сутки (С3) ЭКМО), исследовательской точке 3 (последние сутки проведения ЭКМО)

Параметры	Группа III-1 (НД+, ТД+), n=17	Группа III-2 (НД-, ТД-), n=15	p
<i>Исследовательская точка 1, день инициации ЭКМО</i>			
ТТГ, мЕД/л, Ме (Q1–Q3)	0,34 (0,28–2,25)	2,5 (0,5–3,7)	0,03
св. Т4 (пмоль/л), Ме (Q1–Q3)	9,1 (9–14)	13,4 (10–15)	0,02
св. Т3 (пмоль/л), Ме (Q1–Q3)	2,13 (1,9–2,5)	2,6 (1,9–2,8)	0,02
Общий кортизол, нмоль/л, Ме (Q1–Q3)	735 (432–1560)	353 (230–760)	0,04
<i>Исследовательская точка 2, третьи сутки (С3) ЭКМО</i>			
Общий кортизол, нмоль/л, Ме (Q1–Q3)	706 (489–1627)	499 (298–1009)	0,019
ТТГ, мЕД/л, Ме (Q1–Q3)	0,21 (0,18–0,9)	1,5 (0,5–2,1)	0,03
св. Т4 (пмоль/л), Ме (Q1–Q3)	11,4 (11–12,5)	12,1 (10,7–19,4)	0,01
св. Т3 (пмоль/л), Ме (Q1–Q3)	1,9 (1,6–2,6)	2 (1,5–3,1)	0,02
<i>Исследовательская точка 3, последние сутки проведения ЭКМО</i>			
Общий кортизол, нмоль/л, Ме (Q1–Q3)	1278 (430–2302)	637 (427–998)	0,03
ТТГ, мЕД/л, Ме (Q1–Q3)	0,35 (0,09–0,63)	2,4 (0,58–3,48)	0,03
св. Т4 (пмоль/л), Ме (Q1–Q3)	11,7 (10,6–14,5)	13,7 (11,4–17,6)	0,1
св. Т3 (пмоль/л), Ме (Q1–Q3)	1,7 (1,5–2,1)	2,7 (2–3,1)	0,2

Достоверно значимые различия наблюдались между группой III-1 (НД+, ТД+) и III-2 (НД-, ТД-) по уровню св. Т4 и св. Т3. Уровень св. Т4 в группе III-1 (НД+, ТД+) по сравнению с группой III-2 (НД-, ТД-) был ниже день инициации ЭКМО, на третьи сутки (С3) ЭКМО.

Содержание св. Т3 статистически значимо было ниже в группе III-1 (НД+, ТД+) по сравнению с группой III-2 (НД-, ТД-) в день инициации ЭКМО, третьи сутки (С3) ЭКМО. Однако на фоне проводимой терапии Л-Т4 мы достигали повышения уровня св. Т4 в последние сутки на ЭКМО, и различий между группами III-1 (НД+, ТД+) и III-2 (НД-, ТД-).

Разделение пациентов в зависимости от наличия/отсутствия надпочечниковой дисфункции – группа IV-1 (НД+) и группа IV-2 (НД-) при проведении УТТ. Уровень кортизола был выше референсных значений в группе IV-2 (НД-) и достоверно отличался от группы IV-1 (НД+) (Рисунок 7).

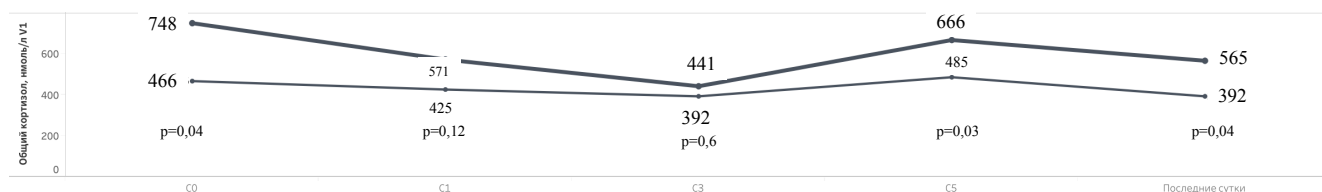


Рисунок 7 – Сравнение групп IV-1 (НД+) (сплошная тонкая линия) и IV-2 (НД-) (сплошная толстая линия) по уровню общего кортизола в динамике

Разделение пациентов с V-1 (ТД+) и без V-2 (ТД-) при проведении УТТ. В ходе динамической оценки у пациентов с ТД+ уровень св. Т4 и св. Т3 на фоне терапии левотироксином к С1 не отличался от пациентов ТД- (Рисунок 8). Но при этом, несмотря на тяжесть состояния, выраженного снижения уровня св. Т3 не наблюдалось в период УТТ. Таким образом, значения уровней св. Т3 и св. Т4 не отражают тяжести состояния пациентов в период проведения УТТ.

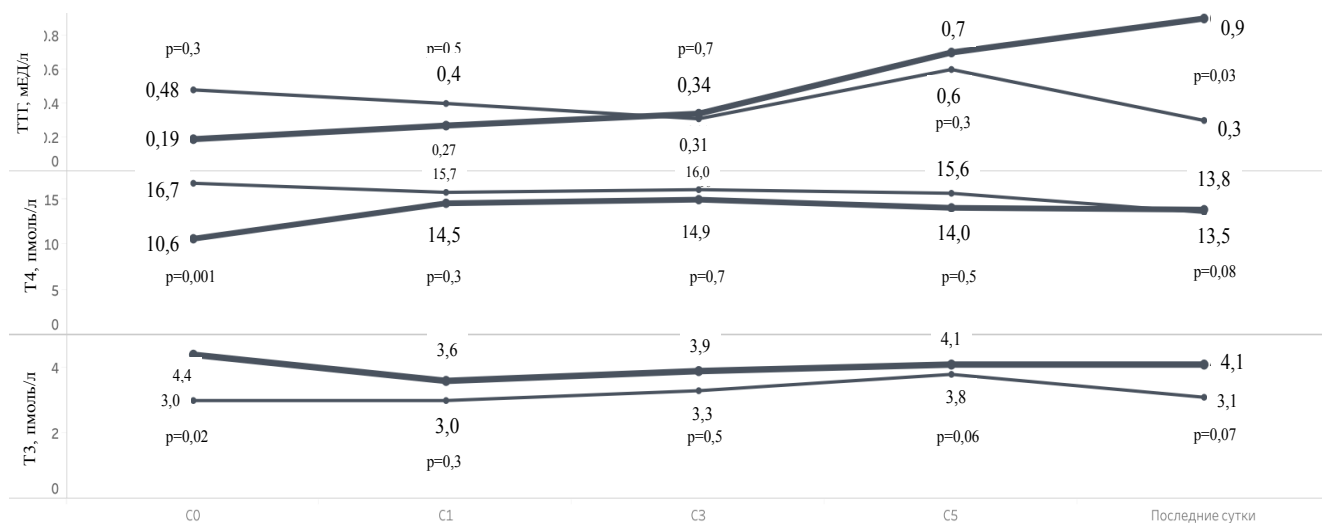


Рисунок 8– Сравнение групп V-1 (ТД+) (сплошная тонкая линия) и V-2 (ТД-) (сплошная толстая линия) по уровню ТТГ, св.Т4, св.Т3

Влияние заместительной гормональной терапии гидрокортизоном и левотироксином натрия на течение критического состояния у пациентов, требующих применения экстракорпоральной мембранной оксигенации или управления температурой тела

Распределение пациентов на ЭКМО на группу с I-1(НД+) и без I-2 (НД-).

Гидрокортизон назначали подавляющему большинству пациентов группы I-1 в день инициации ЭКМО (исследовательская точка 1, инициация ЭКМО). Только одному (3,45%) пациенту гидрокортизон назначали на вторые сутки (С2) проведения ЭКМО. В группе I-1 (НД+) развитие ПОД была чаще чем у пациентов в группе I-2 (НД-) у пациентов, требовавших применения ЭКМО (Таблица 8).

Таблица 8 – Сравнение групп I-1 и I-2 по лабораторным данным в динамике

Параметры	Группа I-1 (НД+), n=29	Группа I-2 (НД-), n=18	p
<i>Исследовательская точка 1, инициация ЭКМО</i>			
Креатинин, мкмоль/л, Ме (Q1–Q3)	118 (80–180)	86 (72–100)	0,01
SOFA, Ме (Q1–Q3)	12 (9–13)	8 (6,7–11)	0,04
Общий билирубин, мкмоль/л, Ме (Q1–Q3)	21 (17,7–39)	12 (4–16,7)	0,001
С-реактивный белок, мг/л, Ме (Q1–Q3)	118 (68–233)	72 (45–100)	0,022
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Ме (Q1–Q3)	13,4 (11–18,5)	9,6 (6,7–14,1)	0,003
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1–Q3)	0,4 (0,17–0,7)	0,02 (0–0,1)	0,001
Лактат, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	2,35 (1,6–4,7)	1,4 (1,2–1,5)	0,02
<i>Исследовательская точка 2, третьи сутки (С3) ЭКМО</i>			
Лактат, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	2,7 (2,0–4,3)	1,8 (0,7–2,6)	0,01
<i>Исследовательская точка 3, последние сутки проведения ЭКМО</i>			
Хлор, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	107 (102–110,5)	115 (107,2–118,7)	0,02
Общий билирубин, мкмоль/л, Ме (Q1–Q3)	31 (17–71,5)	12,5 (5,7–18,2)	0,001
Лактат, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	4,6 (2,7–8,7)	1,7 (0,8–3,9)	0,03

Распределение пациентов на ЭКМО на подгруппу I-1a (НД+, ГипоNa+) и группу I-2 (НД-). В исследовательской точке 1 (инициация ЭКМО) уровень креатинина, общего билирубина, АЛТ, маркеров воспаления достоверно значимо превышал в подгруппе I-1a (НД+, ГипоNa+) по сравнению с группой I-2 (НД-). На протяжении всего наблюдения в подгруппе I-1a (НД+, ГипоNa+) сохранялась ПОД. Таким образом, тенденции при сравнении подгруппы I-1a (НД+, ГипоNa+) и группы I-2 (НД-) такие же, что и при сравнении групп I-1 (НД+) и I-2 (НД-). Однако уровень доказательности в подгруппе I-1a (НД+, ГипоNa+) выше, а параметров, достигших уровня доказательности ($p < 0,05$), при сравнении подгруппы I-1a (НД+, ГипоNa+) и группы I-1 (НД+) с I-2 больше. Это можно объяснить тем, что подгруппа I-1a (НД+, ГипоNa+) представляет собой более «чистую» модель НД при ЭКМО по сравнению с группой I-1 (НД+) (Таблица 9).

Таблица 9 – Сравнение подгруппы I-1a и группы I-2 по лабораторным данным в динамике

Параметры	Подгруппа I-1a (НД+, ГипоNa +), n=11	Группа I-2 (НД-), n=18	p
<i>Исследовательская точка 1, день инициации ЭКМО</i>			
Креатинин, мкмоль/л, Ме (Q1–Q3)	214 (111–252)	86 (72–100)	0,001
Общий билирубин, мкмоль/л, Ме (Q1–Q3)	38 (29–49)	12 (4–16,7)	0,001
АЛТ, Ед/л, Ме (Q1–Q3)	123 (89–178)	68 (47,7–81,5)	0,004
С-реактивный белок, мг/л, Ме (Q1–Q3)	130 (54–234)	72 (45–100)	0,03
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Ме (Q1–Q3)	20 (9,4–23)	9,6 (6,7–14,1)	0,014
Натрий, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	134 (133–135)	146 (140–147)	0,001
Хлор, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	108 (97–110)	110 (108,5–115,2)	0,024
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1–Q3)	0,55 (0,35–0,9)	0,02 (0–0,1)	0,001
Лактат, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	1,9 (1,4–3,8)	1,4 (1,2–1,5)	0,01
<i>Исследовательская точка 2, третьи сутки (С3) ЭКМО</i>			
АЛТ, Ед/л, Ме (Q1–Q3)	131 (100–782)	41 (10–139)	0,04
АСТ, Ед/л, Ме (Q1–Q3)	88,5 (48,7–140)	33 (20–117)	0,03
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Ме (Q1–Q3)	17 (9,1–22)	11 (9,8–17)	0,04
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1–Q3)	0,35 (0,11–6,1)	0,09 (0,03–0,19)	0,04
Лактат, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	3,6 (2,9–4,1)	1,8 (0,7–2,6)	0,01
<i>Исследовательская точка 3, последние сутки проведения ЭКМО</i>			
SOFA, Ме (Q1–Q3)	12,5 (10,5–15)	10 (6–13,2)	0,036
Общий билирубин, мкмоль/л, Ме (Q1–Q3)	53 (31–98)	12,5 (5,7–18,2)	0,001
АЛТ, Ед/л, Ме (Q1–Q3)	115 (90–150)	29 (23–79)	0,04
АСТ, Ед/л, Ме (Q1–Q3)	70 (50–93)	38 (22–83)	0,05
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Ме (Q1–Q3)	14 (11–24)	10 (9,1–15,7)	0,03
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Ме (Q1–Q3)	80 (35–120)	130 (65–180)	0,04
Хлор, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	108 (97–110)	115 (107,2–118,7)	0,025
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1–Q3)	0,67 (0,25–4)	0,15 (0,11–0,19)	0,04
Лактат, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	3,9 (2,6–9,0)	1,7 (0,8–4,2)	0,001

Распределение пациентов на ЭКМО на подгруппу I-1b (НД+, ГипоNa-) и группу I-2 (НД-). Состояние пациентов подгруппы I-1b (НД+, ГипоNa-) в исследовательской точке 1 (день инициации ЭКМО) было достоверно тяжелее, в то же время в исследовательской точке 2 (третьи сутки (С3) ЭКМО) была получена достоверная положительная динамика в корреляции органной дисфункции по сравнению с группой I-2 (НД-). Таким образом, рассматривая подгруппу I-1b (НД+, ГипоNa-) как редуцированный клинический профиль в отношении надпочечниковой дисфункции, мы наблюдали эффективность своевременного назначения гидрокортизона. В подгруппе I-1b септический шок был у 14 пациентов (77,8%) и

был достоверно выше по сравнению с группой I-2 – 4 (22,2%), $p=0,003$ (Таблица 10). При этом у 5 (27,6%) пациентов в подгруппе I-16 (НД+, ГипоNa-) септический шок был обратим.

Таблица 10 – Сравнение подгруппы I-16 и группы I-2 по лабораторным данным в динамике

Параметры	Подгруппа I-16 (НД+, ГипоNa -), n=18	Группа I-2 (НД-), n=18	p
<i>Исследовательская точка 1, день инициации ЭКМО</i>			
SOFA, Ме (Q1–Q3)	11,5 (7,7–12)	8 (6,7–11)	0,04
Общий билирубин, мкмоль/л, Ме (Q1–Q3)	18 (16,2–21)	12 (4–16,7)	0,018
АЛТ, Ед/л, Ме (Q1–Q3)	40 (23–61)	68 (47,7–81,5)	0,009
С-реактивный белок, мг/л, Ме (Q1–Q3)	105 (79,5–204)	72 (45–100)	0,034
Лейкоциты, 10^9 /л, Ме (Q1–Q3)	12 (11–15,2)	9,6 (6,7–14,1)	0,014
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1–Q3)	0,25 (1,25–0,7)	0,02 (0–0,1)	0,001
Лактат, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	1,7 (0,9–2,9)	1,4 (1,2–1,5)	0,05
<i>Исследовательская точка 2, третьи сутки (C3) ЭКМО</i>			
SOFA, Ме (Q1–Q3)	9 (8–11)	12 (8–14)	0,04
Лактат, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	2,1 (1,3–3,4)	1,8 (0,7–2,6)	0,06
<i>Исследовательская точка 3, последние сутки проведения ЭКМО</i>			
Креатинин, мкмоль/л, Ме (Q1–Q3)	81 (66,7–154)	113 (90,7–237)	0,037
Общий билирубин, мкмоль/л, Ме (Q1–Q3)	18,5 (14,7–61,2)	12,5 (5,7–18,2)	0,017
Лактат, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	1,9 (1,4–2,5)	1,7 (0,8–4,2)	0,08

Распределение пациентов на ЭКМО на подгруппы I-16 (НД+, ГипоNa-) и I-1a (НД+, ГипоNa+). Полиорганная дисфункция была выражена у пациентов в подгруппе I-1a (НД+, ГипоNa+) на всем протяжении наблюдения по сравнению с подгруппой I-16 (НД+, ГипоNa-). Потребность в дозе норадреналина при инициации ЭКМО была одинакова между подгруппами I-1a (НД+, ГипоNa+) и I-16 (НД+, ГипоNa-) (Ме 0,55–0,25; $p=0,1$). При динамической оценке в подгруппе I-1a в исследовательской точке 2 (Ме 0,35–0,04; $p=0,04$) и 3 высокие дозы норадреналина достоверно отличались от подгруппы I-16 (НД+, ГипоNa-) (Ме 0,67–0,2; $p=0,04$). Нельзя исключить, что ранее полученные в литературе результаты в отношении отсутствия влияния гидрокортизона на снижение летальности были обусловлены двумя факторами: 1) разной степенью проявления надпочечниковой дисфункции; 2) разной степенью тяжести резистентности к кортизолу. Следует отметить, что 10/18 (55,5%) пациентов в группе I-16 (НД+, ГипоNa-) получали также левотироксин натрия (Таблица 11).

Таблица 11 – Сравнение подгруппы I-1a и подгруппы I-1б по лабораторным данным в динамике

Параметры	Подгруппа I-1a (НД+, ГипоNa+), n=11	Группа I-1б (НД+, ГипоNa-), n=18	p
<i>Исследовательская точка 1, день инициации ЭКМО</i>			
Креатинин, мкмоль/л, Ме (Q1–Q3)	214 (111–252)	110 (75–161)	0,012
Общий билирубин, мкмоль/л, Ме (Q1–Q3)	38 (29–49)	18 (16,2–21)	0,001
АЛТ, Ед/л, Ме (Q1–Q3)	123 (89–178)	40 (23–61)	0,001
АСТ, Ед/л, Ме (Q1–Q3)	69 (55–89)	48,5 (42–60,5)	0,04
Натрий, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	134 (133–135)	147 (142,7–154)	0,001
Хлор, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	108 (97–110)	110 (108–115)	0,012
ИКР, Ме (Q1–Q3)	2,2 (0,7–2,3)	1,2 (0,9–1,5)	0,03
<i>Исследовательская точка 2, третьи сутки (С3) ЭКМО</i>			
Креатинин, мкмоль/л, Ме (Q1–Q3)	103 (96–214)	72 (57–131)	0,04
Общий билирубин, мкмоль/л, Ме (Q1–Q3)	43,9 (29–105)	17,5 (10,4–21,7)	0,014
АЛТ, Ед/л, Ме (Q1–Q3)	131 (100–782)	31 (13–184)	0,001
АСТ, Ед/л, Ме (Q1–Q3)	88,5 (48,7–140)	35 (23–123)	0,04
Хлор, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	108 (104–111)	116 (114–118)	0,04
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1–Q3)	0,35 (0,11–6,1)	0,04 (0,03–0,1)	0,04
ИКР, Ме (Q1–Q3)	1,1 (0,5–2,2)	0,7 (0,5–1,1)	0,2
<i>Исследовательская точка 3, последние сутки ЭКМО</i>			
SOFA, Ме (Q1–Q3)	12,5 (10,5–15)	9 (8–11)	0,009
Креатинин, мкмоль/л, Ме (Q1–Q3)	99 (93–245)	81 (66,7–154)	0,039
Общий билирубин, мкмоль/л, Ме (Q1–Q3)	53 (31–98)	18,5 (14,7–61,2)	0,01
АЛТ, Ед/л, Ме (Q1–Q3)	115 (90–150)	35 (21–49)	0,01
Тромбоциты, 10^9 /л, Ме (Q1–Q3)	80 (35–120)	121 (50–221)	0,04
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1–Q3)	0,67 (0,25–4)	0,2 (0,05–0,6)	0,04
ИКР, Ме (Q1–Q3)	0,2 (0,2–0,6)	0,8 (0,5–1,4)	0,003

Распределение пациентов на ЭКМО на группу с ТД+ и без ТД-. У подавляющего большинства пациентов ТД диагностировали на С2 и С3 проведения ЭКМО, что позволяло начать терапию левотироксином натрия. Прежде чем назначали левотироксин натрия, компенсировали НД, при ее наличии и на вторые сутки после начала лечения гидрокортизоном начинали терапию левотироксином натрия (Таблица 12).

В группе II-1 в исследовательской точке 1 (день инициации ЭКМО) и 3 (последние сутки проведения ЭКМО) был достоверно выше уровень билирубина, креатинина и С-реактивного белка. Также в исследовательской точке 1 (день инициации ЭКМО) потребность в норадреналине в группе II-1 (ТД+) была достоверно выше.

Таблица 12 – Сравнение групп II-1 и II-2 по лабораторным данным в динамике

Параметры	Группа II-1 (ТД+), n=20	Группа II-2 (ТД-), n=27	p
<i>Исследовательская точка 1, день инициации ЭКМО</i>			
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1–Q3)	0,5 (0,08–0,7)	0,1 (0,01–0,35)	0,001
Креатинин, мкмоль/л, Ме (Q1–Q3)	203 (111–252)	97 (87–103)	0,01
Общий билирубин, мкмоль/л, Ме (Q1–Q3)	20 (17–41)	11 (4–16)	0,001
С-реактивный белок, мг/л, Ме (Q1–Q3)	126 (101–233)	74 (45–118)	0,001
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Ме (Q1–Q3)	14,2 (11,5–18)	8,7 (7,5–14,1)	0,001
<i>Исследовательская точка 3, последние сутки проведения ЭКМО</i>			
Общий билирубин, мкмоль/л, Ме (Q1–Q3)	28 (18–72)	11,9 (5,9–19,8)	0,001

Распределение пациентов на ЭКМО на группу III-1 (НД+, ТД+) и III-2 (НД-, ТД-).

Мы проанализировали, какое количество пациентов с ТД были в выше изученных группах: с/без сосудистой недостаточности (группа I-1 (НД+) и группа I-2 (НД-)). В группе I-1 (НД+) достоверно значимо было выше сочетание надпочечниковой и тиреоидной дисфункций при критических состояниях – 17 (58,6%) из 29 пациентов, по сравнению с группой I-2 (-) – 3 (16,7%) из 18 пациентов, $p=0,001$. Данный результат свидетельствует о том, что тиреоидная дисфункция критических состояний часто ассоциируется с надпочечниковой дисфункцией у пациентов при поступлении по шкале SOFA выше 12 баллов и длительном анамнезе основного заболевания. Отсутствие нарушений в системе гипоталамус-гипофиз – надпочечники – ткань-мишень менее вероятно приведет к тиреоидной дисфункции (Таблица 13).

Таблица 13 – Сравнение групп III-1 и III-2 по лабораторным данным в динамике

Параметры	Группа III-1 (НД+, ТД+), n=17	Группа III-2 (НД-, ТД-), n=15	p
<i>Исследовательская точка 1, день инициации ЭКМО</i>			
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1–Q3)	0,45 (0,1–0,8)	0,02 (0–0,1)	0,001
Креатинин, мкмоль/л, Ме (Q1–Q3)	201 (110–250)	84 (72–100)	0,01
Общий билирубин, мкмоль/л, Ме (Q1–Q3)	20,5 (18–45)	11,5 (4,3–16,7)	0,001
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Ме (Q1–Q3)	14,0 (11–19,6)	9,6 (6,7–14,1)	0,001
С-реактивный белок, мг/л, Ме (Q1–Q3)	130 (110–234)	72 (45–100)	0,001
<i>Исследовательская точка 2, третьи сутки (С3) ЭКМО</i>			
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1–Q3)	0,3 (0,09–0,5)	0,04 (0,01–0,15)	0,001
Креатинин, мкмоль/л, Ме (Q1–Q3)	189 (107–213)	74 (69–99)	0,01
<i>Исследовательская точка 3, последние сутки проведения ЭКМО</i>			
Креатинин, мкмоль/л, Ме (Q1–Q3)	194 (103–204)	84 (62–104)	0,01
Общий билирубин, мкмоль/л, Ме (Q1–Q3)	29 (19–65)	12 (5,7–17)	0,001

Полученные результаты демонстрируют, что у пациентов в сепсисе и септическом шоке сочетание НД с ТД отражает выраженность повреждения диэнцефальной зоны. В отличие от подходов в классической эндокринологии, пациенты группы III-1 (НД+, ТД+) требуют тщательного ежедневного клинического контроля оценки проводимой гормональной терапии с целью своевременной деэскалации гидрокортизона и Л-Т4. Сочетание НД и ТД достоверно ассоциировано с развитием полиорганной дисфункции.

Разделение пациентов в зависимости от наличия/отсутствия надпочечниковой дисфункции – группа IV-1 (НД+) и группа IV-2 (НД-) при проведении УТТ. По результатам исследования обращает на себя внимание то, что НД развивалась раньше других органных дисфункций и сепсиса. У пациентов с УТТ на момент начала процедуры сепсис не диагностировали ни в одном из наблюдений. Вероятно, это связано с тем, что УТТ начинали в течение 24–72 часов с момента церебральной катастрофы, когда септические осложнения еще не успели развиваться. Из этого следует, что не только сепсис является причиной развития НД и других органных дисфункций, развивающихся в ранние сроки после начала УТТ. На фоне терапии гидрокортизоном доза норадреналина в течение периода наблюдения статистически значимо снижалась (Ме 0,4 – 0,38 – 0,2 – 0,15 – 0,17; $\chi^2 = 59$, $p = 0,002$) (Таблица 14).

Таблица 14 – Сравнение групп IV-1 и IV-2 по лабораторным данным в динамике

Параметры	Группа IV-1 (НД+), n=45	Группа IV-2 (НД-), n=14	p
<i>Исследовательская точка 1, непосредственно перед началом (C0) УТТ</i>			
Введение 3% гипертонического раствора, n (%)	23 (51,1%)	3 (21,4%)	0,001
Натрий, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	150 (144–161)	143 (140–143)	0,01
Хлор, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	118 (109–122)	106 (103–112)	0,03
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1–Q3)	0,4 (0,11–0,51)	0,07 (0,02–0,1)	0,02
Лактат, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	1,9 (1,3–2,5)	1,7 (1,5–2,1)	0,6
АЛТ, Ед/л, Ме (Q1–Q3)	40 (19–79)	18 (12,7–27)	0,03
<i>Исследовательская точка 2, первые сутки (C1) УТТ</i>			
Натрий, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	155 (145–164)	143 (141–150)	0,01
Хлор, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	115 (107–125)	112 (104–118)	0,04
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1–Q3)	0,38 (0,2–0,6)	0,1 (0,08–0,14)	0,03
Лактат, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	2,2 (1,5–3)	1,9 (1,7–2,9)	0,08
АЛТ, Ед/л, Ме (Q1–Q3)	57,5 (29,5–120)	14 (12–32)	0,003
<i>Исследовательская точка 3, C2 УТТ</i>			
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1–Q3)	0,2 (0,12–0,29)	0,05 (0,03–0,1)	0,03
Лактат, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	1,3 (1,05–1,9)	1,4 (1,1–2)	0,1
АЛТ, Ед/л, Ме (Q1–Q3)	35 (23,7–75)	17 (15–19)	0,03

Продолжение Таблицы 14

Параметры	Группа IV-1 (НД+), n=45	Группа IV-2 (НД-), n=14	p
<i>Исследовательская точка 4, С3 УТТ</i>			
АЛТ, Ед/л, Ме (Q1–Q3)	295 (58–614)	19 (18–28)	0,02
АСТ, Ед/л, Ме (Q1–Q3)	119 (42–212)	17 (12,7–31,7)	0,002
<i>Исследовательская точка 5, С5 УТТ</i>			
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1–Q3)	0,15 (0,08–0,3)	0,05	0,03
<i>Исследовательская точка 6, последние сутки проведения УТТ</i>			
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1–Q3)	0,17 (0,08–0,32)	0,1 (0,04–0,12)	0,04
АЛТ, Ед/л, Ме (Q1–Q3)	63 (28–275,5)	23 (13,5–36)	0,02
АСТ, Ед/л, Ме (Q1–Q3)	51 (21,2–192)	17 (12,7–59)	0,034
С-реактивный белок, мг/л, Ме (Q1–Q3)	129 (74,5–207)	71 (28,3–91,5)	0,01

Разделение пациентов на группу V-1 (ТД+) и группу V-2 (ТД-) при УТТ. При оценке клинико-лабораторных данных у подавляющего большинства пациентов при проведении УТТ ТД диагностировали и начинали терапию левотироксином натрия на С1, С2 и С3. Пациенты с ТД+ в 95,1% случаев получали лечение также и гидрокортизоном (95,1%). Приведенные данные свидетельствуют о том, что сосудистая дисфункция развивалась и выявлялась достоверно чаще (95,1 %) у пациентов с ТД (группа V-1) и развивалась существенно раньше манифестации инфекционных осложнений (пневмония, инфекция центральной нервной системы) и сепсиса. Это доказывает то, что, с одной стороны, причиной сосудистой недостаточности не всегда являются инфекционные осложнения, с другой стороны, ТД в сочетании с НД непосредственно предшествует манифестации полиорганной дисфункции, развитию септического шока. Это достоверно свидетельствует о том, что ТД и полиорганная дисфункция патогенетически ассоциированы друг с другом у пациентов в остром периоде повреждения головного мозга, находящихся в КС и требовавших применения УТТ. Таким образом, у пациентов, которым проводят УТТ, развитие НД, проявляющейся артериальной гипотензией на фоне нормального или повышенного сердечного выброса, после исключения сепсиса интерпретировали как наличие НД. Наблюдаемый гемодинамический ответ на введение гидрокортизона в виде снижения потребности в норадреналине с последующей его отменой является ключевым в оценке эффективности проводимой заместительной гормональной терапии (27/41 (65,8%)) (Таблица 15).

Таблица 15 – Сравнение групп V-1 и V-2 по лабораторным данным в динамике

Параметры	Группа V-1 (ТД+), n=41	Группа V-2 (ТД-), n=18	p
<i>Исследовательская точка 1, непосредственно перед началом УТТ (C0)</i>			
Натрий, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	147 (144–160)	145 (139–143)	0,04
Хлор, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	114 (105–120)	107 (102–114)	0,03
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1–Q3)	0,32 (0,1–0,59)	0,09 (0,01–0,16)	0,03
АЛТ, Ед/л, Ме (Q1–Q3)	37 (18,2–73)	19 (12,9–27)	0,04
<i>Исследовательская точка 2, первые сутки (C1) УТТ</i>			
Натрий, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	153 (146–162)	142 (140–149)	0,02
Хлор, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	114 (103–120)	110 (101–115)	0,04
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1–Q3)	0,3 (0,21–0,64)	0,1 (0,04–0,18)	0,03
АЛТ, Ед/л, Ме (Q1–Q3)	57 (31–118)	21 (19–43)	0,03
<i>Исследовательская точка 3, C2 УТТ</i>			
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1–Q3)	0,23 (0,1–0,2)	0,07 (0,07–0,09)	0,02
АЛТ, Ед/л, Ме (Q1–Q3)	23 (18–81)	18 (15–20,1)	0,03
<i>Исследовательская точка 4, C3 УТТ</i>			
АЛТ, Ед/л, Ме (Q1–Q3)	275 (59–547)	20 (17–29)	0,02
АСТ, Ед/л, Ме (Q1–Q3)	110 (54–201)	19 (13–31,7)	0,002
<i>Исследовательская точка 5, C5 УТТ</i>			
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1–Q3)	0,15 (0,08–0,23)	0,07 (0,01–0,09)	0,04
<i>Исследовательская точка 6, последние сутки проведения УТТ</i>			
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1–Q3)	0,16 (0,02–0,32)	0,06 (0,04–0,1)	0,04
АЛТ, Ед/л, Ме (Q1–Q3)	59 (29–275)	23 (13–36,5)	0,02
С-реактивный белок, мг/л, Ме (Q1–Q3)	131 (74–201)	70 (28–89)	0,01

Разделение пациентов на группу VI-1 (НД+,ТД+) и группу VI-2 (НД-,ТД-). В группе VI-1 (НД+, ТД+) был достоверно выше уровень натрия и хлора в исследовательских точках 1 (непосредственно перед началом (C0) УТТ) и 2 (первые сутки (C1) УТТ). Уровень АЛТ был выше в группе VI-1 (НД+, ТД+) достоверно значимо отличалась в исследовательских точках 1 (непосредственно перед началом (C0) УТТ), 2 (первые сутки (C1) УТТ), 3 (C2 УТТ) и 4 (C3 УТТ).

Также в исследовательских точках 1 (непосредственно перед началом (C0) УТТ), 2 (первые сутки (C1) УТТ), 3 (C2 УТТ), 5 (C5 УТТ) и 6 (последние сутки проведения УТТ) потребность в норадреналине в группе VI-1 (НД+, ТД+) была достоверно значительно выше по сравнению с группой VI-2 (НД-, ТД-). В группе VI-1 (НД+, ТД+) был достоверно выше уровень С-реактивного белка в последние сутки наблюдения (Таблица 16).

Таблица 16 – Сравнение групп VI-1 и VI-2 по лабораторным данным в динамике

Параметры	Группа VI-1 (НД+, ТД+), n=39	Группа VI-2 (НД-, ТД-), n=12	p
<i>Исследовательская точка 1, непосредственно перед началом УТТ (C0)</i>			
Натрий, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	150 (145–158)	140 (137–143)	0,03
Хлор, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	115 (108–122)	104 (100–114)	0,03
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1–Q3)	0,33 (0,16–0,60)	0,11 (0,05–0,14)	0,02
АЛТ, Ед/л, Ме (Q1–Q3)	41 (19–71)	14 (11–28)	0,03
<i>Исследовательская точка 2, первые сутки (C1) УТТ</i>			
Натрий, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	153 (144–161)	39 (138–146)	0,02
Хлор, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	112 (101–120)	108 (100–112)	0,03
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1–Q3)	0,36 (0,22–0,61)	0,14 (0,09–0,15)	0,001
АЛТ, Ед/л, Ме (Q1–Q3)	60 (41–118)	18 (15–45)	0,02
<i>Исследовательская точка 3, C2 УТТ</i>			
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1–Q3)	0,2 (0,11–0,20)	0,05 (0,03–0,09)	0,01
АЛТ, Ед/л, Ме (Q1–Q3)	29 (16–80)	17 (11–20)	0,02
<i>Исследовательская точка 4, C3 УТТ</i>			
АЛТ, Ед/л, Ме (Q1–Q3)	188 (70–348)	18 (15–29)	0,001
АСТ, Ед/л, Ме (Q1–Q3)	105 (59–187)	21 (11–35)	0,001
<i>Исследовательская точка 5, C5 УТТ</i>			
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1–Q3)	0,13 (0,06–0,25)	0,05 (0,02–0,07)	0,01
<i>Исследовательская точка 6, последние сутки проведения УТТ</i>			
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1–Q3)	0,12 (0,02–0,27)	0,03 (0,01–0,09)	0,04
С-реактивный белок, мг/л, Ме (Q1–Q3)	122 (72–201)	73 (28–91)	0,02

Влияние на исходы заболевания заместительной гормональной терапии гидрокортизоном и левотироксином натрия во время проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации или управления температурой тела.

Влияние на исходы заболевания заместительной гормональной терапии гидрокортизоном и левотироксином натрия во время проведения ЭКМО. В группе I-1 (НД+) развитие септического шока происходило достоверно чаще по сравнению с группой I-2 (НД-), (82,7% – 22,2%, $p=0,001$), что полностью соотносится с большей частотой встречаемости органной дисфункции в группе I-1 (НД+) и обуславливает достоверно существенную тяжесть состояния пациентов этой группы. Общая летальность между группой I-1 (НД+) с группой I-2 (НД-) не различалась. В подгруппе I-1a (НД+, ГипоNa+) частота развития септического шока в подгруппе I-1a (10 (90,9%)) по сравнению с группой I-2 (4 (22,2%)), $p=0,001$ и летальность (10 (90,9%) – 10 (55,6%)), $p=0,04$ были выше. Несмотря на исходно достоверно более тяжелое состояние и высокую частоту развития септического шока, на фоне терапии гидрокортизоном и в 55,6% случаях левотироксином натрия летальность в подгруппе I-1b (НД+, ГипоNa -)

не отличалась от пациентов без НД- (I-2) (9/18 (50%) – 10/18 (55,6 %), $p>0,05$). Данный факт демонстрирует, что пациенты с редуцированным клиническим профилем в отношении НД при КС на фоне терапии гидрокортизоном не утрачивают возможность восстановления функции органов при своевременном назначении терапии гидрокортизоном. В группе II-1 (ТД+) по сравнению с группой II-2 (ТД-) в ходе проведения ЭКМО общая летальность не различалась (65%–59,2%; $p>0,05$). В группе III-1 (НД+, ТД+) по сравнению с группой III-2 (НД-, ТД-) в ходе проведения ЭКМО общая летальность не различалась (76,5%–66,5%; $p>0,05$).

Влияние на исходы заболевания заместительной гормональной терапии гидрокортизоном и левотироксином натрия во время проведения управления температурой тела. У пациентов в группе V-1 (ТД+) с частотой сосудистой недостаточности в 95,1 % (39/41) случаев развития септического шока было чаще по сравнению с пациентами в группе V-2 (ТД-), (14 /41(34,1%) - 1/18 (5,6%); $p=0,02$). Разрешение септического шока у пациентов в группе V-1 (ТД+) наблюдалось у 5/14 пациентов (35,7%). При этом общая летальность не различалась между группами 13/41 (31,7%) - 7/18 (38,9%); $p=0,45$.

Таким образом, в ходе исследования удалось разработать алгоритм диагностики и своевременной коррекции надпочечниковой и тиреоидной дисфункции, развивающейся у пациентов в критическом состоянии. Внедрение протокола открывает новые возможности для решения одной из важных задач анестезиологии-реаниматологии – коррекции эндокринопатий. Это, в свою очередь, может способствовать оптимизации терапии пациентов в критическом состоянии и требующих проведения высокоагрессивных методов лечения – ЭКМО и УТТ, (Рисунок 9).

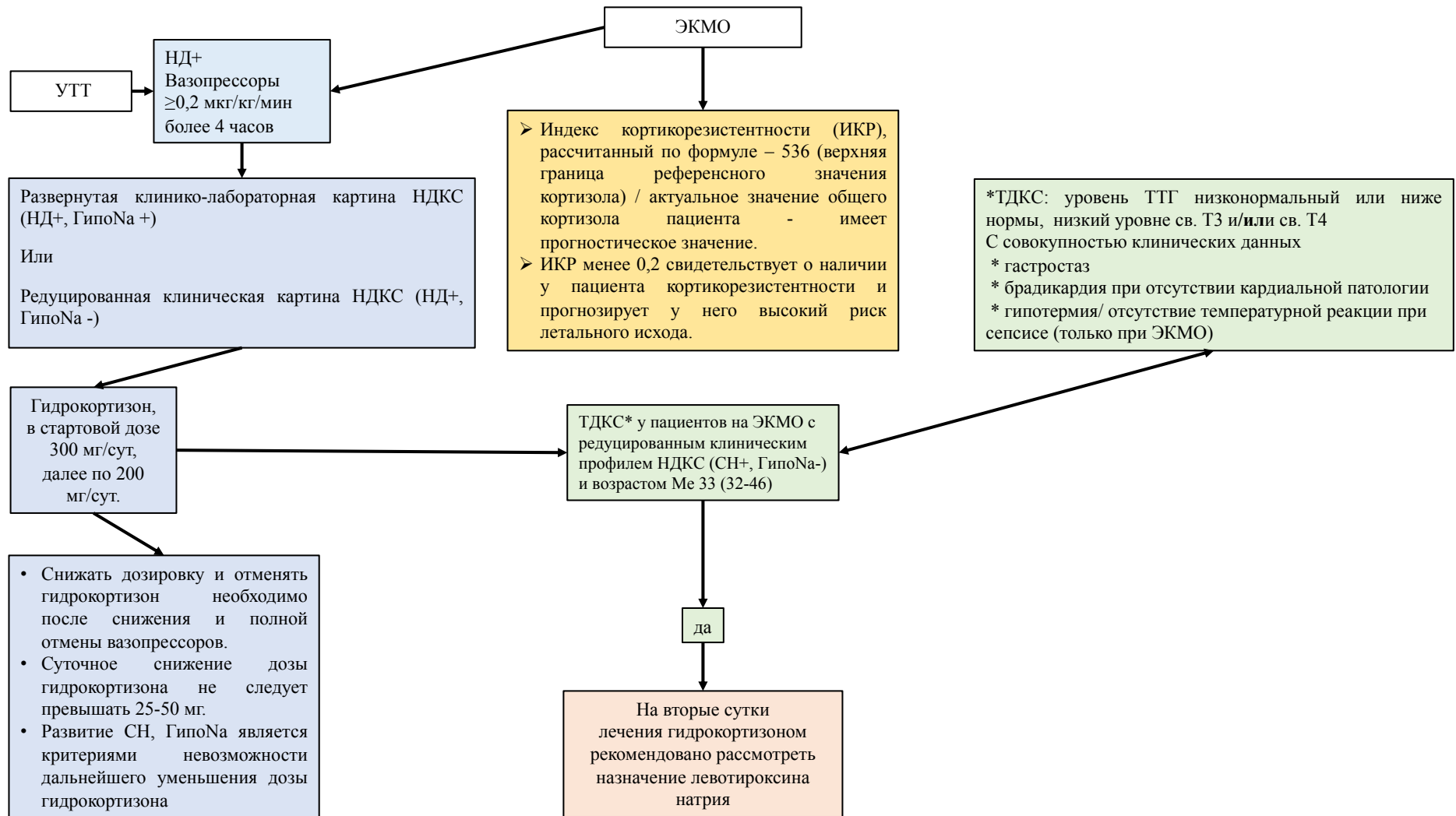


Рисунок 9 – Алгоритм диагностики и лечения надпочечниковой и тиреоидной дисфункции у пациентов в критическом состоянии при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации или управления температурой тела

ВЫВОДЫ

1. При проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации надпочечниковая дисфункция развивается в 61,7% наблюдений, тиреоидная дисфункция – в 42,5% наблюдений, сочетание надпочечниковой дисфункции и тиреоидной дисфункции – в 36,1% наблюдений.
2. При управлении температурой тела надпочечниковая дисфункция развивается в 76,2% наблюдений, тиреоидная дисфункция – в 69,4% наблюдений, сочетание надпочечниковой и тиреоидной дисфункции – в 66,1% наблюдений.
3. При проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации развернутый клинико-лабораторный профиль надпочечниковой дисфункции (надпочечниковая дисфункция и гипонатриемия) был выявлен в возрасте (58 (46–76) лет); редуцированный клинический профиль надпочечниковой дисфункции (надпочечниковая дисфункция без гипонатриемии) наблюдался у пациентов в возрасте 33 (32–46) года, $p=0,012$. Тиреоидная дисфункция критического состояния характеризовалась клинико-лабораторными признаками гипотиреоза.
4. Развернутый клинико-лабораторный профиль надпочечниковой дисфункции характеризовался низким уровнем кортизола (249 (234–456) нмоль/л) в ранние сроки реализации этой эндокринопатии критического состояния и развитием кортикореистентности на более поздних ее стадиях (1986 (1128–2375) нмоль/л).
5. Тиреоидная дисфункция критического состояния при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации характеризуется взаимосвязью между гипотермией, брадикардией и гастростазом с соответствующими изменениями концентрации тиреоидных гормонов в виде снижения уровней тиреотропного гормона (0,39 (0,13–0,65) мЕд/л), свободного трийодтиронина (2,1 (1,7–2,5) пмоль/л), свободного тироксина (11,7 (10,3–12,1) пмоль/л).
6. Развитие развернутого клинико-лабораторного профиля надпочечниковой дисфункции при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации у пациентов в возрасте 58 (46–76) лет достоверно ассоциировано с развитием полиорганной дисфункции, сепсисом и септическим шоком вне зависимости от проведения им заместительной терапии гидрокортизоном по сравнению с редуцированным клиническим профилем надпочечниковой дисфункции (91% и 77,8%, соответственно, $p<0,05$).
7. При применении экстракорпоральной мембранной оксигенации у пациентов в возрасте 33 (32–46) года своевременная коррекция тиреоидной дисфункции и надпочечниковой дисфункции, проявляющейся редуцированным клиническим профилем по сравнению с развернутым клинико-лабораторными профилем надпочечниковой дисфункции, приводит к достоверному уменьшению летальности (50% и 90,9% соответственно, $p<0,05$).

8. При управлении температурой тела у пациентов с тиреоидной и надпочечниковой дисфункцией частота развития септического шока была выше по сравнению с пациентами без тиреоидной и надпочечниковой дисфункцией (34,1% и 5,6% случаев соответственно, $p=0,02$). На фоне коррекции левотироксином натрия и гидрокортизоном удалось добиться разрешения септического шока в 35,7% случаев, что позволило достигнуть исход, сопоставимый с исходом у пациентов, не имеющих признаков тиреоидной и надпочечниковой дисфункции (летальность 31,7% и 38,9% соответственно, $p=0,45$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации и при управлении температурой тела в случае развития надпочечниковой дисфункции рекомендовано начать ее коррекцию как при развернутом, так и при редуцированном клинико-лабораторном профиле. Для этого следует использовать гидрокортизон в дозе 300 мг/сут. (100 мг, внутривенно болюсно, далее 50 мг 4 раза в сутки, болюсно), вторые и последующие сутки – по 50 мг, 4 раза в сутки (6.00–12.00–18.00–00.00).
2. Снижение дозы гидрокортизона при проведении экстракорпоральной оксигенации и при управлении температурой тела рекомендовано при стабилизации артериального давления, отмене вазопрессоров, нормализации уровня натрия или появлении тенденции к гипонатриемии и/или гипернатриемии.
3. Суточное снижение дозы гидрокортизона не следует превышать 25–50 мг/сутки. Развитие сосудистой недостаточности и гипонатриемии являются критериями невозможности дальнейшего уменьшения дозы гидрокортизона.
4. При развитии тиреоидной дисфункции критического состояния у пациентов с редуцированным клиническим профилем надпочечниковой дисфункции (сосудистая недостаточность без гипонатриемии) при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации рекомендован персонализированный подход в назначении левотироксина натрия в стартовой дозе 1,2–1,6 мкг/кг/сут; при наличии кардиальной патологии или возраст старше 65 лет – 1,1–1,2 мкг/кг/сут.
5. Снижать суточную дозу левотироксина натрия рекомендовано через 48 часов после начала терапии по 25–50 мкг в сутки под ежедневным контролем частоты сердечных сокращений, моторики желудочно-кишечного тракта, температуры тела и раз в двое суток определения уровней тиреотропного гормона, свободного трийодтиронина, свободного тироксина. При развитии лихорадки (выше 38,3°C) – снизить дозу левотироксина натрия на 50% от исходной дозы. При достижении референсных значений уровня свободного тироксина

продолжить снижение дозы левотироксина натрия на 25–50 мкг в сутки или каждые двое суток до полной отмены.

6. При выявлении сочетания надпочечниковой и тиреоидной дисфункции критического состояния сначала необходимо компенсировать надпочечниковую дисфункцию гидрокортизоном, а затем – тиреоидную дисфункцию левотироксином натрия.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кругляков, Н.М. Пункционно-дилатационная трахеостомия у пациентов с экстракорпоральной мембранной оксигенацией / Н.М. Кругляков, К.В. Киселёв, С.А. Абудеев, И.Н. Лобанова, К.А. Белоусова, Г.И. Багжанов, С.А. Бахарев, **Н.Э. Альтшулер**, М.Б. Назаренко, О.В. Паринов, Ю.Д. Удалов, М.В. Забелин, А.С. Самойлов, К.А. Попугаев // **Анестезиология и реаниматология**. – 2018. – Т. 63. – № 2. – С. 148–154.
2. Бахарев, С.А. Механизмы развития геморрагических осложнений при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации. Пилотное исследование / С.А. Бахарев, К.А. Попугаев, К.В. Киселев, А.С. Самойлов, Ю.Д. Удалов, А.Л. Жангазинов, **Н.Э. Альтшулер**, Г.И. Багжанов, С.А. Абудеев, С.С. Петриков // **Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера)**. – 2020. – № 1. – С. 25–34. [Scopus]
3. **Альтшулер, Н.Э.** Изменения в системе гипотиз-надпочечники при применении экстракорпоральной мембранной оксигенации: проспективное исследование / **Н.Э. Альтшулер**, М.Б. Куцкий, Н.М. Кругляков, К.К. Губарев, Г.И. Багжанов, К.А. Попугаев // **Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова**. – 2022. – № 3. – С. 69–81. [Scopus]
4. **Альтшулер, Н.Э.** Центральный гипотиреоз при проведении управления температурой тела / **Н.Э. Альтшулер**, М.Б. Куцкий, Н.М. Кругляков // **Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера)**. – 2022. – № 2. – С. 60–65. [Scopus]
5. **Альтшулер, Н.Э.** Влияние физических стрессоров на нейроэндокринный ответ у пациентов в критическом состоянии / **Н.Э. Альтшулер**, Е.И. Алещенко, М.Б. Куцкий, Н.М. Кругляков // **Якутский медицинский журнал**. – 2022. – № 1 (77). – С. 99–104. [Web of Science]
6. Кругляков, Н.М. Опыт использования экстракорпоральной мембранной оксигенации у пациента с ингаляционным отравлением соединениями фтора / Н.М. Кругляков, А.В. Мартынов, К.К. Губарев, О.В. Карпова, **Н.Э. Альтшулер**, О.В. Паринов, А.С. Самойлов, К.А. Попугаев, С.С. Петриков // **Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна**. – 2023. – № 1. – С. 7–16.
7. **Альтшулер, Н.Э.** Надпочечниковая дисфункция, вызванная критическим состоянием. Экстракорпоральная мембранная оксигенация. Применение естественного гидрокортизона /

- Н.Э. Альтшулер, К.К. Губарев, М.Б. Куцый, К.А. Попугаев // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. – 2023. – Т. 12. – № 1. – С. 66–77. [Scopus]**
8. Савков, Г.Е. Влияние фенотипов COVID-19-ассоциированной дисавтономии на эффективность вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации / Г.Е. Савков, С.С. Петриков, Н.В. Рыбалко, Л.Т. Хамидова, О.Ю. Маркатюк, Д.А. Лебедев, К.В. Киселев, Ю.Н. Врабий, **Н.Э. Альтшулер, К.А. Попугаев // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. – 2023. – Т. 12. – № 4. – С. 614–624. [Scopus]**
9. **Альтшулер, Н.Э.** Изменения в системе гипофиз - щитовидная железа при применении экстракорпоральной мембранной оксигенации: проспективное наблюдательное исследование / **Н.Э. Альтшулер, М.Б. Куцый, К.К. Губарев, Г.И. Багжанов, К.А. Попугаев // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2023. – № 1. – С. 43–55. [Scopus]**
10. **Альтшулер, Н.Э.** Надпочечниковая и тиреоидная дисфункции при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии, потребовавшем применения терапевтической нормотермии / **Н.Э. Альтшулер, Н.М. Кругляков, Г.И. Багжанов, К.А. Попугаев, М.Б. Куцый, Е.А. Аникьева, А.А. Докукин // Якутский медицинский журнал. – 2023. – № 3 (83). – С. 120–123. [Web of Science]**
11. **Альтшулер, Н.Э.** Надпочечниковая дисфункция и ее коррекция при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации: проспективное когортное исследование / **Н.Э. Альтшулер, М.Б. Куцый, Н.М. Кругляков, Е.А. Аникьева, К.А. Попугаев // Забайкальский медицинский вестник. – 2023. – № 2. – С. 1–19.**
12. **Альтшулер, Н.Э.** Эндокринопатия критических состояний при геморрагическом инсульте, потребовавшем применения умеренной терапевтической гипотермии / **Н.Э. Альтшулер, М.Б. Куцый, Н.М. Кругляков, Г.И. Багжанов, А.А. Докукин, К.А. Попугаев // Забайкальский медицинский вестник. – 2023. – № 4. – С. 97–112.**
13. **Альтшулер, Н.Э.** Надпочечниковая дисфункция при тяжелой внебольничной пневмонии, потребовавшей применения вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации / **Н.Э. Альтшулер, Н.М. Кругляков, Г.И. Багжанов, А.А. Докукин, К.К. Губарев, М.Б. Куцый, К.А. Попугаев // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. – 2024. – Т. 13. – № 1. – С. 150–155. [Scopus]**
14. Куцый, М.Б. Положительный вклад своевременной диагностики и коррекции надпочечниковой дисфункции в исход применения экстракорпоральной мембранной оксигенации у пациенток с тяжелой пневмонией в раннем послеродовом периоде / М.Б. Куцый, Н.М. Кругляков, Г.И. Багжанов, К.К. Губарев, **Н.Э. Альтшулер, К.А. Попугаев // Якутский медицинский журнал. – 2024. – № 2 (86). – С. 113–115. [Web of Science]**

15. Савков, Г.Е. Фенотипы COVID-19-ассоциированной дисавтономии у пациентов, нуждающихся в проведении вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации / Г.Е. Савков, С.С. Петриков, Н.В. Рыбалко, Л.Т. Хамидова, О.Ю. Маркатюк, К.В. Киселев, Д.А. Лебедев, Ю.Н. Врабий, **Н.Э. Альтшулер**, К.А. Попугаев // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии**. – 2024. – Т. 18. – № 2. – С. 13–23. [Scopus]
16. Кругляков, Н.М. Успешное применение пульмональной высокочастотной перкуссионной вентиляции у пациента с крайне тяжелым течением новой коронавирусной инфекции: клиническое наблюдение / Н.М. Кругляков, Д.А. Архипов, **Н.Э. Альтшулер**, О.В. Карпова, К.К. Губарев, Д.Д. Зотова, К.В. Киселев, К.А. Попугаев // **Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера)**. – 2024. – № 3. – С. 81–86. [Scopus]
17. **Альтшулер, Н.Э.** Надпочечниковая дисфункция, вызванная критическим состоянием, и ее коррекция при проведении управления температурой тела: проспективное когортное исследование / **Н.Э. Альтшулер**, Н.М. Кругляков, М.Б. Куцкий, К.А. Попугаев // **Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского**. – 2024. – Т. 13. – № 2. – С. 204–211. [Scopus]
18. Куцкий, М.Б. Сочетание надпочечниковой и тиреоидной дисфункций, вызванное критическим состоянием при проведении управления температурой тела: проспективное когортное исследование / М.Б. Куцкий, **Н.Э. Альтшулер**, О.В. Паринов, К.А. Попугаев // **Забайкальский медицинский вестник**. – 2024. – № 2. – С. 20–31.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД ср. – среднее артериальное давление
 АКТГ – аденокортикотропный гормон
 АЛТ – аланинаминотрансфераза
 АСТ – аспартатаминотрансфераза
 ВА-ЭКМО – вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация
 ВВ-ЭКМО – вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация
 ГГН – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось
 ГГТ – гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось
 ГДФ – гемодиализация
 ГипоNa⁺ – с гипонатриемией
 ГипоNa⁻ – без гипонатриемии
 ГКС – глюкокортикостероидные гормоны
 ИВЛ – искусственная вентиляция легких
 ИКР – индекс кортикорезистентности
 КС – критическое состояние
 НД – без надпочечниковой дисфункции
 НД – надпочечниковая дисфункция
 НД⁺ – с надпочечниковой дисфункцией
 НДКС – надпочечниковая дисфункция, вызванная критическим состоянием

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

св. Т3 – свободный трийодтиронин

св. Т4 – свободный тироксин

Т3 – трийодтиронин

Т4 – тироксин

ТД - – без тиреоидной дисфункции

ТД – тиреоидная дисфункция

ТД + – с тиреоидной дисфункцией

ТДКС – тиреоидная дисфункция, вызванная критическим состоянием

ТТГ – тиреотропный гормон

УГ – управляемая гипотермия

УН – управляемая нормотермия

УТТ – управление температурой тела

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, Шкала оценки острых и хронических функциональных изменений

SOFA – Sequential Organ Failure Assessment, динамическая оценка органной недостаточности