

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ –
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ БИОФИЗИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ А.И. БУРНАЗЯНА»

На правах рукописи

Альтшулер Натаван Эльшад

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

3.1.12. Анестезиология и реаниматология
(медицинские науки)

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
Попугаев Константин Александрович

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1. Нейроэндокринный ответ в критическом состоянии	16
1.1.1. Ведущие системы мозга, участвующие в контроле гомеостаза	16
1.1.2. Реактивность организма в ответ на стрессор	19
1.1.3. Факторы, способствующие поддержанию патологической реактивности ...	20
1.2. Полиорганный дисфункция. Надпочечниковая и тиреоидная дисфункция	23
1.2.1. Понятие надпочечниковой дисфункции, вызванной критическим состоянием	25
1.2.1.1. Надпочечниковая дисфункция	25
1.2.1.2. Глюкокортикостероидные гормоны	29
1.2.1.3. Резистентность к глюкокортикостероидным гормонам при критических состояниях	31
1.2.1.4. Применение глюкокортикостероидных гормонов у реанимационных пациентов	33
1.2.1.5. Эффективность гидрокортизона у пациентов с сепсисом, при септическом шоке	36
1.2.2. Тиреоидная дисфункция	39
1.2.2.1. Влияние тиреоидных гормонов на органы и ткани	41
1.2.2.2. Использование тиреоидных гормонов и рилизинг-гормонов у реанимационных пациентов	44
1.3. Применение высокоагрессивных методов интенсивной терапии	47
1.3.1. Экстракорпоральная мембранная оксигенация	48
1.3.1.1. Надпочечниковая и тиреоидная дисфункция при развитии критического состояния и необходимость применения экстракорпоральной мембранной оксигенации	50
1.3.2. Управление температурой тела	53

1.3.2.1. Надпочечниковая и тиреоидная дисфункции при применении управления температурой тела.....	56
1.4. Резюме	59
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	62
2.1. Клиническая характеристика пациентов.....	62
2.1.1. Клиническая характеристика 47 пациентов, которым была показана экстракорпоральная мембранная оксигенация.....	64
2.1.2. Клиническая характеристика 59 пациентов, которым было показано управление температурой тела.....	72
2.2. Определение, диагностика, лечение надпочечниковой дисфункции, вызванной критическим состоянием	79
2.3. Определение, диагностика и лечение тиреоидной дисфункции, вызванной критическим состоянием	80
2.4. Характеристика методов исследования у пациентов при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации.....	85
2.4.1. Методы лабораторной диагностики	85
2.4.2. Методы инструментальной диагностики	87
2.4.3. Критерии органной дисфункции и инфекционных осложнений.....	88
2.4.4. Методы интенсивной терапии.....	89
2.5. Характеристика методов исследования у пациентов при применении управления температурой тела.....	94
2.5.1. Методы лабораторной диагностики	95
2.5.2. Методы инструментальной диагностики	95
2.5.3. Методы интенсивной терапии.....	96
2.6. Методы статистического анализа данных.....	97
ГЛАВА 3. НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ МЕМБРАННОЙ ОКСИГЕНАЦИИ.....	98
3.1. Характеристика пациентов во время проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации.....	98

3.2. Коррекция надпочечниковой дисфункции при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации.....	107
3.3. Сравнительный анализ пациентов в зависимости от исхода	126
3.4. Клиническое наблюдение 1	133
ГЛАВА 4. ТИРЕОИДНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ МЕМБРАННОЙ ОКСИГЕНАЦИИ.....	139
4.1. Характеристика пациентов в зависимости от наличия/отсутствия тиреоидной дисфункции	139
4.2. Коррекция тиреоидной дисфункции при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации.....	140
4.3. Сравнительный анализ пациентов в зависимости от исхода	144
ГЛАВА 5. СОЧЕТАНИЕ ТИРЕОИДНОЙ И НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ МЕМБРАННОЙ ОКСИГЕНАЦИИ	148
5.1. Характеристика пациентов в зависимости от наличия/отсутствия тиреоидной и надпочечниковой дисфункции.....	148
5.2. Коррекция тиреоидной и надпочечниковой дисфункции при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации.....	148
5.3. Сравнительный анализ пациентов в зависимости от исхода	152
5.4. Клиническое наблюдение 2	153
ГЛАВА 6. НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ УПРАВЛЕНИИ ТЕМПЕРАТУРОЙ ТЕЛА.....	161
6.1. Характеристика пациентов в зависимости от наличия/отсутствия надпочечниковой дисфункции	161
6.2. Коррекция надпочечниковой дисфункции при управлении температурой тела	163
6.3. Сравнительный анализ пациентов в зависимости от исхода	170
ГЛАВА 7. ТИРЕОИДНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ УПРАВЛЕНИИ ТЕМПЕРАТУРОЙ ТЕЛА.....	176

7.1. Характеристика пациентов в зависимости от наличия/отсутствия тиреоидной дисфункции	176
7.2. Коррекция тиреоидной дисфункции при управлении температурой тела	177
7.3. Сравнительный анализ пациентов в зависимости от исхода	182
ГЛАВА 8. СОЧЕТАНИЕ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ И ТИРЕОИДНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ УПРАВЛЕНИИ ТЕМПЕРАТУРОЙ ТЕЛА.....	186
8.1. Характеристика пациентов в зависимости от наличия/отсутствия тиреоидной и надпочечниковой дисфункции.....	186
8.2. Коррекция надпочечниковой и тиреоидной дисфункции при управлении температурой тела	188
8.3. Сравнительный анализ пациентов в зависимости от исхода	191
8.4. Клиническое наблюдение 3	192
8.5. Клиническое наблюдение 4	200
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	211
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	231
ВЫВОДЫ	248
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	250
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	252
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	256
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	288
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	292
ПРИЛОЖЕНИЕ В.....	293
ПРИЛОЖЕНИЕ Г	294
ПРИЛОЖЕНИЕ Д.....	296
ПРИЛОЖЕНИЕ Е.....	298

ВВЕДЕНИЕ

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 [206]. Вне зависимости от причины, повлекшей за собой развитие КС, последнее приводит к активации различных адаптивных механизмов [50]. Эндокринная система играет важнейшую, возможно, одну из ключевых ролей в патофизиологических механизмах развития КС, а также в процессах саногенеза или танатогенеза [50].

С точки зрения течения КС и выживания пациента, принципиально важными является адекватное функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной (ГГТ) осей [9; 50; 206; 266]. С точки зрения реаниматолога, среди всех возможных эндокринопатий, наиболее важными являются надпочечниковая дисфункция (НД) и тиреоидная дисфункция (ТД), вызванные КС. По данным опубликованных исследований, частота НД у пациентов в КС может достигать 30–70% и 77% у пациентов с сепсисом [245]. Изучение патофизиологических механизмов, развивающихся при сепсисе, привело к осознанию высокой значимости проблемы НД при развитии КС, ассоциированного с сепсисом. Результатом осознания роли состояния ГГН-оси во время КС, обусловленного сепсисом, появился термин «надпочечниковая дисфункция, вызванная критическим состоянием (НДКС)». Кроме этого, эмпирическое назначение гидрокортизона в качестве заместительной терапии стало стандартом оказания помощи пациентам с септическим шоком [45; 236].

Несмотря на то, что дисфункция ГГТ-оси и изменение уровней тиреоидных гормонов (ТГ) у пациентов в КС являются хорошо описанными феноменами,

внимание intensivистов к проблеме ТД при КС существенно ниже по сравнению с проблемой НД [1; 266]. В настоящее время не существует общепринятого термина ТД, вызванной КС (ТДКС). Отсутствуют общепризнанные реанимационные алгоритмы назначения ТГ у пациентов в КС. Вместе с этим значимость проблемы ТДКС сопоставима со значимостью проблемы НДКС, поскольку оба эти состояния при их декомпенсации могут стать непосредственным патофизиологическим механизмом утяжеления состояния пациента и непосредственной причиной развития летального исхода [256; 266].

В практике анестезиологии-реаниматологии часто не удается быстро и эффективно произвести коррекцию развившихся нарушений витальных функций. В таких ситуациях принципиально важным для выживания человека является временное протезирование функции жизненно важных органов с одновременным проведением органопротективной терапии. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ), заместительная почечная терапия и экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) являются методами интенсивной терапии, которые позволяют протезировать и временно заместить частично нарушенные или полностью утраченные функции жизненно важных органов [53]. Один из методов органной протекции, который доказал свою эффективность при развитии КС, является управление температурой тела (УТТ), включающая в себя управляемую гипотермию (УГ) и управляемую нормотермию (УН) [239]

Все методы протезирования функций жизненно важных органов, являясь инвазивными, как и методика УТТ, активизируя адаптивные системы организма, могут приводить и к развитию осложнений, в том числе и потенциально летальных [111]. Среди методов протезирования витальных функций наиболее агрессивной является ЭКМО [252]. 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 эндокринных нарушений у реанимационных пациентов, находящихся в КС и нуждающихся 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 критических состояниях, 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 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 критическим состоянием, имеет клиническая картина, а не уровни гормонов в плазме крови.

Диагностика тиреоидной дисфункции, вызванной критическим состоянием 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» (Якутия, 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 гг., 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 клинико-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 4 научные статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 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).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Нейроэндокринный ответ в критическом состоянии

Критическое состояние (КС) представляет собой декомпенсированное нарушение витальных функций, которое неминуемо приводит к смерти при отсутствии незамедлительной и эффективной коррекции этих нарушений. В практике анестезиологии-реаниматологии часто не удается быстро и эффективно произвести коррекцию развившихся нарушений витальных функций. В таких ситуациях принципиальным для выживания человека является временное протезирование или протекция функции жизненно важных органов с одновременным проведением органопротективной терапии. КС может развиваться при большом спектре остро развивающихся состояний, декомпенсации хронических заболеваний и при осложненном течении послеоперационного периода у пациентов с обширными операциями [206].

Совокупность сложных приспособительных реакций организма человека, направленных на устранение или максимальное ограничение действия различных факторов внешней или внутренней среды организма, представлена в виде гомеостатического алгоритма, который можно рассматривать как поэтапное развитие физиологической и патологической реактивности [5; 25].

1.1.1. Ведущие системы мозга, участвующие в контроле гомеостаза

«Окна» гематоэнцефалического барьера. Анатомические структуры, окружающие желудочки головного мозга, служат важным связующим звеном между периферическими метаболическими сигналами и группами клеток головного мозга, регулирующими координированные эндокринные, вегетативные и поведенческие реакции. Это специализированные структуры, расположенные по средней линии головного мозга вдоль III и IV желудочков [33; 140; 254]. В их состав входит сосудистый орган терминальной пластинки, субфорникальный

орган, срединное возвышение, нейрогипофиз, субкомиссуральный орган и самое заднее поле. Данные структуры мозга лишены гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и являются «окнами для системы циркуляции крови», позволяющими таким молекулам, как белки, пептидные гормоны, цитокины, липополисахариды, относительно свободно проникать в ткань мозга. Таким образом, нейроны и глиальные клетки (микроглия и астроциты), расположенные в анатомических структурах, окружающих желудочки мозга, имеют доступ к макромолекулам. Некоторые из этих структур имеют нейрональные контакты с группами ядер гипоталамуса, регулирующих гомеостаз [108; 170; 213].

Лимбическая система. Главным биологическим предназначением лимбической системы является формирование поведения, увеличивающего шансы на выживание организма [11].

Гипоталамус является ключевым интегративным центром гомеостатической регуляции нейроэндокринного ответа. Гипоталамус способен анализировать информацию, получаемую от коры, гиппокампа, таламуса, базальных ганглиев, ретикулярной формации, ядер продолговатого и спинного мозга, оценивать состав ликвора, крови и формировать координированные ответы путем изменения эфферентной иннервации ключевых регуляторных точек, к которым относятся аденогипофиз и нейрогипофиз, кора головного мозга, премоторные и моторные нейроны ствола головного мозга и спинного мозга, а также автономные преганглионарные нейроны [33; 57].

Вегетативная нервная система, действуя в содружестве с эндокринной системой и различными ядрами ствола мозга, регулирует жизненно важные функции, необходимые для поддержания постоянства внутренней среды организма в узких границах [11; 48; 91]. Воздействие физических стрессоров начинается с активизации мозгового слоя надпочечников, выделяющего норадреналин и адреналин, которые оказывают симпатическое влияние на периферическое сосудистое русло [11]. Цитокины и афферентные пути блуждающего нерва активируют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, в результате

чего повышение секреции глюкокортикоидов подавляет активность иммунной системы.

Гипоталамо-гипофизарная система – гуморальный компонент комплексной нервной и эндокринной систем, реагирующий на воздействие внутренних и внешних стрессоров. Секреция адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофизом находится под контролем кортикотропин-рилизинг-гормона и в меньшей степени зависит от антидиуретического гормона. АКТГ стимулирует секрецию кортизола и других надпочечниковых стероидов, включая альдостерон. Кортизол имеет несколько важных физиологических влияний на метаболизм, сердечно-сосудистую функцию и иммунную систему [7; 33; 66].

Биологический эффект ТГ зависит от согласованной функции и взаимодействия всех компонентов системы *гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа – ткань-мишень* [3]. Тиролиберин, секретлируемый нейронами гипоталамуса, через портальную систему гипофиза, способствует синтезу и высвобождению тиреотропного гормона (ТТГ) в кровоток. Секреция как ТТГ, так и тиреолиберина регулируется механизмом отрицательной обратной связи со стороны тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3). Секреция ТТГ также корректируется другими гормонами, в том числе глюкокортикоидами, соматотропными гормонами и подавляется цитокинами в гипофизе и гипоталамусе [11]. Эффекты ТГ на ткань-мишень являются следствием активации негеномных участков, таких как мембраны, цитоплазма и митохондрии. Но основное действие ТГ проявляется на геномном уровне. ТГ контролируют образование тепла, скорость поглощения кислорода, участвуют в поддержании нормальной функции дыхательного центра, оказывают инотропный и хронотропный эффекты на сердце, увеличивают образование эритропоэтина, стимулируют моторику желудочно-кишечного тракта, стимулируют синтез многих структурных белков в организме [3]. ТГ подавляют экспрессию и ингибирование транслокации в митохондрии нейрональной синтазы оксида азота NOS (nNOS) [46].

Таким образом, вся система гомеостаза зависит от тесного взаимодействия лимбической системы, распознающей и анализирующей опасность,

с гипоталамусом, напрямую модулирующим метаболические, иммунные и гемодинамические реакции.

1.1.2. Реактивность организма в ответ на стрессор

Стресс – генерализованный неспецифический ответ организма на воздействие различных факторов, необычных по характеру, силе или длительности. Стресс характеризуется стадийной неспецифической активацией защитных процессов и повышением общей резистентности организма с возможным последующим ее снижением и развитием патологических процессов и реакций [28]. Резистентность организма в КС ярко проявляется в развитии стрессовой гипергликемии [194]. Изучение механизмов, лежащих в основе влияния стресс-факторов (экзогенных и эндогенных) на нейроэндокринный ответ, привело к открытию холинергического противовоспалительного пути с участием блуждающего нерва [194]. В ответ на повышенный уровень медиаторов воспаления в иннервируемых блуждающим нервом органах запускается так называемый «воспалительный рефлекс» [50]. Данный рефлекс основан на передаче информации о изменениях межтканевой среды в центральную нервную систему (ЦНС) с последующей активацией иммунной системы [50; 118; 193]. Следствием активации «воспалительного рефлекса» является повышение концентрации кортикостероидов в плазме крови через гипоталамо-гипофизарно-адреналовую ось [50; 283]. В свою очередь, глюкокортикостероидные гормоны оказывают мощный противовоспалительный эффект, снижая транскрипцию множественных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (TNF), интерлейкин (IL) 1 и IL-6 [83].

Глюкокортикоиды также вызывают уменьшение количества и изменение функции различных иммунных клеток, таких как Т- и В-лимфоциты, моноциты, нейтрофилы и эозинофилы в местах воспаления [90]. Глюкокортикоиды также снижают активность индуцибельной синтазы оксида азота, обладающей нейротоксичностью [33; 44; 76; 219; 232].

Вместе с тем при КС наблюдается высокий уровень кортизола и низкий уровень АКТГ в плазме крови. Этот факт объясняется стимулирующим влиянием цитокинов на надпочечники. Гиперпродукция кортизола надпочечниками, в свою очередь, путем обратной отрицательной связи подавляет синтез и секрецию АКТГ. Однако прямых доказательств причин выявления высокого уровня кортизола на фоне снижения уровня АКТГ в настоящее время нет. Кроме того, в некоторых случаях встречается глюкокортикоидная резистентность, которая определяется как снижение или отсутствие чувствительности глюкокортикоидных рецепторов (ГР) α к кортизолу, несмотря на нормальное или повышенное содержание кортизола в крови [95].

Активация гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы при воздействии физических стрессоров. Физические стрессоры являются факторами, определяющим секрецию ТТГ, вне зависимости от уровня ТГ [276]. Так, при синдроме эутиреоидной патологии, низкое содержание Т3 и Т4 не вызывает компенсаторного повышения секреции ТТГ. Вероятно, это обусловлено негативным влиянием периферических и локальных цитокинов на гипоталамус, гипофиз и, как следствие, снижение синтеза и секреции тиреотропин-рилизинг-гормона в гипоталамусе и ТТГ в гипофизе [125].

В условиях стресса также проявляется угнетающее воздействие глюкокортикоидов на секреторную активность ТТГ в гипофизе. Это влияние осуществляется через экспрессию глюкокортикоидных рецепторов на поверхности гипофизотропных тиреотропин-секретирующих нейронов [73; 125].

1.1.3. Факторы, способствующие поддержанию патологической реактивности

Длительное воздействие цитокинов на ЦНС, гипоксия тканей мозга, активизация индуцибельной синтазы оксида азота вносят значимый вклад в развитие патологической реактивности организма [173].

Цитокины и ЦНС. Размеры различных цитокинов, циркулирующих в кровотоке, не позволяют им попасть в мозг путем пассивной диффузии. Описаны

три основных механизма проникновения цитокинов в мозг. Первый путь осуществляется через участки, лишенные ГЭБ: самое заднее поле, шишковидное тело, нейрогипофиз, сосудистый орган терминальной пластинки, субфорникальный и субкомиссуральный органы [173].

При втором пути цитокины проходят через ГЭБ при помощи специфических носителей в области сосудов, расположенных близко к ядрам гипоталамуса и голубому пятну. Липополисахариды также могут поступать в третий желудочек из спинномозговой жидкости, проникая через эпендиму и действуя в проекции мелкоклеточных ядер гипоталамуса.

Третий путь проникновения цитокинов осуществляется посредством рецепторно-опосредованного эндоцитоза. Далее цитокины проникают в более глубокие области мозга, в основном в ядра гипоталамуса, гиппокампа, миндалевидные тела и вегетативные ядра ствола мозга и являются одними из активаторов стресс-реакции [173].

Цитокины могут передавать сигналы в ЦНС посредством стимуляции блуждающего нерва и активации областей ствола мозга [73]. Циркулирующие провоспалительные цитокины, такие как IL-1, IL-6, TNF- α , являются основными активаторами микроглиальных клеток и астроцитов. Цитокины повреждают нейроны ЦНС, активируя микроглиальные клетки и астроциты [169]. Напрямую активируемые периферическими цитокинами, микроглиальные клетки и астроциты синтезируют собственные провоспалительные цитокины, тем самым вызывая порочный круг [229]. Стоит отметить, что взаимодействие между микроглией и астроцитами имеет первостепенное значение в регулировании воспалительного процесса в ЦНС и коммуникации с нейронами [196].

Индукцибельная синтаза оксида азота. Экспрессия IL-1 в головном мозге стимулирует синтез оксида азота (NO) через индукцибельную изоформу синтазы NO [204]. Оксид азота блокирует дыхательную цепь митохондрий в нейронах, что может вызвать их преждевременную гибель. Нейротоксическое воздействие NO на микроглиальные клетки подавляет активность нейроэндокринного ответа. Оксид азота вызывает также апоптоз нейронов в гипоталамических и вегетативных

ядрах, что подавляет адекватную стресс-реакцию при критических состояниях в виде снижения кортикотропин-рилизинг гормона, адренкортикотропного гормона, вазопрессина.

Кроме того, в небольших концентрациях NO угнетает высвобождение катехоламинов из надпочечников и симпатических нервных окончаний, также приводя к ограничению стресс-реакции [204].

Гипоксия. Повреждение ядер ЦНС при стрессе носит многофакторную природу и не ограничивается лишь влиянием цитокинов и оксида азота. Существенную роль в патогенезе развития патологической реактивности играет ишемическое повреждение мозга, приводящее к нарушению синтеза нейромедиаторов – катехоламинов и ацетилхолина [11; 19]. При этом одной из наиболее уязвимых зон головного мозга является древняя кора – лимбическая система, ведущая роль в которой принадлежит гиппокампу. Следовательно, повреждение пирамидных клеток гиппокампа приводит к нарушению формирования стратегии стресс-реакции [34; 113].

Таким образом, в описанных выше системах регуляции постоянства внутренней среды существует согласованное продуктивное взаимодействие нейронов лимбической, гипоталамической систем с участием нейромедиаторов норадренергической системы. В частности, лимбическая система способна к распознаванию опасности, к анализу, сравнению с прошлым опытом и выбору путей преодоления КС. При этом гипоталамическая система напрямую модулирует метаболические, иммунные и гемодинамические реакции.

Физиологическая, а в патологических условиях и патологическая реактивность организма направлена к исходной точке равновесия. Патологическая реактивность при воздействии физических стрессоров может оказывать как обратимое, так и разрушительное действие на организм. Ответ организма на стресс формируется на основании поступающей информации от блуждающего нерва, периферических цитокинов, взаимодействующих с рецепторами органов, окружающих желудочки мозга, сосудов мозга и локального образования цитокинов в ЦНС. Гематоэнцефалическому барьеру отводится важная роль в контроле

воспалительного процесса в нейронах и глиальных клетках. Существует множество доказательств того, что при сепсисе происходит повреждение ГЭБ, при этом облегчается проникновение в мозг провоспалительных медиаторов и других нейротоксичных молекул. Повреждение ГЭБ происходит под влиянием воздействия IL-1, TNF и NO [186]. Цитокины, являющиеся одними из главных пусковых механизмов стресс-реакции, стимулируют продукцию индуцибельной синтазы NO. Как следствие, повреждение ядер лимбической, гипоталамической и норадренергической систем приводит к нарушению нейроэндокринного ответа при критических состояниях. Дальнейшее повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) нейронов гиппокампа, гипоталамуса, ядер вегетативной нервной системы ведет к истощению защитной стресс-реакции, что, в свою очередь, приводит к развитию критического состояния организма.

1.2. Полиорганная дисфункция. Надпочечниковая и тиреоидная дисфункция

На фоне развития множественных защитных нейроиммуноэндокринных реакций при возникновении КС формируется синдром системного воспалительного ответа (ССВО). Пусковым механизмом развития ССВО при КС являются повышение уровня молекулярного фрагмента, ассоциированного с повреждениями (DAMPs), и/или повышение уровня патоген-ассоциированного молекулярного фрагмента (PAMPs) [221; 285].

Современная медицина накопила достаточно фактов, позволяющих дифференцировать КС по этиологическому признаку. Однако в патогенетическом отношении нередко наблюдается сходство в проявлениях, казалось бы, различных по происхождению заболеваний. КС — это, как правило, патология всех органов и систем, в основе которых лежит гипоксия. Различия могут заключаться лишь в том, что одни функции, например дыхательная или циркуляторная, нуждаются в немедленной и прямой коррекции, деятельность же других систем (почечная, печеночная, желудочно-кишечный тракт, эндокринная система) поддается оптимизации у «критического» пациента лишь с удовлетворительной коррекцией

первых двух систем. Однако компенсация циркуляторной или дыхательной недостаточности не всегда приводит к разрешению глубоких метаболических расстройств в организме, возникших вследствие дизоксии [43; 71].

Важнейшую роль в формировании развития физиологической, а впоследствии и патологической реактивности организма при КС играет нейроиммуноэндокринная система [110]. При этом стимуляция иммунной системы посредством чужеродных патогенов приводит к комплексному нейроиммуноэндокринному взаимодействию во избежание развития КС. Данное взаимодействие формируется посредством интеграции притока информации от блуждающего нерва, периферических цитокиновых взаимодействий с рецепторами в области органов, окружающих желудочки мозга, сосудов мозга и локального образования цитокинов в пределах ЦНС. Это приводит к комплексному нейроиммуноэндокринному ответу при развитии КС [277].

На сегодняшний день лекарственные средства, применяемые для общей анестезии и седации, рассматривают как препараты, угнетающие эндокринную систему [119]. С целью нейропротекции и управления уровнем внутричерепного давления (ВЧД) лекарственные средства для проведения общей анестезии и седации являются первой и второй линиями лечения. В дальнейшем они же применяются при УТТ [67; 233]. Использование пропофола, бензодиазепинов и барбитуратов повышает чувствительность рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК-рецепторов) к медиатору ГАМК и приводит к угнетению активности мозговой деятельности [106], что, в свою очередь, может вызывать подавление активности системы «гипоталамус — гипофиз — щитовидная железа» [33]. Кроме того, применение селективных агонистов α_2 -адренорецепторов с широким спектром фармакологических свойств, ставших особенно популярными в последнее время, ведет к подавлению активности голубого пятна ствола головного мозга [119]. Норадренергическая система регулирует помимо уровня сознания функциональную активность гипоталамуса при стресс-реакции [33; 58]. Иными словами, лекарственные средства для проведения общей анестезии и седации угнетают мозговую деятельность, что приводит к подавлению

стресс-реакции организма пациента, находящегося в КС. Поэтому даже при вынужденном применении указанных выше средств, в том числе для проведения УТТ, врач должен отчетливо понимать опосредованную этим применением степень угнетения функции эндокринной системы.

1.2.1. Понятие надпочечниковой дисфункции, вызванной критическим состоянием

«Существует много нерешенных вопросов относительно определения функции надпочечников. В частности, нет согласия в определении НД во время КС и в необходимости мониторинга глюкокортикоидов во время присоединения интеркуррентных заболеваний и приеме различных лекарственных средств» [17]. «Дисфункция» – это нарушение функции системы, органа или ткани организма, выражающееся неадекватностью реакции на действие раздражителей [61]. При применении термина «надпочечниковая недостаточность» подразумевается нарушение в самой ГГН системе, не затрагивая кортикорезистентность в условиях КС [145]. В данном обзоре мы рассматриваем изменения в ГГН системе при КС как надпочечниковую дисфункцию, вызванную критическим состоянием (НДКС).

1.2.1.1. Надпочечниковая дисфункция

По данным рандомизированных исследований, частота развития НД у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) составляет приблизительно до 70% [21]. У пациентов с септическим шоком НДКС встречается до 70% случаев [216; 245].

Ответ гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при развитии КС имеет трехфазное течение. Выделяют острую, подострую и хроническую фазу. Повышение уровня АКТГ и, как следствие, кортизола в плазме крови при острой фазе КС характеризуется стресс-реакцией [71]. Согласно G. Van den Berghe [275], в случае сохраняющихся нарушений витальных функций в течение 1–2 недель,

развития синдрома полиорганной дисфункции (ПОД) КС переходит из острой фазы в подострую и продолжается до 14–21 дня. При сохраняющемся более трех недель КС развивается его хроническая фаза (более 14–21 дня). В подострой и хронической фазах КС наблюдается разнонаправленный уровень кортизола крови на фоне супрессии уровня АКТГ в гипофизе [71] (Рисунок 1). При КС высокий уровень кортизола не является показателем сохранности системы гипоталамус – гипофиз – надпочечники – ткань-мишень, так как не исключена глюкокортикоидная резистентность [95].

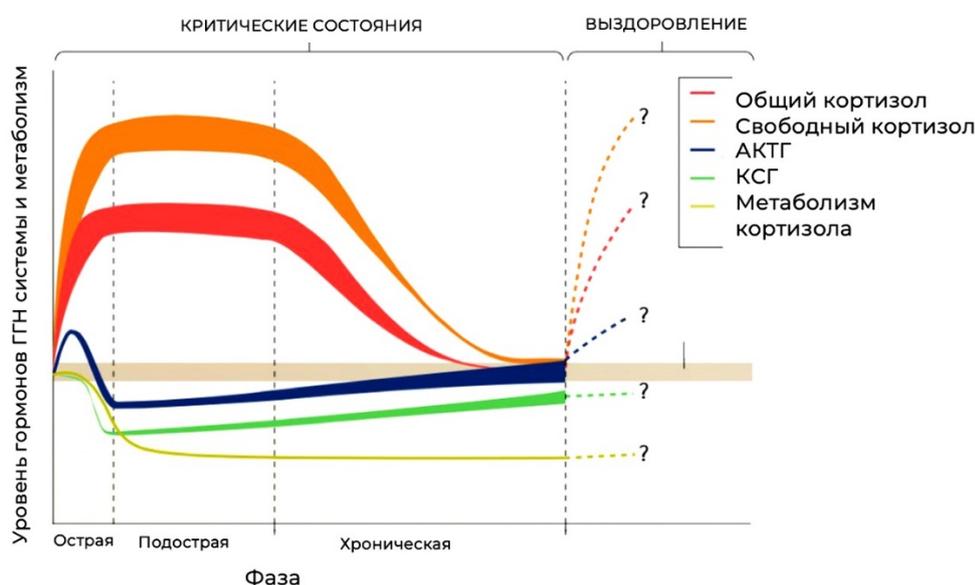


Рисунок 1 – Концентрация ключевых компонентов зависит от их содержания в плазме и от времени (фазы КС) [71]

График показывает динамические изменения концентрации в плазме: АКТГ, общего кортизола, кортизол-связывающего глобулина и свободного кортизола, а также метаболизма кортизола при развитии КС. Острая фаза чаще всего характеризуется повышением уровня АКТГ и, как следствие, повышением уровня кортизола. Подострая фаза характеризуется устойчивым повышением уровня общего и свободного кортизола при низком уровне АКТГ. Хроническая фаза характеризуется уровнем АКТГ и кортизола в плазме не выше референсных значений (адаптировано с разрешения автора) [71].

Впервые концепция надпочечниковой дисфункции, вызванной критическим состоянием (Critical illness-related corticosteroid insufficiency, CIRCI, НДКС), была принята в 2008 г. членами Общества интенсивной терапии (Social of Critical Care Medicine) и Европейского общества интенсивной терапии (The European Society of Intensive Care Medicine) [216].

В основе НДКС лежит нарушение регуляции на любом уровне в системе гипоталамус – гипофиз – надпочечники – ткань-мишень, что приводит к снижению выработки кортизола надпочечниками и/или резистентности тканей к глюкокортикостероидным гормонам (ГКС) [216]. НДКС характеризуется нарушением регуляции системного воспаления, обусловленным неадекватной внутриклеточной глюкокортикоид-опосредованной противовоспалительной активностью у пациентов в КС.

Клинические проявления НДКС. Неспецифические симптомы НДКС включают в себя боли в эпигастрии, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию, резистентную к инфузионной терапии и катехоламинам, гипонатриемию, гиперкалиемию/нормокалиемию, гипогликемию, эозинофилию, лимфоцитоз, лихорадку. Неврологические расстройства могут проявляться в виде делирия и комы [78]. Следует отметить, что гипонатриемия не всегда наблюдается при дисфункции надпочечников, так как применение таких препаратов, как натрия гидрокарбонат, гиперосмолярные растворы, могут отчасти нивелировать истинные нарушения электролитного баланса. НДКС ассоциировано с повышением уровня маркеров воспаления, гиперкоагуляцией, длительностью нахождения в отделении интенсивной терапии и летальностью [216].

Диагностика НДКС. Существующая диагностика эндокринологами «первичной, вторичной или третичной надпочечниковой недостаточности» зачастую не дает оснований для постановки диагноза НДКС [216]. Диагноз НДКС рекомендуют устанавливать при случайном определении уровня общего кортизола менее 10 мкг/дл (276 нмоль/л) в плазме крови или при дельте общего кортизола менее 9 мкг/дл (249 нмоль/л) от исходного его уровня после внутривенного введения синтетического АКТГ. При этом в отношении диагностических

критериев НДКС нет однозначности: проведение оценки общего кортизола крови или теста с синтетическим АКТГ. Причиной тому является недостаточное количество исследований (опубликовано одно открытое одноцентровое рандомизированное исследование и небольшое количество когортных исследований) [216]. На сегодняшний день клиницисты не применяют данные диагностические критерии в повседневной практике, так как интерпретация результатов кортизола и АКТГ и проведение диагностических проб не дает объективную картину наличия/отсутствия НДКС. При терапии КС требуется безотлагательное принятие решений; ожидание результатов гормональных исследований исключает целесообразность проведения подобных диагностических тестов. Более того, в рекомендациях Surviving Sepsis Campaign предлагается не использовать симуляционный тест с синтетическим АКТГ у пациентов с септическим шоком для лечения гидрокортизоном [236]. Но несмотря на это, проведение теста с синтетическим АКТГ считается более предпочтительным, чем гемодинамический ответ на введение гидрокортизона для диагностики НДКС [245]. Оценка свободного кортизола в условиях ОРИТ затруднительна, так как не является рутинным методом. Способность надпочечников реагировать в ответ на введение высоких доз синтетического АКТГ в виде повышения уровня кортизола не определяет полноценность системы ГГН, а именно: отсутствует информация об ответной реакции оси ГГН на такие стимулы, как гипотензия, гипогликемия. Проведение теста высокой дозой синтетического АКТГ не является естественным условием для организма, тем более при развитии септического шока [179; 225].

Таким образом, с одной стороны, отсутствуют диагностические стандарты НДКС, но, при этом, не рекомендовано введение гидрокортизона с целью оценки гемодинамического ответа. Иные диагностические возможности были отклонены в связи с «нецелесообразностью их проведения в условиях интенсивной терапии». Проведение стимуляционных тестов не отражают наличие вторичной и/или третичной НД – только первичной, что и ограничивает выполнение данных тестов. В российских клинических рекомендациях отсутствует алгоритм диагностики

НДКС. На сегодняшний день данных о развитии НД при применении ЭКМО и при УТТ в доступных литературных источниках не выявлено.

1.2.1.2. Глюкокортикостероидные гормоны

ГКС – стероидные гормоны, синтезируемые пучковой зоной коры надпочечников [12]. Холестерин является основным предшественником биосинтеза стероидов. Контроль над синтезом и секрецией глюкокортикоидов осуществляется гипоталамо-гипофизарной системой в циркадном ритме при физиологических потребностях или режиме стресс-реакции при воздействии агрессивных факторов. Альдостерон синтезируется в клубочковой зоне надпочечников при воздействии трех основных стимуляторов: ангиотензина II, калия и в меньшей степени АКТГ. Физиологическая суточная потребность в кортизоле составляет 10–20 мг/сутки. Кортизол выполняет жизненно важные физиологические функции и подавляет дальнейшую активность гипоталамо-гипофизарной системы. Уровень кортизола в сыворотке крови достигает пика к 8.00 утра и постепенно снижается в течение 12–16 часов. По мере снижения уровня кортизола растормаживается гипоталамо-гипофизарная система, что и определяет циркадный ритм кортизола.

Физиологические эффекты ГКС проявляются в регулировании иммунного и воспалительного ответа, глюконеогенезе, увеличении количества и повышении чувствительности рецепторов к катехоламинам, увеличении количества эритроцитов и реабсорбции натрия в почечных канальцах и, как следствие, повышении артериального давления [250]. Однако превышение физиологически допустимых доз приводит к противовоспалительному и иммуносупрессивному действию, гипергликемии, гипернатриемии, гипертензии, эритроцитозу, отекам.

ГКС вносят существенный вклад в регуляцию постоянства внутренней среды. Они влияют на пролиферацию, дифференцировку и апоптоз в различных типах клеток; изменяют статус метилирования цитозин-гуаниновых динуклеотидов, что приводит к важным эпигенетическим изменениям [12].

Активация и инактивация в клетках-мишенях. Наличие 11β -гидроксильной группы придает ГКС противовоспалительный, иммуносупрессивный эффекты, а также позволяет регулировать баланс натрия через минералокортикоидный эффект. Наличие двух изоформ фермента 11β -гидроксистероиддегидрогеназы (11β -HSD-1 и 11β -HSD-2) позволяет преобразовывать кортизол в кортизон и обратно, тем самым регулируя силу глюкокортикоидного/минералокортикоидного эффекта гормона. Фторированные ГКС (дексаметазон, флудрокортизон, бетаметазон) или метилированные (метилпреднизолон), или метилоксазолин (дефлазакорт) защищены от инактивации окисления изоферментом 2 типа, при этом перечисленные ГКС не обладают минералокортикоидной активностью [192].

Механизм действия глюкокортикоидных гормонов. Основным и наиболее активным ГКС, образующимся в организме человека, является гидрокортизон (кортизол). В медицинской практике используют следующие его разновидности: естественный гидрокортизон или его эфиры (гидрокортизона ацетат и гидрокортизона гемисукцинат); синтетические ГКС, среди которых выделяют нефторированные (преднизон, преднизолон, метилпреднизолон) и фторированные (дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон, флуметазон и др.) ГКС [6; 87]. Действие синтетических ГКС сходно с действием естественных ГКС, но они обладают различным соотношением глюкокортикоидной и минералокортикоидной активности. ГКС обладают минералокортикоидной активностью: задерживают в организме натрий и воду за счет увеличения реабсорбции в почечных канальцах, стимулируют выведение калия. Эти эффекты более характерны для естественных ГКС (кортизон, гидрокортизон), в меньшей степени — для полусинтетических (преднизон, преднизолон, метилпреднизолон). Преобладает минералокортикоидная активность у флудрокортизона. У фторированных ГКС (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон) минералокортикоидная активность отсутствует. По механизму действия ГКС разделяют на геномный и негеномный. В цитоплазме глюкокортикоидной клетки-мишени ГР взаимодействуют с белками теплового шока и иммуофиллинами, образуя мультибелковый комплекс. Впоследствии при

связывании ГКС с ГР происходит диссоциация с ранее связанными белками, и комплекс ГКС+ГР перемещается в ядро клетки [197; 250]. Таким образом, ГКС транс-активируют многие противовоспалительные гены, в то время как противовоспалительные гены транс-репрессируются.

ГКС могут за короткий срок оказывать эффекты на негеномном уровне. Негеномные эффекты ГКС опосредованы ГР, расположенными на клеточной мембране. Также ГКС способны взаимодействовать с другими факторами транскрипции, в частности, с ядерным фактором каппа В, белком активатором-1, влияя на скорость транскрипции генов-мишеней последних. Негеномный эффект ГКС также связан с ингибированием миграции и скоплением лейкоцитов в очаге воспаления. Снижается уровень циркулирующих эозинофилов, моноцитов и лимфоцитов. Кроме того, изменяются клеточные ответы на кинины, гистамин, простагландины и хемотаксические факторы, а также уменьшается высвобождение простагландинов из стимулированных клеток. Противовоспалительный эффект ГКС проявляется так же: стабилизацией мембран лизосом; уменьшением проницаемости клеточных мембран, капилляров, локального кровотока в области воспаления; вазоспазмом в области воспаления; снижением способности иммунных комплексов проникать через базальную мембрану; угнетением роста фибробластов и синтеза коллагена и мукополисахаридов.

1.2.1.3. Резистентность к глюкокортикостероидным гормонам при критических состояниях

Как было сказано выше, количество циркулирующего лиганда и тканеспецифическая экспрессия фермента 11β -HSD-1 определяют местную биодоступность ГКС. ГР- α является классическим рецептором ГКС и функционирует как лиганд-зависимый транскрипционный фактор. ГР- β не способен связываться с гормоном, находится в ядре клетки и является доминантным ингибитором ГР- α . Высокое содержание изоформ ГР- β на фоне провоспалительных цитокинов может играть ключевую роль в механизме развития

резистентности к ГКС [22], которая, предположительно, и является ключевым фактором в неэффективно высоком уровне кортизола плазмы. Развитие тканевой резистентности к кортизолу при КС может быть обусловлено несколькими факторами.

Степень тканеспецифического действия ГКС зависит от локальной доступности кортизола в клетках, а также от экспрессии и функциональной активности ГР. Резистентность к ГКС – это неадекватная реакция ГР на регуляцию транскрипции генов, регулирующих синтез ГР, несмотря на адекватные концентрации кортизола в плазме.

Резистентность к ГКС и, следовательно, сниженная эффективность кортизола могут быть обусловлены следующими факторами: снижением экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) и белка ГР- α ; экспрессией изоформ ГР- β на фоне провоспалительных цитокинов, что снижает сродство ГР к кортизолу, ядерной транслокации и/или к ДНК [82]. Резистентность к ГКС развивается при сепсисе и может быть основной причиной неспособности ГКС улучшить состояние пациентов с сепсисом. Доказательства связи между степенью отсутствия чувствительности к ГКС, тяжестью заболевания и смертностью были показаны при остром респираторном дистресс-синдроме [200] и септическом шоке [142].

На сегодняшний день данные о кортикорезистентности при КС получены на экспериментальных моделях. Модели повреждения эндотоксином и липополисахаридом (ЛПС) показали снижение сродства к лигандам и снижение экспрессии ГР- α [120; 126], что приводит к ухудшению барьерной функции легких во время воспаления, вызванного ЛПС [143]; системной гипотензии и ухудшает функцию легких во время эндотоксического шока, вызванного ЛПС, у мышей [163]. Таким образом, предполагается, что гиперреактивность ГР- α в острой фазе КС впоследствии приводит к глюкокортикоидной резистентности на более поздних стадиях развития КС вследствие «истощения» рецептора ГР- α [95].

В настоящее время идентифицирована новая изоформа человеческого ГР – G459V, которая продемонстрировала гиперактивную реакцию при лечении гидрокортизоном [68].

Несмотря на идентифицированные изоформы ГР и белки, взаимодействие эндогенного и экзогенного кортизола на клеточном уровне при развитии КС остается все еще не решенным вопросом, как и роль кортикорезистентности. До сих пор не совсем ясно, нуждаются ли пациенты с лабораторными признаками кортикорезистентности во ведении высоких доз ГКС. Также, учитывая эффективность экзогенного кортизола при кортикорезистентности у ряда пациентов, возникает вопрос об возможно иных ГР, взаимодействующих с экзогенным кортизолом.

1.2.1.4. Применение глюкокортикостероидных гормонов у реанимационных пациентов

Главный принцип глюкокортикоидной терапии — достижение максимального лечебного эффекта при минимальных дозах. Режим дозирования подбирают строго индивидуально, в большей степени в зависимости от характера заболевания, состояния больного и реакции на проводимое лечение, чем от возраста или массы тела. При назначении ГКС необходимо учитывать их эквивалентные дозы по противовоспалительному эффекту.

В основе создания глюкокортикоидной линейки лежит наделение каждого из препаратов противовоспалительным, иммуносупрессивным или минералокортикоидным свойствами. Поэтому применение того или иного ГКС (естественного или синтетического) зависит от ожидаемого эффекта.

Применение гидрокортизона. Клинические проявления острой надпочечниковой недостаточности и НДКС схожи (описаны в предыдущем разделе). Следует отметить, что гипонатриемия не всегда наблюдается при дисфункции надпочечников, так как применение таких препаратов, как натрия гидрокарбонат или гиперосмолярные растворы нивелирует истинные нарушения

электролитного баланса. Также надпочечниковая дисфункция/недостаточность ассоциирована с повышением уровня маркеров воспаления, гиперкоагуляцией, длительностью нахождения в отделении интенсивной терапии и летальностью [145; 216].

При применении гидрокортизона в сверхфизиологических дозах (400 мг/сут), достигается компенсация водно-электролитного баланса и между про- и противовоспалительными цитокинами [103]. Минералокортикоидная активность выражается в реабсорбции натрия и, как следствие, воды в почечных канальцах и в выведении калия. Помимо этого, в гладких мышцах сосудов кортизол повышает чувствительность к вазопрессорным агентам, таким как катехоламины и ангиотензин II. Эти эффекты частично опосредуются через повышенную транскрипцию и экспрессию соответствующих рецепторов эндотелия. При сохраняющемся на фоне лечения гидрокортизоном минералокортикоидном дефиците используют флудрокортизон в дозе 0,1–0,2 мг/сут, который обладает высокой минералокортикоидной активностью [17]. Назначение гидрокортизона в рамках НДКС в стартовой дозе 300 мг/сут, далее по 200 мг/сут рекомендовано в интенсивной терапии при следующих состояниях: септическом шоке с потребностью в норадреналине $\geq 0,25$ мкг/кг/мин в течение 4 часов; тяжелой внебольничной пневмонии; остановке кровообращения [236]. При абсолютной надпочечниковой недостаточности нельзя исключить развитие гипогликемии вследствие недостаточности глюкокортикоидного эффекта гидрокортизона. При таких условиях дополнительно к терапии рекомендован преднизолон (в низко-средних дозах, до 30 мг), так как он обладает в 4 раза большим глюкокортикоидным эффектом [32]. Следует отметить, что применение преднизолона в эквивалентной дозе (средние дозы) с целью коррекции гемодинамики приведет к развитию побочных эффектов (в 4 раза больше) в виде гипергликемии, иммуносупрессии и, как следствие, ухудшению течения инфекционного процесса, присоединению грибковой инфекции.

Применение метилпреднизолона. При развитии респираторного дистресс-синдрома (РДС) рекомендовано назначение метилпреднизолона:

с ранним РДС (до 7 дней начала и $PaO_2 / FiO_2 < 200$) в дозе 1 мг/кг/в день; при позднем РДС (после 7 дней начала) в дозе 2 мг/кг/сутки с последующим медленным снижением дозы в течение 13 дней. Не рекомендовано отменять в течение 2–4 дней во избежание рецидива РДС. Доказано, что применение метилпреднизолона в момент проведения реанимационных мероприятий улучшает неврологический прогноз [190]. Выбор синтетического ГКС метилпреднизолона основан на его высокой способности проникать в легочную ткань, длительности действия; меньших побочных явлениях по сравнению с другими синтетическими ГКС [190].

Применение дексаметазона. Дексаметазон рекомендован в дозе 0,6–0,8 мг/кг/сут при бактериальном менингите, вызванном *Streptococcus pneumoniae*. Также дексаметазон показан при менингите, вызванном *Haemophilus influenzae*, с целью предотвращения потери слуха [102; 205]. Дексаметазон в условиях ОРИТ назначается от 4 до 20 мг/сут (до 80 мг) с противоотечной целью при опухолях головного мозга, нейрохирургических вмешательствах. Следует помнить, что назначение дексаметазона в вечерние и ночные часы максимально подавляет гипоталамо-гипофизарную активность, а, следовательно, и стресс-ответ при КС. Дексаметазон следует назначать в первой половине дня.

Таким образом, пациенты, получавшие синтетические ГКС (такие, как метилпреднизолон, дексаметазон) в условиях ОРИТ по тем или иным показаниям, требуют еще большего внимания на предмет вторичной надпочечниковой недостаточности. В данном случае даже короткий курс этих ГКС с последующей их отменой может негативно повлиять на адаптационные механизмы организма. При отсутствии необходимости в продолжении синтетических ГКС, но развитии гипотензии при их отмене возможна замена принимаемого пациентом препарата на гидрокортизон в эквивалентной дозе [146]. При назначении синтетических ГКС, препаратов, не обладающих минералокортикоидной активностью (дексаметазона, метилпреднизолона), и наличии потребности в норадреналине к терапии возможно добавить гидрокортизон, так как он обладает наибольшей минералокортикоидной активностью.

1.2.1.5. Эффективность гидрокортизона у пациентов с сепсисом, при септическом шоке

Кокрейновский метаанализ «Глюкокортикоиды при лечении сепсиса», опубликованный в 2018 г., включил данные 15 исследований, продемонстрировавших преимущество в применении гидрокортизона при КС [103]. Результаты этого метаанализа показали достоверное снижение 28-дневной летальности ($p=0,013$) при использовании в течение длительного времени ГКС в дозе менее 400 мг/сутки [103].

Результаты другого метаанализа суммарно не показали снижение 28-дневной летальности ($p=0,3$) при назначении ГКС при сепсисе. Однако при анализе данных, безусловно, следует учитывать как гетерогенность групп и дизайн исследования, так и гетерогенность назначавшихся препаратов. Так, из 6 включенных в анализ исследований лишь в одной работе применялся гидрокортизон [180].

В последующем анализе, который учитывал распределение назначавшихся препаратов, 12 исследований показали снижение 28-дневной летальности ($p=0,03$) от септического шока при применении ГКС [31]. Из 12 работ 11 были выполнены с использованием гидрокортизона. Скорее всего, можно утверждать о наличии индивидуальных различий в эффективности препаратов, назначаемых при сепсисе, и отдавать предпочтение гидрокортизону как наиболее эффективному из них и оказывающему наибольшее положительное влияние на исходы заболеваний.

Метаанализ не показал снижение 28-дневной летальности у пациентов, которым диагностировали НДКС ($p=0,09$). Во всех 8 исследованиях НДКС подтверждали проведением диагностического теста с синтетическим АКТГ. Вероятно, отсутствие снижения 28-дневной летальности связано с гетерогенной выборкой групп (из 8 в 5 работах применяли гидрокортизон, в трех – синтетические глюкокортикоиды [31]). К данным результатам нельзя отнестись однозначно, так как развитие НДКС является общим следствием КС, и ее наличие можно предполагать и в оставшихся 10 работах, в которых применяли гидрокортизон в рамках лечения сепсиса. Применение ГКС показало достоверное снижение летальности ($p=0,045$)

у пациентов, находившихся на лечении в ОРИТ (из 13 работ в 11 применяли гидрокортизон) [31].

НДКС патофизиологически формирует течение подострой и хронической стадий КС. Именно эти пациенты наиболее длительное время находятся на лечении в отделениях интенсивной терапии, и достоверное снижение летальности в этих группах является более приоритетным результатом, нежели общее влияние на летальность у всех пациентов, которым сепсис диагностировали на основании более широких диагностических дефиниций, принятых в ранние годы существования понятия синдрома системного воспалительного ответа.

При длительном использовании низких доз гидрокортизона достоверно значимо повышалась обратимость септического шока ($p=0,00001$) как в течение 7, так и в течение 28 дней ($p=0,01$) [31]. При этом тяжесть состояния пациентов по шкале Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) достоверно снижалась при применении ГКС. Достоверно значимых различий по развитию побочных эффектов ГКС не выявлено ($p=0,4$) [180].

В целом по результатам метаанализа можно сделать ключевой вывод о том, что наилучшие результаты при применении ГКС у тяжелых пациентов с сепсисом были достигнуты в тех ситуациях, когда исходно состояние было тяжелое, пациенты требовали лечения в ОРИТ и у них имелись значимые проявления дыхательной и сердечно-сосудистой дисфункции, в первую очередь РДС и септический шок. Данные результаты крайне хорошо согласуются с концепцией о развитии НДКС в подострой и хронической стадиях КС и необходимости назначения заместительной терапии ГКС в этой ситуации. Продемонстрированные преференции выживаемости пациентов, получавших ГКС, отмечались именно в группах пациентов и в исследованиях, в которых препараты (преимущественно гидрокортизон) назначали длительным курсом и в низких дозах [103].

Международными рекомендациями по лечению сепсиса и септического шока от 2021 г. впервые было предложено введение гидрокортизона пациентам в септическом шоке, не дожидаясь достижения нормоволемии [157; 181]. В рекомендациях от 2016 г. назначение гидрокортизона происходило при

сохраняющейся нестабильности гемодинамики на фоне достижения нормоволемии и высоких доз вазопрессоров. Также предлагалось избегать применения гидрокортизона у пациентов при сепсисе без развития септического шока [237].

В противовес вышесказанному Общество Интенсивной Терапии и Европейское Общество Интенсивной Терапии в своих рекомендациях от 2017 г. предлагают при НДКС у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией и остановкой кровообращения использование гидрокортизона в ранние сроки, до развития полиорганной дисфункции [101; 103; 246; 278]. При тяжелой внебольничной пневмонии применение гидрокортизона позволяет сократить период госпитализации, длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ), предотвратить острый респираторный дистресс-синдром, снизить летальность. Это особенно важно учитывать при проведении ЭКМО у пациентов с внебольничной вирусной или вирусно-бактериальной пневмонией.

По результатам метаанализа, применение гидрокортизона в дозе менее 400 мг/сутки три или более дней снижало 28-дневную летальность [103]. Данному заключению присвоен низкий уровень доказательности из-за гетерогенности исследуемых групп, применения различных видов ГКС, различной длительности лечения и применения дополнительных методов лечения.

Гидрокортизон имеет явное преимущество в отношении сокращения длительности септического шока [70; 157; 158; 253]. Несмотря на это влияние на выживаемость носит противоречивый характер, в частности в недавних исследованиях ADRENAL [70] и APROCCHSS [157]. В клиническом исследовании VANISH идентифицированы два ранее известных «признака реакции на сепсис» (sepsis response signatures, SRS) – SRS1 и SRS2 [141; 269]. Эндотип SRS1 представляет собой относительно иммуносупрессивный фенотип и ассоциируется с высокой смертностью; эндотип SRS2, напротив, иммунокомпетентный фенотип и связан с более низким уровнем смертности [141]. У пациентов с эндотипом SRS2 смертность при приеме гидрокортизона была значительно выше по сравнению с плацебо в отличие от пациентов с эндотипом SRS1. По результатам проведенного исследования предполагается, что гидрокортизон может оказывать положительное

влияние на сердечно-сосудистую систему у всех пациентов с септическим шоком, но хорошо известные иммуносупрессивные побочные эффекты кортикостероида реализуются только у пациентов с эндотипом SRS2. Учитывая единичные работы на данную тему, необходимы дальнейшие исследования для подтверждения полученных результатов и их анализа в отношении признаков сепсиса по эндотипам.

Согласно обновленным рекомендациям SCCM 2024 года при тяжелой внебольничной пневмонии рекомендовано применение гидрокортизона (200 мг в сутки, внутривенно 8 дней, затем постепенное снижение дозы) или метилпреднизолона (40 мг внутривенно, нагрузочная доза, затем 40 мг/день в течение 7 дней, 20 мг/день в течение 7 дней, 12 мг/день в течение 3 дней, 4 мг/день в течение 3 дней) [63].

На сегодняшний день данных о развитии НД у пациентов в КС и требующих применение ЭКМО и УТТ и о времени назначения гидрокортизона в общедоступной литературе не представлены. Необходимость в применении высокоагрессивных методов интенсивной терапии отражает несовместимую с жизнью крайнюю степень тяжести пациента. При таких условиях эндокринная дисфункция в рамках органной дисфункции КС является неизбежной.

1.2.2. Тиреоидная дисфункция

В последние годы разнообразные нарушения на всех уровнях системы гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа – органы мишени в условиях КС, а в последствии и развитии ПОД, рассматриваются с позиции ТД [49; 88; 105; 251; 280].

У пациентов без сопутствующей патологии щитовидной железы при КС в 70% случаев наблюдается снижение уровня св. Т3 как биологически активного гормона на фоне возрастающего уровня реверсивного Т3 как в плазме крови, так и внутриклеточно. Низкая концентрация св. Т3 обусловлена изменением вектора энергозатрат, направленных на преодоление запредельных потребностей

организма в виде глюконеогенеза, липолиза и протеолиза в острой фазе КС [160; 226]. Данные изменения развиваются при снижении активности дейодиназы 1 и 2 (D1, D2) или при активизации дейодиназы 3 (D3) в периферических тканях. При этом уровень ТТГ и св. Т4 остается в пределах референсных значений. Данный синдром принято называть синдромом эутиреоидной патологии, не требующей заместительной терапии левотироксином натрия [274].

При сохраняющихся нарушениях витальных функций более 7 дней и несмотря на достижения полноценной нутритивной поддержки наблюдается снижение уровня св. Т3, снижение содержания св. Т4 и низконормального или сниженного уровня ТТГ в утренней плазме крови у пациентов [274]. В период подострой фазы КС низкая концентрация св. Т3 уже не является адаптивным механизмом, поскольку величина острого снижения св. Т3 связана с тяжестью заболевания и с риском летального исхода [226]. Снижение уровня св. Т4, вероятно, объясняется низкой пульсовой амплитудой ТТГ и в течение суток, что характерно для центрального гипотиреоза. Этот факт подтверждался повышением уровня ТТГ и ТГ при введении тиреотропин-рилизинг гормона (ТРГ) и ГР [187].

При аутопсийном исследовании головного мозга умерших пациентов, находившихся в подострой фазе КС, экспрессия гена ТРГ в паравентрикулярных ядрах была ниже, чем у умерших от острой травмы [109]. Кроме того, положительная корреляция наблюдалась между экспрессией мРНК, ТРГ и плазменной концентрацией ТТГ и св. Т3. В то же время у выживших пациентов при подострой фазе КС повышение уровня ТТГ рассматривается как хороший прогностический признак [81].

Другим объяснением снижения амплитуды секреции ТТГ является повышение активности D2 в гипоталамусе и гипофизе и, как следствие, трансформация св. Т4 в активный св. Т3. Такое локальное увеличение ТГ в гипоталамусе и гипофизе воспринимается ими как избыточная секреция св. Т4 и св. Т3 что, в свою очередь, подавляет активность как ТРГ, так и ТТГ. Как следствие, снижается синтез и секреция ТГ [230]. То есть снижение активности работы щитовидной железы со стороны ЦНС обусловлено истощением ТРГ и/или

повышением внутриклеточного уровня ТГ (св. Т3 и св. Т4) в гипоталамусе. В такой ситуации периферические ткани адаптируются к дефициту ТГ за счет увеличения количества транспортеров гормонов щитовидной железы, локальной активизации гормона щитовидной железы (увеличения D2) и экспрессии генов активной изоформы рецептора [127]. Было доказано, что повышенная активизация D2 в легких обусловлена сепсисом и острым повреждением легких при РДС [161]. Снижение функциональной активности щитовидной железы может быть вызвано также применением экзогенного допамина и кортизола [274].

Несмотря на истощение системы гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа и усиление внутриклеточной трансформации св. Т4 в св. Т3 в ходе развития КС и формирования синдрома ПОД, наблюдательная тактика, рекомендуемая в остром периоде КС без изменений, экстраполируются на подострую фазу КС.

Таким образом, в настоящее время отсутствуют рекомендации по назначению ТГ как в острой, так и подстрой, хронической фазах КС, вероятно, из-за небольшого количества исследований и выборок; устоявшейся вышеуказанной концепции, не позволяющей рассматривать ТД в подстрой фазе КС; недооценки влияния ТГ на органы и системы при проведении дифференциальной диагностики (гастростаз, брадикардия при отсутствии кардиальной патологии, гипотермия и отсутствие температурной реакции при сепсисе и септическом шоке); невозможности проведения рандомизированного исследования по причине гетерогенности выборки в отношении степени поражения ЦНС на фоне ПОД и длительности применения седативных и наркотических средств.

1.2.2.1. Влияние тиреоидных гормонов на органы и ткани

Основное действие ТГ на тканевом уровне осуществляется через гормон Т3, который образуется в периферических тканях из прогормона Т4 под влиянием дейодиназ D1 и D2 [89; 256; 266]. Точки приложения ТГ в принципе подразделяются на две – геномные и негеномные.

ТГ на негеномном уровне воздействуют на такие ткани-мишени, как мембрана, цитоплазма и митохондрии. Точками приложения негеномного влияния ТГ являются ионные транспортные системы: Ca^{2+} -аденозинтрифосфатаза (АТФаза), Na^+/K^+ -АТФаза, Na^+/H^+ -обменник и котранспорт $\text{Na}^+/\text{P-i}$. Стимулирующий эффект ТГ через Ca^{2+} -АТФазу осуществляется в поперечно-полосатых и гладких мышцах, в миокарде и эритроцитах. Этот эффект проявляется в увеличении частоты сердечных сокращений (ЧСС), скорости и силы систолических сокращений, укорочении времени диастолической релаксации, изменении тонуса сосудов, стимуляции моторики желудочно-кишечного тракта. Гормон Т3 увеличивает окислительное фосфорилирование и поглощение кислорода митохондриями [3].

Функциональная активность микрососудистой системы регулируется Т3 через рецептор тиреотропного гормона α , вызывает эндотелий-зависимую вазодилатацию через эндотелиальную синтазу оксида азота [199]. Кроме того, ТГ могут вызывать физиологический ангиогенез, приводя к увеличению количества капилляров через прямую регуляцию фактора роста эндотелия сосудов А, фактора роста фибробластов 2, ангиопоэтина 2 и фактора роста, продуцируемого тромбоцитами [123]. ТГ также могут повышать толерантность к гипоксическому повреждению через индукцию адаптивных молекул, таких как белки теплового шока [203]. Дополнительные данные свидетельствуют о том, что ТГ отвечают на гипоксию через взаимодействия с факторами-индуцированными гипоксией [123; 138].

Другой эффект ТГ проявляется на геномном уровне в виде экспрессии ряда генов тяжелых α -цепей и β -цепей миозина, гена саркоплазматической эндоплазматической кальциевой АТФазы типа 2а, гена натрий-калиевой АТФазы, гена натрий-кальциевого обменника и гена β -адренергического рецептора [3]. Также ТГ способны подавлять экспрессию и ингибирование транслокации в митохондрии нейрональной синтазы оксида азота -NOS (nNOS) [46].

При гипотиреозе из-за утраты инотропного и хронотропного эффектов снижаются ударный объем и ЧСС, а также производительность работы сердца.

Сопротивление периферического сосудистого русла в покое повышено, а объем циркулирующей крови снижен. Эти гемодинамические сдвиги приводят к увеличению (вследствие снижения скорости распространения) пульсовой волны, снижению скорости течения крови в кровеносном русле, ослаблению кровоснабжения периферических тканей [171]. Стоит отметить, что падение объема кровоснабжения в большинстве тканей сопряжено со сниженной потребностью тканевых клеток в кислороде, поэтому артериовенозная разница в парциальном давлении кислорода в крови остается в норме. Гемодинамические сдвиги при гипотиреозе в покое весьма близки к таковым при застойной сердечной недостаточности. При электрокардиографии (ЭКГ) отмечается синусовая брадикардия, удлинение P-R-интервала, снижение амплитуды зубца P и комплекса QRS, изменение S-T-интервала и уплощение или инверсия зубца T [234]. Гипотиреоз нередко сопровождается плевральной эффузией, дыхательная и диффузная емкость падают. Перистальтика пищеварительного тракта обычно ослаблена, что на фоне плохого аппетита и недостаточного объема потребляемой пищи предрасполагает к задержке стула. Растяжение кишечника скапливающимися газами может вызвать кишечные колики, боль и рвоту, напоминающие таковые при механической кишечной непроходимости [74]. На этом фоне наблюдается нарушение усвоения питательных веществ. При неврологическом обследовании сухожильные рефлексy, как правило, замедлены, особенно за счет фазы расслабления, их можно охарактеризовать как заторможенные [182]. Это связано со снижением скорости сокращения мышц. Уменьшается объем почечного кровотока и скорости гломерулярной фильтрации, приводящих к снижению объема первичной мочи, попадающей в дистальные почечные канальцы [182].

При тяжелом длительном гипотиреозе функции гипофиза и коры надпочечников могут быть вторично подавлены. При этом недостаточность функции надпочечников особенно заметна в результате стресса, который испытывает организм пациента в начале лечения экзогенными ТГ. Изменение концентрации циклического аденозинмонофосфата в плазме крови после

воздействия адреналином у больных с гипотиреозом выражены слабее, чем в норме. Это указывает на снижение активности адренергических ответов при дефиците ТГ [182]. Кроме того, показано, что при гипотиреозе усилена и активация альфа2-адренорецепторов. Возможно, это также служит одной из причин снижения чувствительности адренергических систем к стимуляции при дефиците ТГ.

1.2.2.2. Использование тиреоидных гормонов и рилизинг-гормонов у реанимационных пациентов

Последние десятилетия синдром эутиреоидной патологии при КС рассматривался как приспособительный ответ системы гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа – ткань-мишень и не требующий заместительной терапии [99; 162]. В основе отрицания применения тиреоидных гормонов в интенсивной терапии лежало давнее убеждение, что ТГ могут усугубить ишемию миокарда за счет увеличения скорости метаболизма.

Аналогичное отрицание в применении гидрокортизона наблюдалось у пациентов с септическим шоком до 2016, когда проблема «надпочечниковая дисфункция при критических состояниях» прошла свой путь от «не нужно лечить» до «необходимо лечить».

На сегодняшний день не существует единого мнения о необходимости проведения заместительной гормональной терапии левотироксином натрия пациентам в подострой и хронической фазах КС. Сомнения в назначении заместительной терапии основаны на отсутствии доказательной базы в отношении наличия/отсутствия ТД; ограниченном числе рандомизированных контролируемых исследований и небольшой выборке пациентов. Кроме того, несогласованность в длительности, дозировке и различные комбинации гормональных препаратов (левотироксина натрия, трийодтиронина и их сочетание или тиреотропин-рилизинг гормона совместно с соматотропным гормоном) также усложняют построение концепции заместительной гормональной терапии ТД при КС [47].

Некоторые исследователи считают нецелесообразным проведение заместительной терапии из-за негативного влияния терапии на белковый и жировой обмен, увеличения потребности миокарда в кислороде, вазоспазма коронарных артерий и, как следствие, увеличения смертности [172].

Однако за последние годы знаковые экспериментальные исследования опровергли существующее негативное мнение о терапии ТГ, показав, что эффекты ТГ различны в физиологических и патофизиологических условиях [256].

Несмотря на отсутствие доказательств эффективности заместительной терапии при низком уровне св. Т3 и св. Т4 на фоне низкого или низконормального уровня ТТГ, ряд клиницистов добавляют к фармакотерапии ТГ. В единичных работах рассматривается сложность применения пероральной формы левотироксина в условиях интенсивной терапии.

Левотироксин натрия (Л-Т4) обычно назначается в амбулаторной дозе 1,6–1,8 мкг/кг/день, что соответствует примерно до 112 мкг/день для женщин и до 200 мкг/день для мужчин [282]. 80% пероральной дозы левотироксина натрия всасывается в тощей и подвздошной кишках. Данный факт необходимо учитывать у пациентов в КС: в частности, отек стенки кишечника, гипоальбуминемия, постоянное энтеральное питание и адаптационные изменения гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси. Многие лекарства влияют на всасывание Л-Т4, в частности – ингибиторы протонной помпы, которые, помимо влияния на всасывание, могут увеличивать клиренс [231; 267]. В таком случае необходимо принимать левотироксин натрия не менее чем через 3 часа после приема любого из этих препаратов [185]. Таким образом, основываясь на возможных нарушениях всасывания гормонов: прием ингибиторов протонной помпы; атония желудка и отек слизистой оболочки кишечника; продолжающаяся энтеральное питание; плевральный выпот при применении пероральной формы левотироксина натрия, с целью достижения медикаментозного эутиреоза, рекомендуется удвоить полную дозу левотироксина натрия, до 3 мкг/кг/день. Нарращивание дозы гормонов не должно быть таким медленным, как у амбулаторных пациентов, так как увеличение дейодиназы (негативный кардиологический эффект после

«чрезмерного» замещения) явно снижается. Предлагается уделять особое внимание уровню сознания после отмены седативных препаратов, а также проводить контроль уровня св.Т4, ТТГ [280].

В экспериментальных работах стандартная заместительная доза св. Т4 и св. Т3 или их комбинации не позволяли достичь медикаментозного эутиреоза. Возможно, это было вызвано повышенным метаболизмом ТГ при КС [122; 268]. На фоне трехкратного увеличения терапевтической дозы св. Т4 уровень св. Т3 в плазме крови достигал референсных значений. При этом концентрация св. Т4 в плазме крови была на уровне верхней границы нормы. Доза трийодтиронина, которая была способна нормализовать концентрацию св. Т3 в плазме, в пять раз превышала заместительную дозу. Использование комбинированной терапии св. Т4 и св. Т3 часто приводило к передозировке ТГ [86; 159]. Следует отметить, что во всех проведенных работах не оценивались клинические признаки гипотиреоза на фоне низких уровней св. Т4 и св. Т3.

У пациентов с прогрессирующей сердечной недостаточностью кратковременное назначение св. Т3 приводило к увеличению сердечного выброса и снижению системного сосудистого сопротивления. Трийодтиронин показал свою эффективность в виде увеличения ударного объема при дилатационной кардиомиопатии [69], сердечного индекса у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование [201]. Результат метаанализа, проведенного Е.М. Каптейн и соавт., показал, что в 28 рандомизированных контролируемых исследованиях лечение Т3 увеличивало сердечный выброс, при этом потребность в инотропных препаратах не снижалась; лечение не влияло на длительность пребывания в ОРИТ и смертность [94].

В экспериментальных работах лечение Т3 обеспечивало увеличение синтеза сурфактанта, разрешение отека легких, повышение комплайенса легочной ткани и сократимости миокарда, увеличение содержания антитромбина III, предупреждение транслокации кишечного содержимого. Т3 увеличивает активность иммунных клеток, пролиферацию лимфоцитов, продукцию антител [247; 263; 265].

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование показало, что назначение св. Т3 с/без гидрокортизона не снижало дозу норадреналина у пациентов с септическим шоком [270].

В работе G. Van den Berghe et al. была рассмотрена и подтверждена концепция о повреждении гипоталамической области при подострой и хронической фазах КС. Применение ТРГ в сочетании с соматотропным гормоном восстанавливало пульсовую волну ТТГ и уровни св. Т3 и св. Т4 [195].

В условиях повреждения диэнцефальной зоны препаратом выбора является св. Т4 в дозе 2–3 мкг/кг/сут [38]. Целесообразность комбинации св. Т4 и св. Т3 в качестве стартовой терапии является спорной [2; 96; 97; 261]. Однако комбинированная св. Т4-Т3-терапия может быть оправдана у пациентов, имеющих клинические проявления гипотиреоза на фоне уже проводимой терапии препаратами св. Т4 в дозе 3 мкг/кг/сут.

1.3. Применение высокоагрессивных методов интенсивной терапии

Как уже было указано выше, при развитии КС и невозможности быстрой коррекции нарушенных витальных функций принципиально важным для выживания человека является временное протезирование функции жизненно важных органов с одновременным проведением органопротективной терапии. ИВЛ, заместительная почечная терапия и ЭКМО являются методами интенсивной терапии, которые позволяют протезировать и временно заместить частично нарушенные или полностью утраченные функции жизненно важных органов [2; 8; 13; 23; 62]. Единственным методом органной протекции, который доказал свою эффективность при развитии КС, является УТТ [51].

Все методы протезирования функций жизненно важных органов и УТТ приводят к активации адаптивных систем организма и могут приводить к развитию осложнений, в том числе и потенциально летальных [51]. Среди этих методов наиболее агрессивными являются ЭКМО и УТТ. Представленное исследование

посвящено изучению эндокринопатий, развивающихся при необходимости использования ЭКМО и УТТ у пациентов в КС.

1.3.1. Экстракорпоральная мембранная оксигенация

«В принципе, искусственное кровообращение может быть использовано для определенных операций на остановленном сердце, однако необходимо дальнейшее усовершенствование этой техники для ее практического внедрения» – так охарактеризовал аппарат для искусственного кровообращения один из его создателей – С.С. Брюхоненко [27]. Пандемия вирусной пневмонии H1N1 в 2009 году привела к увеличению частоты применения вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВВ-ЭКМО) в качестве респираторной поддержки. К этому времени аппарат ЭКМО был усовершенствован: высокая биосовместимость контура ЭКМО, создание оксигенатора с полупроницаемой мембраной, появился центробежный насос. Детали аппарата ЭКМО стали легче и компактнее, что позволило создать мобильный аппарат ЭКМО [116; 218]. Накопленный за период 2009–2015 гг опыт позволил провести два больших исследования – EOLIA и CESAR, продемонстрировавших преимущество ЭКМО при лечении тяжелого РДС и сердечной недостаточности [15; 59; 124]. С 2015 года увеличилась частота применения вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВА-ЭКМО) при рефрактерном кардиогенном шоке различного генеза [4; 35; 52].

Экстракорпоральная мембранная оксигенация – метод временного поддержания жизнедеятельности при КС, связанных с развитием тяжелой дыхательной и/или сердечной дисфункции. Метод ЭКМО в полной мере не является лечебным мероприятием, а представляет собой органозаместительный метод, дающий время на поддержание адекватного кровообращения, оксигенации органов и тканей и проведение патогенетически обоснованной терапии, направленной на восстановление поврежденного органа или системы [42; 54].

Показаниями к ЭКМО являются: острая дыхательная недостаточность, не корригируемая ИВЛ; острая сердечно-сосудистая недостаточность, рефрактерная к лечению вазопрессорными и инотропными препаратами (циркуляторная недостаточность). Основными показаниями к ВВ-ЭКМО являются гипоксемическая дыхательная недостаточность, гиперкапническая дыхательная недостаточность с рН в артериальной крови менее 7.20 [29; 56; 135; 183; 218] и поддержка оксигенации при трансплантации легких. Показаниями к ВА-ЭКМО являются рефрактерный кардиогенный шок (острый инфаркт миокарда, остановка сердечной деятельности, массивная тромбоэмболия легочной артерии), неэффективные попытки прекратить искусственное кровообращение после операции [128; 129; 210; 215]. ВА-ЭКМО следует использовать у потенциального реципиента при развитии у него кардиогенного шока при трансплантации сердца. Показания к периферической гибридной вено-артериально-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВАВ-ЭКМО): сочетание острой дыхательной и сердечной дисфункции, рефрактерной к консервативной терапии. При развитии сердечной дисфункции (снижение сердечного индекса < 2 л/мин/м², несмотря на применение и неэффективность доз инотропных и вазопрессорных препаратов на фоне проведения ВВ-ЭКМО, контур ВВ-ЭКМО модифицируется на ВАВ-ЭКМО [272].

Абсолютными противопоказаниями к ЭКМО являются заболевания, несовместимые с жизнью (смерть мозга, терминальная стадия злокачественного образования), техническая невозможность канюляции сосудов. Относительные противопоказания включают неконтролируемые кровотечения, противопоказания к использованию антикоагулянтных препаратов и неблагоприятный прогноз по основному заболеванию, например, ИВЛ с агрессивными параметрами ($FiO_2 > 90\%$, положительное давление в конце выдоха (ПДКВ) > 10 в течение 7 и более суток) в течение 7 суток к моменту принятия решения о начале ЭКМО, возраст старше 65 лет, коагулопатия, уровень нейтрофилов $< 0,4 \cdot 10^9/л$, геморрагические инсульты, приводящие к угнетению сознания до комы, паллиативный пациент [188].

ЭКМО – агрессивный метод лечения, способный привести к целому ряду осложнений, в том числе и жизнеугрожающих [4].

1.3.1.1. Надпочечниковая и тиреоидная дисфункция при развитии критического состояния и необходимость применения экстракорпоральной мембранной оксигенации

Эндокринопатии, развившиеся на различных этапах КС, прежде всего обусловлены истощением/повреждением центров нейроэндокринной регуляции – лимбической системы, гипоталамуса и гипофиза – и, как следствие, нарушением регуляции стресс-ответа. Надпочечниковая и тиреоидная дисфункции центрального генеза развиваются при таких состояниях как сепсис, септический шок, инфекционные осложнения, тромботические и геморрагические осложнения, при проведении антикоагулянтной терапии.

Использование ЭКМО в условиях ОРИТ, с одной стороны, дает возможность снизить риск неблагоприятных исходов при КС, с другой – агрессивность данного вида лечения несет в себе риски развития осложнений в том числе и на ГГН и ГГТ-системы [14; 37]. Агрессивность этого метода обусловлена тремя основными причинами: внедрением в сосудистое русло синтетических материалов в виде канюль большего диаметра и длины; постоянным контактом крови с искусственным контуром кровообращения; влиянием насоса и оксигенатора аппарата ЭКМО на кровь пациента.

Двухстороннее кровоизлияние в надпочечники при КС встречается при гепарин-индуцированной тромбоцитопении, массивных кровотечениях, грибковой и бактериальной инфекциях, коагулопатии, в частности, при антифосфолипидном синдроме, менингококковом энцефалите. Надпочечники кровоснабжаются тремя артериями, распадающимися приблизительно на 60 артериол, в то время как венозный отток осуществляется через единственную центральную вену. Предполагается, что кровоизлияние в саму железу в виде геморрагического некроза вторично по отношению к тромбозу центральной вены надпочечников. Наиболее

часто острое кровоизлияние в надпочечники диагностируется посмертно из-за неспецифической клинической картины: тошноты, болезненности в области живота, гипотензии [279].

Синдром Уотерхауса-Фридерихсена – состояние, развивающееся наиболее часто на фоне сепсиса и характеризующееся геморрагическими некрозами различных органов, в том числе надпочечников. В результате происходит снижение синтеза и секреции гормонов мозгового и коркового слоя надпочечников. В 80% случаев данный синдром возникает при менингококцемии. В то же время синдром Уотерхауса-Фридерихсена встречается при сепсисе различной этиологии: стрептококк, кишечная палочка, клебсиелла, гемофильная инфекция, ацинетобактеры.

Все вышеуказанные причины с высокой вероятностью встречаются при проведении ЭКМО.

Еще до начала ЭКМО у пациентов часто есть очаг инфекции и высокие баллы по шкале SOFA, что исходно определяют риск развития надпочечниковой/тиреоидной дисфункции. Методика ЭКМО является инвазивным методом, что усугубляет и без того тяжелое состояние пациента и является независимым фактором развития каскада воспалительных реакций. Основные патофизиологические механизмы развития осложнений при ЭКМО также вносят весомый вклад в этиологию надпочечниковой/тиреоидной дисфункции. Осложнения при ЭКМО разделяют на аппарат-зависимые и пациент-зависимые осложнения. Аппарат-зависимые осложнения при ЭКМО развиваются от 2 до 30% случаев. Эффективным методом профилактики развития тромбоза сета, а следовательно, упреждение разрушения форменных элементов крови и пространственной структуры белковых молекул (давление сдвига, «shear stress»), в том числе факторов системы гемостаза, является антикоагулянтная терапия [134].

Вместе с тем, несмотря на применение антикоагулянтной терапии, не исключено развитие давления сдвига [104]. Данный феномен лежит в основе тромбоцитопении, анемии и приобретенного синдрома Виллебранда. При таких условиях риск геморрагических осложнений возрастает, но вместе с тем

прекращение антикоагулянтной терапии несет в себе высокие риски тромботических осложнений.

Потенциально не менее опасным осложнением является формирование тромбов, прежде всего вокруг канюли, между сосудистой стенкой и наружной поверхностью канюли [165]. При этом создаются оптимальные условия для повреждения эндотелия и замедление кровотока.

Значимость пациент-зависимых осложнений при проведении ЭКМО для развития органной дисфункции и исходов заболеваний также высока, как и у аппарат-зависимых осложнений [136]. К пациент-зависимым осложнениям прежде всего относятся инфекционные, тромботические и геморрагические осложнения [24]. Для внебольничной вирусной пневмонии атипичными возбудителями являются различные штаммы вирусов А и В, пневмоцисты и легионеллы.

Наиболее частые возбудители тяжелой внебольничной бактериальной пневмонии, требующей проведения ЭКМО, являются стрептококк, стафилококк, гемофильная палочка, клебсиелла [133]. Тяжелая внебольничная пневмония часто впоследствии ассоциируется с нозокомиальной резистентной флорой.

Что касается периферического ВА-ЭКМО, то данный метод создает ретроградный артериальный поток в противовес антеградному артериальному кровотоку из левого желудочка пациента. При развитии у пациента с периферическим ВА-ЭКМО гипоксии вследствие РДС или иных причин происходит формирование синдрома Арлекина [272]. Смешивание потоков крови может происходить на разных уровнях, начиная от восходящей части аорты при выраженной миокардиальной дисфункции до нисходящей части аорты при умеренном нарушении сократимости левого желудочка. Соответственно, гипоксическая кровь может поступать как в коронарные сосуды, так и в плечеголовную сосуд или левую общую сонную артерию. В результате при синдроме Арлекина, как правило, страдает оксигенация сердца, правое полушарие мозга, правая рука, реже – левое полушарие мозга и левая рука. Синдром Арлекина существенно ухудшает состояние пациента и исход заболевания.

Совокупность вышеперечисленных осложнений при длительном проведении ЭКМО является независимым фактором, усугубляющим тяжесть состояния пациента, вызывая полиорганную дисфункцию, в рамках которой можно рассматривать эндокринопатии критических состояний.

Кроме того, чем тяжелее дисфункция миокарда, тем больше утрата физиологической пульсовой волны [64; 152]. В таких условиях ламинарный кровоток, создаваемый аппаратом ЭКМО, приводит к нарушению ауторегуляции органного кровотока [211]. В итоге нарушается функция органов и систем, а наибольшее патологическое влияние испытывает головной мозг [130]. Таким образом, в основе развития НД при применении различных видов подключения ЭКМО лежит повреждение центров нейроэндокринной регуляции, развитие кортикорезистентности и повреждение самого органа-мишени – надпочечников. Что касается дисфункции щитовидной железы, то прежде всего причина ее развития вызвана повреждением центров нейрорегуляции – диэнцефальной области.

1.3.2. Управление температурой тела

Управление температурой тела (УТТ, Target Temperature Management) — агрессивный метод интенсивной терапии, целью которого является достижение и поддержание необходимой центральной температуры тела у пациента в течение требуемого периода времени для снижения риска неблагоприятных неврологических последствий при КС [85].

Повышение температуры тела регистрируется у 70–80% реанимационных пациентов [75; 144; 238]. Оптимальным местом измерения температуры тела человека является легочная артерия. Технологически на сегодняшний день в большинстве реанимаций нет такой возможности, приближенным аналогом на сегодняшний день считается измерение центральной температуры тела в пищеводе и мочевом пузыре [112; 242].

В основе патогенеза повышения температуры тела может быть лихорадка и/или гипертермия. Лихорадка — это повышение температуры тела выше $38,3^{\circ}\text{C}$, развивающееся вследствие изменения функционирования терморегуляторного центра гипоталамуса [209]. По типу воздействия на гипоталамический терморегуляторный центр лихорадку подразделяют на инфекционную и неинфекционную [107; 137; 185]. Гипертермия — это повышение температуры тела выше $38,3^{\circ}\text{C}$, при котором терморегуляторный центр гипоталамуса сохраняет физиологический уровень целевых значений температурного гомеостаза, а повышение температуры тела происходит вследствие периферического дисбаланса между продукцией тепла и его отдачей [51; 202]. Нормотермией принято считать температуру тела человека в диапазоне от $36,5$ до $37,5^{\circ}\text{C}$ с индивидуальными колебаниями от $35,6$ до $38,2^{\circ}\text{C}$ [77]. Гипотермией считается температура тела $35,5^{\circ}\text{C}$ и ниже. По степени снижения температуры выделяют: $32\text{--}35,5^{\circ}\text{C}$ — умеренную гипотермию; $28\text{--}31,9^{\circ}\text{C}$ — средней выраженности гипотермию; менее 28°C — тяжелую гипотермию.

К физическим стрессорам, вызывающим КС, при которых применяют УТТ, относят тяжелую черепно-мозговую травму (ЧМТ), субарахноидальное кровоизлияние (САК), внутримозговую гематому и острый ишемический инсульт [147; 233; 259].

УТТ используют для достижения следующих целей: предотвращения лихорадки (ядерная температура ниже 38°C), поддержания нормотермии (центральная температура тела ниже $37,5^{\circ}\text{C}$) и управляемой гипотермии (центральная температура ниже $36/35^{\circ}\text{C}$) [30; 176].

УТТ у пациентов, нуждающихся в нейрореанимации, используют для нейропротекции и для коррекции внутричерепной гипертензии, резистентной к другим методам интенсивной терапии. На сегодняшний день УТТ рассматривается как основной физический метод нейропротекторной защиты головного мозга при остановке сердечной деятельности с целевым температурным диапазоном $33\text{--}36^{\circ}\text{C}$ в течение 24–48 ч [239; 240; 241].

УТТ рекомендовано к использованию в комплексе интенсивной терапии для нормализации уровня ВЧД в качестве терапии третьей линии при неэффективности первых двух (в формате существующих клинических рекомендаций, одобренных Научно-практическим советом Минздрава России), а также при рефрактерной гипертермии или лихорадке [16; 32; 41; 67; 233].

В остром периоде САК оправданы агрессивная коррекция гипертермии и поддержание нормотермии с использованием специализированных систем УТТ [147]. Пациентам с неблагоприятным прогнозом САК (Hunt–Hess III–V) рекомендована профилактическая нормотермия [16; 212].

При нарастании тяжести внутричерепной гипертензии и неэффективности ее коррекции у пациентов с ЧМТ при температуре выше 38°C целесообразно применять УТТ с целью предотвращения негативного влияния лихорадки. При неэффективности УТТ требуется переход к умеренной терапевтической гипотермии (35–36°C) [41; 60; 67; 222]. В то же время у пациентов с тяжелой ЧМТ при диффузном повреждении мозга не рекомендуется проводить профилактическую гипотермию (низкая доказательная база) [148].

Гипертермия — это частое осложнение, которое возникает в острой фазе инсульта и коррелирует с неблагоприятным исходом [208]. В некоторых исследованиях рассмотрена безопасность использования комбинации тромболизиса и терапевтической гипотермии при ишемическом инсульте [239]. Использование терапевтической гипотермии с целью уменьшения ишемического и реперфузионного повреждения у данной категории пациентов может играть ключевую роль [191].

Спонтанные внутримозговые кровоизлияния составляют до 15% всех инсультов и зачастую становятся причиной высокой смертности [258]. Применение терапевтической гипотермии 35°C уменьшало перифокальный отек и ВЧД, не влияя на неврологический исход [161; 235; 260].

При проведении УТТ с целью нейропротекции период согревания проводится со скоростью 0,25⁰ С в час; при этом при коррекции внутричерепной гипертензии – 0,05–0,1⁰ С в час [149; 150; 151]. Таким образом, ключевыми

условиями, способствующими эффективному выполнению УТТ, являются: раннее начало и короткое время достижения целевой центральной температуры тела; соблюдение методики проведения терапевтической гипотермии; повышенное внимание при наблюдении за пациентами в нормотермии после вывода их из гипотермии при условии обеспечения соответствующей седативной терапии [153].

При охлаждении снижается сердечный выброс и минутная вентиляция, повышается сосудистый тонус, уменьшается проницаемость сосудистой стенки. К побочным эффектам при управлении температурой тела относятся мышечная дрожь, нарушения ритма сердца, парез желудочно-кишечного тракта, водно-электролитные нарушения, дисгликемии, почечная и печеночная дисфункции, коагулопатии [174].

1.3.2.1. Надпочечниковая и тиреоидная дисфункции при применении управления температурой тела

Активно применяемое в последние десятилетия УТТ в условиях ОРИТ с целью нейропротекции и коррекции ВЧД дало возможность снизить риск неблагоприятных исходов при критических состояниях. В то же время исходно существующая декомпенсация систем организма, с последующей терапевтической нормо/гипотермией дает толчок к развитию целого ряда патфизиологических процессов в организме человека. Основными проблемами, с которыми сталкиваются клиницисты при проведении УТТ, являются сепсис, пневмония, аритмия, чаще брадикардия, гипокалиемия, кишечная дисфункция [208; 223]. Количество научных публикаций в отношении эндокринопатий при применении УТТ невелико [167; 227; 255].

Одно из подобных исследований было выполнено в рамках определения уровня кортизола у новорожденных с асфиксией при родах с последующим проведением индуцированной гипотермии (33,5⁰ С) [227]. Снижение уровня кортизола способствовало снижению концентрации маркеров воспаления в крови [255].

Влияние терапевтической гипотермии на прогностическую ценность гипофизарно-надпочечниковой системы между выжившей (12 пациентов) и не выжившей (17 пациентов) группой пациентов в коме после остановки сердца показало, что ГГН-ось активизируется у пациентов с неблагоприятным исходом, независимо от терапевтической гипотермии, и может быть маркером необратимых повреждений структур головного мозга. При этом исследователи полагают, что нет оснований для терапии гидрокортизоном у пациентов с отрицательным ответом на короткий АКТГ-тест на фоне исходно высокого уровня кортизола. Тем более, что диагностические тесты у пациентов в КС, особенно при сепсисе, септическом шоке не отражают истинного состояния ГГН-оси. Также результаты данной работы в очередной раз указывают на то, что значение общего кортизола, как и свободного, не является показателем для решения вопроса о терапии гидрокортизоном. В частности, высокий уровень кортизола в группе невыживших имел отрицательный дельта кортизол (разницу между исходным кортизолом и после АКТГ-стимуляции) по сравнению с выжившими, что требовало введения гидрокортизона. Однако терапия гидрокортизоном была не эффективна [255]. Кроме того, не проводился анализ между вводимыми препаратами, в частности, наркотическими средствами, миорелаксантами, седативными препаратами и функциональной активностью гипоталамо-гипофизарной системой. Как известно, данные группы препаратов оказывают отрицательное влияние на диэнцефальную зону.

В работе M. van der Jagt et al. уровень ТТГ в группах выживших и невыживших пациентов находился на уровне нижней границе нормы и ниже, при этом уровень св. Т4 кратковременно повышался в группе невыживших пациентов [167]. Авторы отмечают, что это первое исследование, показавшее, что кратковременное повышение, а не снижение уровня св. Т4 у больных в КС, сразу после остановки сердечной деятельности и во время терапевтической гипотермии, связано со смертельным исходом. Основываясь на полученных данных, авторы сделали вывод о снижении трансформации св. Т4 в св. Т3 в периферических тканях. Полученные результаты контрастируют с другими исследованиями, где

наблюдалось угнетение функции щитовидной железы после остановки сердца и проведения реанимационных мероприятий [93; 214; 262]. M. van der Jagt et al. в своей работе отметили слабые стороны своего исследования: небольшое число наблюдаемых пациентов, отсутствие группы контроля (без гипотермии) и отсутствие диагностических проб щитовидной железы. Отсутствие контрольной группы без гипотермии едва ли может предоставить объективный сравнительный анализ параметров ГГТ-оси. Создавая искусственно иной температурный режим у пациентов в КС, группа контроля должна находиться в тех же самых условиях.

В проспективном исследовании W. Meissner et al. была проведена оценка уровня ТГ и ТТГ у пациентов каждые 12 ч в первые сутки с момента начала УТТ и на 4 и 6 сутки от момента прекращения охлаждения [262]. Полученные результаты сравнивались в двух группах: в первой проводилась терапевтическая нормотермия (n=13), во второй – гипотермия (n=11). Уровень ТТГ в плазме крови в обеих группах был на уровне нижней границы нормы или ниже. При этом статистически значимой разницы в уровне ТТГ в группах выявлено не было. Авторы предположили несколько возможных причин отсутствия активации ГГТ-оси в исследуемых группах, а именно: тяжелая травма, ЧМТ, применение фармакологических препаратов. Тяжелая травма головного мозга может привести к повреждению ГГТ-оси [235; 284]. У группы пациентов с гипотермией терморегуляция была заблокирована фармакологическими препаратами с целью поддержания гипотермии.

Как при проведении УТТ, так и при ЭКМО часто возникает необходимость проведения седации и обезболивания. При УТТ показаниями к этой терапии являются мышечная дрожь, а также борьба с внутричерепной гипертензией [92]. При ЭКМО седацию используют, главным образом, для синхронизации с аппаратом ИВЛ. Так как опиатные рецепторы расположены не только на путях проведения боли, но и в гипоталамусе, гиппокампе и миндалевидных телах, то и эти зоны подвержены угнетающему воздействию наркотических средств.

Таким образом, лекарственные средства для проведения общей анестезии, седации и анальгезии, рутинно используемые при УТТ и при проведении ЭКМО,

приводят к угнетению функции эндокринной системы, а в частности в системах гипоталамус-гипофиз-надпочечники/щитовидная железа.

1.4. Резюме

Эндокринопатии, развившиеся на различных этапах КС, прежде всего обусловлены истощением/повреждением центров нейроэндокринной регуляции – лимбической системы, гипоталамуса и гипофиза – и, как следствие, нарушением регуляции стресс-ответа. Надпочечниковая и тиреоидная дисфункции центрального генеза могут развиваться при таких состояниях как сепсис, септический шок, инфекционные осложнения, тромботические и геморрагические осложнения, при проведении антикоагулянтной терапии. Необходимость в применении высокоагрессивных методов интенсивной терапии отражает несовместимую с жизнью крайнюю степень тяжести пациента. При таких условиях эндокринная дисфункция в рамках органной дисфункции КС является неизбежной.

Проведенный анализ литературных данных, с одной стороны, подчеркнул высокую актуальность проблемы НД у пациентов в КС. С другой стороны, методы диагностики ее при КС должны отличаться от диагностических подходов в классической эндокринологии. Ярким доказательством этой концепции являются ставшие уже общепринятыми подходы к назначению гидрокортизона при септическом шоке. Сам по себе диагноз септического шока является показанием для назначения естественного глюкокортикоида – гидрокортизона с заместительной целью с отсутствием необходимости проведения каких-либо подтверждающих надпочечниковую дисфункцию диагностических эндокринологических лабораторных тестов. Таким образом, диагностировать надпочечниковую дисфункцию при КС затруднительно, что выводит на первый план оценку длительности заболевания, клинической картины и потребности в вазопрессорах. Использование гидрокортизона в ранние сроки длительным курсом (200–400 мг в сутки) как дополнение к фармакотерапии КС приводит

к более эффективной обратимости септического шока, позволяет снизить вероятность летального исхода.

На сегодняшний день существуют немногочисленные работы, рассматривающие ТД в рамках КС как патологический процесс. Ранее существующее мнение о том, что вышеуказанные изменения в ГГТ-оси носят временный адаптационный характер при КС и не требуют коррекции в условиях дальнейшего развития КС и формирования ПОД, подвергается сомнению. Действительно, изменения в ГГТ-системе при КС не могут рассматриваться как центральный гипотиреоз, так как если пациент выживает, уровень ТТГ и ТГ восстанавливаются. В случае летального исхода – изменения в ГГТ-системе рассматриваются только с позиции диагностических критериев неблагоприятного исхода. На сегодняшний день лечебные методики в интенсивной терапии позволяют продлить жизнь пациента в КС путем протезирования утраченных функций органов. При этом изменения в ГГТ-системе у пациента, длительно находящегося в КС, не рассматриваются в рамках ПОД. Ни в одной доступной научной работе не рассматривались в едином ключе клиническая картина гипотиреоза и изменения уровня ТТГ и ТГ у пациентов в КС. В итоге данный подход привел к концепции, что пациенты в КС не нуждаются в заместительной терапии левотироксином. Однако, если обратить внимание на пациентов с опухолями хиазмально-селлярной области, то в раннем послеоперационном периоде наблюдается развитие клинической картины гипотиреоза за короткий период времени [26]. Данные наблюдения подтверждают, что снижение функциональной активности щитовидной железы может развиваться не месяцами, а в течение суток. Основываясь на вышеперечисленных данных, а именно на низконормальном или низком уровнях ТТГ и низком уровне св. Т3, применение препаратов для проведения общей анестезии и седации при тяжелой ЧМТ, полагаем, может являться дополнительным агрессивным фактором, приводящим к формированию ТДКС у подобных пациентов. К сожалению, в настоящий момент, в доступных источниках, соответствующих исследуемой тематике, лабораторная и клиническая картина тиреоидной дисфункции

у пациентов в КС и применение УТТ не рассматривается в одном ключе. Такой факт, как развитие нарушений в системе гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа в сочетании с брадикардией, дисфункцией желудочно-кишечного тракта у пациентов с тяжелым повреждением мозга и применением УТТ, может свидетельствовать о роли, в том числе, и ТД. Данные литературы свидетельствуют о том, что классические эндокринологические методы диагностики ТД не могут удовлетворять потребностям реаниматологии. Особенно очевидно это для популяции пациентов, находящихся в КС.

Одной из задач представленного исследования является уточнение показаний для начала терапии гидрокортизоном и левотироксином натрия у пациентов, находящихся в КС и требовавших применения ЭКМО и УТТ. Решение этой задачи делает представленную работу чрезвычайно актуальной для современной реаниматологии.

Следует еще раз подчеркнуть, что проведенный анализ данных литературы выявил отсутствие целостного диагностического и терапевтического алгоритма выявления и лечения эндокринопатий у пациентов, находящихся в КС и требовавших применения ЭКМО и УТТ. Масштаб значимости изучаемой проблематики позволяет интерпретировать ее как актуальную проблему современной анестезиологии-реаниматологии, а представленную диссертационную работу с ее результатами – как решение актуальной проблемы эндокринопатий при КС.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика пациентов

В представленное проспективное когортное одноцентровое исследование вошли 106 пациентов, находящихся в КС, последовательно поступавших в отделение в период с 2016 по 2019 гг. в соответствии с критериями включения и исключения. Набор пациентов в этот период времени осуществляли в отделении анестезиологии и реаниматологии №2 ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (заведующий отделением на момент набора материала – д. м. н., профессор Попугаев К.А.). Подключение к ЭКМО осуществляла группа ЭКМО под руководством д. м. н. Губарева К.К. Тактику ведения пациентов с нейрохирургической патологией определяли совместно с нейрохирургами (заведующий отделением – к. м. н. Семенов М.С.), неврологических пациентов – совместно с неврологами (заведующий отделением – к. м. н. Карпова О.В.), хирургических пациентов – с руководителем центра хирургии (д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН Восканян С.Э.).

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 диссертационной работе пациенты различной этиологии развития КС, с различным течением КС были объединены по тяжести состояния и потребности в высокоагрессивных методах лечения. Мы были ограничены уникальной категорией пациентов на ЭКМО и УТТ, позволившей нам показать степень поражения нейроэндокринной системы в условиях разных фаз развития КС. Несмотря на признанный статус рандомизированных контролируемых исследований как стандарта доказательной медицины для верификации гипотез, настоящее исследование было инициировано в проспективном обсервационном формате. Данный дизайн является методологически оправданным и этически необходимым ввиду следующих ключевых факторов:

1. Дефицит систематизированных данных. В настоящее время отсутствуют репрезентативные данные о распространенности, спектре (включая надпочечниковую и тиреоидную дисфункцию), клиническом значении сочетанных эндокринопатий, особенностей клинико-лабораторных проявлений надпочечниковой и тиреоидной дисфункции и их комбинации ассоциированных с применением комплексной терапии критических состояний, включающей ЭКМО и УТТ.
2. Клиническая гетерогенность. Существует значительная вариабельность в протоколах применения глюкокортикоидных препаратов в данной популяции, что затрудняет стандартизацию вмешательства для рандомизированных контролируемых исследований.
3. Этические ограничения. Проведение рандомизированных контролируемых исследований с применением плацебо-контроля в группе крайне тяжелых пациентов, получающих агрессивные методы лечения вместо доказанных препаратов (гидрокортизон, левотироксин натрия), является клинически неприемлемым и нарушает принципы биоэтики.

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

Дальнейшее распределение 106 пациентов проводилось в зависимости от показаний к проведению ЭКМО или УТТ. Из 106 пациентов в критическом состоянии 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.

2.1.1. Клиническая характеристика 47 пациентов, которым была показана экстракорпоральная мембранная оксигенация

В проспективное когортное одноцентровое исследование было последовательно включено 47 пациентов, нуждавшихся в проведении ЭКМО и соответствующих критериям включения и исключения.

Критерии включения:

- пациенты старше 18 лет;
- ЭКМО;

Критерии исключения:

- смерть мозга (Шкала комы Глазго менее 3 баллов);
- применение синтетических ГКС 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 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 – 36 (76,6%) 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; ≥ 1,5 - положительно) (Таблица 1).

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 (%) - сахарный диабет 2 типа, n (%) - болезнь Паркинсона, n (%) - бронхиальная астма, n (%) - геморрагический шок, n (%) - лейкоз, n (%) - антифосфолипидный синдром, n (%) - криптогенная эпилепсия - субарахноидальное кровоотечение, n (%)	9 (19,1%) 7 (14,9%) 1 (2,1%) 1 (2,1%) 1 (2,1%) 1 (2,1%) 1 (2,1%) 1 (2,1%) 1 (2,1%)
Причина острой дыхательной недостаточности, не корригируемая ИВЛ: - бактериальная пневмония, n (%) - вирусная пневмония, n (%)	40 (85%) 12 (30%) 28 (70%)
Причина острой сердечно-сосудистой недостаточности: - миокардит, n (%) - острый инфаркт миокарда, n (%) - остановка сердечной деятельности, n (%)	7 (15%) 3 (42,8%) 2 (28,6%) 2 (28,6%)
Перевод из клиники первичной госпитализации, n (%)	39 (82,9%)
Длительность от начала заболевания до: поступления в ОРИТ, сут., Ме (Q1-Q3) начало ЭКМО, сут., Ме (Q1-Q3)	4 (0–10) 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)

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

Таблица 2 – Оценка тяжести состояния у 47 пациентов непосредственно перед подключением ЭКМО и длительность проведения ЭКМО

Параметры	Все пациенты, n=47
SOFA на момент подключения к ЭКМО, Me (Q1-Q3)	11 (7–13)
APACHE II, Me (Q-Q3)	23 (20–26)
ВВ-ЭКМО, n	40
- p/f на момент подключения ВВ-ЭКМО, Me (Q1-Q3)	67 (76–108)
ВА-ЭКМО, n	7
- сердечный индекс (л/мин/м ²) на момент подключения ВА-ЭКМО, Me (Q1-Q3)	1,8 (1,3–2)

В Таблице 3 представлена схема дальнейшего распределения 47 пациентов на ЭКМО в зависимости от исходов, наличия/отсутствия эндокринопатии и заместительной гормональной терапии гидрокортизоном и левотироксином натрия.

Таблица 3 – 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

Продолжение Таблицы 3

Группа	Характеристика	n	Сравнение
3. Разделение групп в зависимости от наличия/отсутствия надпочечниковой + тиреоидной дисфункции (НД+, ТД+/НД-, ТД-)			
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 сосудистой недостаточностью (НД+); группа I-2 (n=18) – пациенты без сосудистой недостаточности (НД-).

Сосудистая недостаточность рассматривались в рамках НД и характеризовалась развитием артериальной гипотензии (среднее артериальное давление ниже 65 мм рт. ст.), нарастающих дозах норадреналина до 0,2 мкг/кг/мин и более в отсутствии гемодинамического ответа на инфузию.

НДКС практически невозможно дифференцировать с септическим шоком. Наличие септического шока, в соответствии с современными клиническими рекомендациями, определяет необходимость использовать гидрокортизон. Это подтверждает невозможность исключения НДКС у пациента в септическом шоке, и определенно указывает на неразрывную связь НДКС и септического шока.

В работе было выделено два клиничко-лабораторных профиля НДКС:

1. Развернутый клиничко-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;
- уровень натрия > 135 ммоль/л;
- отсутствие сердечной недостаточности или ее компенсация;
- отсутствие гиповолемии.

Условием для принятия решения о назначении гидрокортизона был контроль волемического статуса у всех пациентов. Оценка волемического статуса у пациентов на ЭКМО проводилась путем измерения: центрального венозного давления (ЦВД); давления между заборной канюлей и насосом крови (P1); целевые значения ЦВД на ЭКМО принимались выше 5 мм рт. ст. Помимо этого, у пациентов проводился мониторинг конечно-диастолического объема, ударного объема и сердечного выброса с использованием трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ). Критерием нормоволемии являлся конечно-диастолический объем не ниже 35 мл/м^2 площади поверхности тела. Дополнительным методом контроля волемии у пациентов являлись использование теста с инфузионным болюсом (инфузия кристаллоидов 5 мл/кг в течение 15 минут). Критерием гиповолемии являлся подъем ЦВД менее чем на 2 мм рт. ст. при повышении сердечного выброса (СВ) более чем на 0,25 л/минуту. Пациенты, у которых при пассивном поднятии ног СВ повышался более чем на 0,25 л/минуту, расценивались как гиповолемичные, и производилось назначение инфузии параллельно с увеличением дозы инотропов. Учитывая методику ЭКМО, в частности расположение одной из канюль в нижней полой вене, объективно оценить

коллабирование стенок нижней поллой вены не представлялось возможным [139]. В таком случае критерием гиповолемии у пациентов на ЭКМО был быстрый рост давления на заборной канюле (предварительно исключив перегибы или окклюзии заборной канюли; допустимые значения давления в заборную канюлю менее 100 мм рт. ст.) при неизменных параметрах ЭКМО. При принятии решения о назначении гидрокортизона также учитывалось кислотно-щелочное равновесие артериальной крови (целевые значения рН более 7,2).

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 сосудистой недостаточностью и гипонатриемией (НД+, ГипоNa+). В подгруппу I-1б (n=18) входили пациенты с изолированной сосудистой недостаточностью без гипонатриемии (НД+, ГипоNa-). Гипонатриемию в группе I-1a рассматривали при уровне натрия в плазме крови 135 моль/л и ниже. Артериальную гипотензию расценивали как АД ср. ниже 65 мм рт. ст. Пациентов с ВА-ЭКМО распределяли в группе I (НД+) при наличии у них в дополнение 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. Применение допамина, добутрекса не являлось показанием для назначения гидрокортизона.

Для решения различных аналитических задач, суть которых будет описана ниже, 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.

Сравнительный анализ между группами и подгруппами был проведен в трех исследовательских точках: исследовательской точке 1 (инициация ЭКМО), исследовательской точке 2 – третьи сутки (С3) от момента подключения к ЭКМО, исследовательской точке 3 – последние сутки проведения ЭКМО. Гидрокортизон назначали подавляющему большинству пациентов группы I-1a и I-1б подгруппы в день инициации ЭКМО (исследовательская точка 1, инициация ЭКМО). Только

одному (3,45%) пациенту из подгруппы Iб гидрокортизон назначали на вторые сутки (С2) проведения ЭКМО. Забор крови для выполнения лабораторных анализов, в том числе первого анализа на уровень гормонов, производился до назначения гидрокортизона. Таким образом, 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 отлучение ЭКМО или развитием летального исхода.

На момент инициации ЭКМО пациенты с НД (группа I-1) имели достоверно более высокую балльную оценку по шкале SOFA по сравнению с пациентами без НД (группа I-2). Пациенты группы I-2, без НД, были гемодинамически стабильными или потребность в вазопрессорах была ниже 0,2 мкг/кг/мин, следовательно, не имели показаний к назначению гидрокортизона.

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

Распределение пациентов в зависимости от наличия/отсутствия сочетания надпочечниковой и тиреоидной дисфункции при проведении ЭКМО. С целью определения частоты и спектра эндокринопатий при проведении ЭКМО 47 пациентов были проанализированы в отношении как сочетания надпочечниковой и тиреоидной дисфункции, 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. Группу III-2

составили пациенты без надпочечниковой и тиреоидной дисфункции (НД-, ТД-), n=15. Сравнение группы III-1 (НД+, ТД+) с группой пациентов только с НД или только с ТД не проводилось ввиду малой численности пациентов в этих группах. Требуется дальнейшие исследования.

Пациентам, нуждающимся в применении ЭКМО (n=47), проводили оценку:

- 1) ГГН-системы при ЭКМО;
- 2) ГГТ-системы при ЭКМО;
- 3) ГГН-системы в зависимости от исходов;
- 4) ГГТ-системы в зависимости от исходов;
- 5) исследуемых параметров в зависимости от наличия/отсутствия НД;
- 6) исследуемых параметров в зависимости от наличия/отсутствия ТД;
- 7) исследуемых параметров в зависимости от наличия сочетания НД и ТД и отсутствия сочетания эндокринопатий;
- 8) эффективности лечения гидрокортизоном в исследуемых группах;
- 9) эффективности лечения левотироксином натрия (Л-Т4) в исследуемых группах;
- 10) эффективности назначения сочетания препаратов гидрокортизона и Л-Т4.

Оценку уровня АКТГ, общего кортизола, ТТГ, св. Т4, св. Т3 в плазме крови проводили в день инициации ЭКМО, первые, третьи, пятые, седьмые сутки (С1, С3, С5, С7) и далее каждые вторые сутки до последних суток на ЭКМО (Рисунок 2).

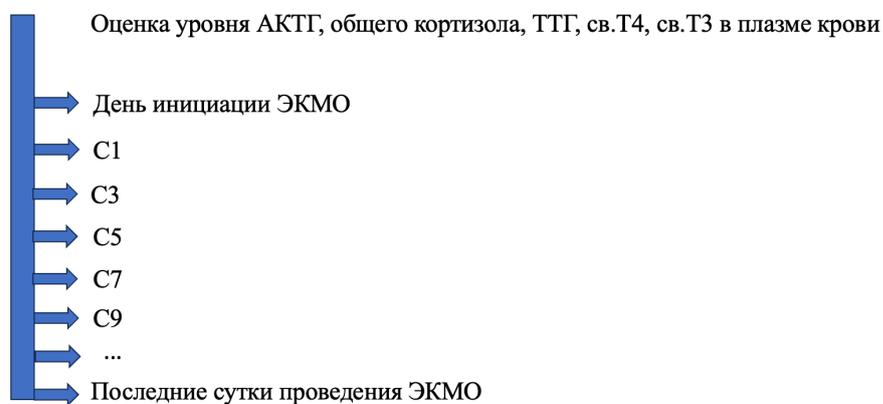


Рисунок 2 – Уровень АКТГ, общего кортизола, ТТГ, св. Т4, св. Т3 в динамике в период проведения ЭКМО

2.1.2. 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. Менее низкие температурные режимы в представленном исследовании не использовали. Терапевтическую нормотермию и терапевтическую гипотермию объединяли понятием УТТ. УН использовали при необходимости коррекции лихорадки, для нейропротекции или коррекции внутричерепной гипертензии (ВЧГ). Терапевтическую гипотермию использовали для нейропротекции или коррекции ВЧГ [39; 239].

Протокол проведения терапевтической нормотермии (ТН) или терапевтической гипотермии (ГН) [39]:

1. Индукция ТН/ТГ: инфузия кристаллоидного раствора, охлажденного до 4–6° С, в дозе 20–30 мл/кг в течение 30 минут.
2. Поддержание ТН/ТГ при помощи наружного охлаждения в режиме автоматического управления проводилось системой BLANKETROL II (CSZ, USA). Мониторинг центральной температуры тела осуществлялся путем введения пищеводного зонда серии 400. Целевая центральная температура составляла: при УГ – 35° С, при ТН – 36° С.
3. Длительность 48 часов – 7 суток в зависимости от того, какое состояние было показанием для УТТ.
4. Тщательный контроль за состоянием пациента, направленный на раннее выявление мышечной дрожи. При ее возникновении инициировали ступенчатый протокол коррекции мышечной дрожи:
 - обдув лица и кожных покровов грудной клетки теплым воздухом;

- инфузия дексмететомидина;
- инфузия фентанила, пропофола;
- инфузия мышечных релаксантов.

5. При прекращении ТН и ТГ постепенно согревали со скоростью не выше $0,05^{\circ}\text{C}$ в час.

Критерии включения:

- пациенты старше 18 лет;
- проведение терапевтической нормо- или гипотермии.

Критерии исключения:

- беременность;
- смерть мозга (Шкала комы Глазго менее 3 баллов);
- некупированный геморрагический синдром;
- применение синтетических ГКС и аналогов соматостатина;
- наличие в анамнезе нарушений функциональной активности щитовидной железы (в день начала исследования оценивали уровень антител к рецепторам ТТГ) и надпочечников.

Решение о применении УТТ в каждом конкретном случае принималось лечащей командой на основании клинической картины, КТ-исследования головного мозга, мониторингования ВЧД.

Медиана возраста пациентов составила 54 (39–65) года, из них было 38 (64,4%) мужчин. Сопутствующая патология была представлена преимущественно гипертонической болезнью у 29 (49,2%) пациентов и сахарным диабетом 2 типа у 7 (11,9%) пациентов. Причиной развития эндокринопатий у пациентов, которым проводили УТТ, может быть, как само по себе повреждение мозга, ставшее показанием к использованию УТТ, так и непосредственно ТН/ТГ. Дифференцировать эти причины невозможно, и это не входило в задачи представленного исследования.

УГ (n=43) использовали для церебропротекции при гипоксически-ишемическом повреждении мозга после остановки кровообращения (n=3 (7%)) и для коррекции ВЧГ, не корригируемой менее агрессивными методами интенсивной

терапии, при нарушении венозного оттока после удаления менингиомы, закрытии дуральной артериовенозной фистулы и иссечении сосудистой мальформации (n=8 (18,7%)), при тяжелой черепно-мозговой травме (n=4 (9,3%)), злокачественном ишемическом инсульте (n=17 (39,5%)), вазоспазме и вторичной ишемии после аневризматического субарахноидального кровоизлияния (n=3 (7%)), геморрагическом инсульте (n=6 (13,9%)), геморрагическом пропитывании очага ишемии при ишемическом инсульте (n=2 (4,6%)); также проводилась оценка антител к рецепторам ТТГ (референсные значения < 1,5 – отрицательно; >= 1,5 - положительно) (Таблица 4).

Таблица 4 – 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 (%)	29 (49,2%)
- сахарный диабет 2 типа, n (%)	7 (11,9%)
- болезнь Паркинсона, n (%)	3 (5,1%)
- гепатит С, n (%)	1 (1,7%)
- аортокоронарное шунтирование, n (%)	1 (1,7%)
Показания к нормотермии, n=16:	
- ЧМТ, n (%)	3 (18,7%)
- ишемический инсульт, n (%)	2 (12,5%)
- аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние, n (%)	4 (25%)
- геморрагический инсульт, n (%)	7 (43,8%)
Показания к гипотермии, n=43:	
- венозный инсульт, n (%)	8 (18,7%)
- ЧМТ, n (%)	4 (9,3%)
- злокачественный ишемический инсульт, n (%)	17 (39,5%)
- вазоспазм и вторичная ишемия после аневризматического субарахноидального кровоизлияния, n (%)	3 (7%)
- геморрагический инсульт, n (%)	6 (13,9%)
- гипоксически-ишемическое повреждение мозга после остановки кровообращения, n (%)	3 (7%)
- геморрагическое пропитывание очага ишемии при ишемическом инсульте, n (%)	2 (4,6%)

УН проводили у нейрореанимационных пациентов при лихорадке, не корригируемой фармакологическими методами, при ЧМТ, n=3 (18,7%), ишемическом инсульте, n=2 (12,5%), аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии, n=4 (25%), геморрагическом инсульте, n=7 (43,8%) (Таблица 4).

На момент принятия решения об инициации УТТ проводили клиничко-неврологическое обследование пациента. Перед началом УТТ медиана шкалы SOFA составила 8 (6–10) баллов (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., Me (Q1–Q3)	8 (6–10)
APACHE II, сут., Me (Q1–Q3)	22 (16,5–25,5)

Таким образом, состояние пациентов, находящихся в КС при начале УТТ, было тяжелым, прогнозируемая летальность, исходя из оценки по шкале APACHE-II, составила 21,3%.

В Таблице 6 представлена схема дальнейшего распределения пациентов в зависимости от исходов, наличия/отсутствия эндокринопатий и проведения заместительной гормональной терапии гидрокортизоном и Л-Т4.

Таблица 6 – 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	

Продолжение Таблицы 6

Группа	Характеристика	n	Сравнение
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 пациентов в зависимости от наличия/отсутствия сосудистой недостаточности при проведении УТТ. Пациенты были распределены на две группы: группа IV-1 – пациенты с НД, нуждающиеся в норадреналине в дозе $\geq 0,2$ мкг/кг/мин; группа IV-2 – пациенты без НД: не было необходимости во введении вазопрессорных препаратов, так как САД было более 65 мм рт. ст. или для поддержания такого уровня САД было необходимо введение норадреналина в дозе $< 0,2$ мкг/кг/мин.

Условием для принятия решения о назначении гидрокортизона был контроль волемического статуса у всех пациентов. Оценка волемического статуса у пациентов при УТТ проводилась путем выполнения ЭхоКГ, измерения ЦВД; коллабирования нижней полой вены. Целевые значения ЦВД принимались выше 5 мм рт. ст. Помимо этого, у пациентов проводился мониторинг конечно-

диастолического объема, ударного объема и сердечного выброса с использованием трансторакальной ЭхоКГ. Критерием нормоволемии являлся конечно-диастолический объем не ниже 35 мл/м^2 площади поверхности тела. Дополнительным методом контроля волемии у пациентов являлись использование теста с инфузионным болюсом (инфузия кристаллоидов 5 мл/кг в течение 15 минут). Критерием гиповолемии являлся подъем ЦВД менее чем на 2 мм рт. ст. при повышении сердечного выброса более чем на $0,25 \text{ л/минуту}$. При невозможности проведения теста с быстрой инфузионной нагрузкой (снижение сердечного индекса ниже $1,8 \text{ л/мин*м}^2$) вместо него проводился тест с пассивным поднятием ног. Пациенты, у которых при пассивном поднятии ног СВ повышался более чем на $0,25 \text{ л/минуту}$, расценивались как гиповолемичные, и производилось назначение инфузии параллельно с увеличением дозы инотропов. Также критериями гиповолемии являлись: переднезадний размер нижней полой вены менее 15 мм , коллабирование стенки нижней полой вены на ИВЛ более чем на 20% . При принятии решения о назначении гидрокортизона также учитывалось кислотно-щелочное равновесие артериальной крови (целевые значения pH более $7,2$).

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 пациентов в зависимости от наличия/отсутствия тиреоидной дисфункции при проведении УТТ. С целью определения частоты встречаемости ТД при УТТ пациенты были распределены на две группы:

группа V-1 (n=41) – пациенты с тиреоидной дисфункцией (ТД+) и группа V-2 (n=18) – пациенты без тиреоидной дисфункции (ТД-).

Распределение пациентов в зависимости от наличия/отсутствия сочетания надпочечниковой и тиреоидной дисфункций при проведении УТТ.

С целью определения частоты и спектра эндокринопатий (сочетания НД и ТД) при применении УТТ 59 пациентов были проанализированы в отношении как сочетания тиреоидной и надпочечниковой дисфункций, так и состояния без эндокринопатий. 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. Пациентов с изолированной НД или ТД ввиду небольшой численности не анализировали в данном распределении: у 6/59 (10,2%) пациентов наблюдалась НД; у 2/59 (3,4%) пациентов – ТД.

Пациентам, нуждающимся в УТТ (n=59), проводили оценку:

- 1) ГГН-системы при УТТ;
- 2) ГГТ-системы при УТТ;
- 3) ГГН-системы в зависимости от исходов;
- 4) ГГТ-системы в зависимости от исходов;
- 5) исследуемых параметров в зависимости от наличия/отсутствия НД;
- 6) исследуемых параметров в зависимости от наличия/отсутствия ТД;
- 7) исследуемых параметров в зависимости от наличия сочетания НД и ТД и отсутствия сочетаний эндокринопатий;
- 8) эффективности лечения гидрокортизоном в исследуемых группах;
- 9) эффективности лечения Л-Т4 в исследуемых группах;
- 10) эффективности назначения сочетания препаратов гидрокортизона и Л-Т4.

Оценку уровня АКТГ, общего кортизола, ТТГ, св. Т4, св. Т3 в плазме крови проводили в день инициации УТТ, первые, третьи, пятые, седьмые сутки (С1, С3, С5, С7) и далее каждые вторые сутки до последних суток на УТТ (Рисунок 3).

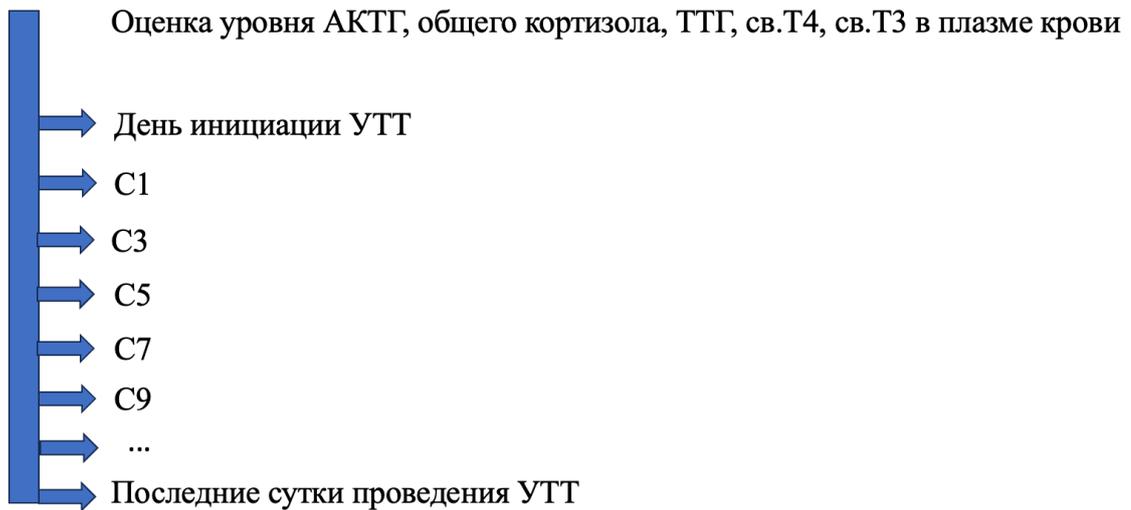


Рисунок 3 – Уровень АКТГ, общего кортизола, ТТГ, св. Т4, св. Т3 в динамике в период проведения УТТ

2.2. Определение, диагностика, лечение надпочечниковой дисфункции, вызванной критическим состоянием

НД, вызванная КС, в своей основе имеет нарушение регуляции на любом этапе функционирования системы гипоталамус – гипофиз – надпочечники – ткань-мишень. Подобное нарушение приводит к уменьшению выработки кортизола надпочечниками и (или) к резистентности тканей к ГКС [216].

Диагностическими критериями НД, вызванной КС, служит возникновение сосудистой недостаточности и необходимость в применении вазопрессоров в дозировке не менее 0,2 мкг/кг/мин длительностью более четырех часов. При подобных условиях к уже проводимой терапии добавляли внутривенную заместительную гормональную терапию гидрокортизоном.

В настоящее время допускается введение гидрокортизона в суточной дозе 300 мг при развитии у пациентов КС [236]. На начальном этапе, в первые сутки, применяли 300 мг данного препарата (100 мг внутривенно болюсно, затем по 50 мг четыре раза в сутки болюсно), со вторых и в последующие сутки вводили по 50 мг четыре раза в сутки (6.00–12.00 – 18.00–00.00) [236]. Уменьшение количества вводимого внутривенно гидрокортизона осуществляли в пределах 25–50 мг за сутки, начиная с 00.00. Снижение суточной дозы проводили после полного

прекращения введения норадреналина с последующим, при необходимости, переходом пациента на энтеральную форму гидрокортизона. Такой переход осуществляли, когда суточная доза парентерального гидрокортизона достигала уровня 75–50 мг в сутки и устойчиво сохранялась на этом уровне. В этом случае препарат принимали в два приема (6.00 и 12.00). При необходимости терапию гидрокортизоном продолжали и после завершения ЭКМО. В ходе проведенного исследования во всех изучаемых группах фиксировалось развитие септического шока. На фоне лечения гидрокортизоном всем пациентам проводили профилактику эрозивно-язвенных поражений слизистой желудка, используя блокаторы протонной помпы (омепразол внутривенно в дозировке 80–120 мг в сутки).

2.3. Определение, диагностика и лечение тиреоидной дисфункции, вызванной критическим состоянием

Сегодня существует все больше научных работ, в которых нарушение функции щитовидной железы при критических состояниях рассматривается не только как «синдром эутиреоидной патологии», но и как гипотиреоз, «гипотиреоидное сердце» или тиреоидная дисфункция [121; 164; 177; 198; 264]. Большинство подобных исследований выполнены у детей с врожденной кардиальной патологией, не имевших исходного гипотиреоза. Основная цель таких работ заключалась в том, чтобы оценить влияние Т3 у детей с врожденным пороком сердца, которым выполняли аортокоронарное шунтирование. Пациентам назначали Т3 в дозах от 1 до 5 мкг/кг/сут. Согласно результатам метаанализа (число обследованных – 711), у детей с кардиальной патологией при более высоких дозах Т3 наблюдались меньшая потребность в инотропах, а также сокращение длительности пребывания в отделении интенсивной терапии и в стационаре [264]. Другое исследование (число обследованных – 88) показало, что послеоперационное введение Т3 в дозировке 1 мкг/кг/мин уменьшало потребность в инотропной поддержке уже через 72 часа после операции у детей в возрасте до шести месяцев.

В настоящее время проводится исследование, в котором предполагается, что гипотиреоз, а не синдром эутиреоидной патологии, следует рассматривать в патогенезе дисфункции миокарда при септическом шоке. При подтверждении данной гипотезы заместительная гормональная терапия Т4 и Т3 должна быть включена в лечение септического шока [177].

В нашем случае, не располагая иными формами ТГ, применяли таблетированную форму Т-Т4. Опираясь на данные литературы, мы в диссертационной работе использовали понятие «тиреоидная дисфункция, вызванная критическим состоянием». Данное расстройство рассматривалось как состояние, возникающее в рамках полиорганной дисфункции у пациента в КС, имеющее преходящий характер и способное проявляться лабораторными признаками, соответствующими вторичному гипотиреозу, а также клиническими симптомами, близкими к таковым при гипотиреозе (брадикардия, гастростаз, гипотермия или отсутствие лихорадки в присутствии инфекции).

Выдвинутое нами определение было основано на нескольких ключевых фактах. Согласно российским рекомендациям, вторичный гипотиреоз предполагается при низком или на нижней границе нормы уровне ТТГ вместе со св. Т4 ниже референсных значений [55]. В настоящее время отсутствуют данные о том, как корректно оценивать уровень ТТГ и ТГ при проведении УТТ с целью диагностики вторичного гипотиреоза. В связи с этим мы предположили, что низкий/низконормальный уровень ТТГ с низким св. Т4 и/или св. Т3 в сочетании с перечисленными выше клиническими проявлениями будет рассматриваться как вторичный гипотиреоз у пациентов на УТТ.

Мы также предположили, что у крайне тяжелых пациентов за короткое время могут возникать не только лабораторные, но и клинические проявления, сходные с гипотиреозом. Эта идея основана на данных диссертационной работы Попугаева К.А. «Интенсивная терапия при осложненном течении послеоперационного периода у взрослых пациентов с опухольми хиазмально-селлярной локализации». Согласно результатам указанного исследования, у трети пациентов в раннем послеоперационном периоде выявлялось снижение сердечного

выброса, связанное с брадикардией на фоне декомпенсированного гипотиреоза, что привело к необходимости увеличения суточной дозы левотироксина натрия до 3 мкг/кг/сутки с благоприятным клиническим эффектом [38; 224]. Помимо этого, к признакам гипотиреоза иногда относят гипотермию, парез желудочно-кишечного тракта, полисерозит, респираторный ацидоз и трудности с завершением искусственной вентиляции легких без иных очевидных причин.

Существуют различные факторы, способные вызывать вторичный гипотиреоз, и среди них важно отметить поражение головного мозга как инфекционного, так и травматического происхождения (от 5 до 29%) [55]. Следовательно, категория наших пациентов имеет существенно высокую вероятность формирования вторичного гипотиреоза. На основании этого мы сформулировали и применили категорию «тиреоидная дисфункция, вызванная критическим состоянием».

Для диагностики ТД у пациентов, которым выполнялась ЭКМО или УТТ, мы использовали следующие клиничко-лабораторные критерии: уровень ТТГ у нижней границы референсных значений (ТТГ 0,4–2,5 мЕд/л) или ниже и ниже референсных значений уровни св. Т3 и/или св. Т4 в плазме крови при двукратном определении. При этом мы фиксировали и учитывали наличие клинических признаков гипотиреоза: синусовая брадикардия (ЧСС менее 60 ударов в минуту), не связанная с расстройствами ритма и проводимости сердца; гастростаз; спонтанная гипотермия (ниже 36° С) или отсутствие лихорадки при инфекционном процессе до подключения ЭКМО. Длительность приема Л-Т4 составила 8 (6,5–12) дней при применении ЭКМО. Длительность приема Л-Т4 составила 5 (4–8) дней при применении УТТ.

Пока не существуют российские рекомендации по коррекции дозы и способам введения Л-Т4 у пациентов в КС. По этой причине мы опирались на имеющиеся литературные данные [3; 166; 178]. При принятии решения о назначении Л-Т4 учитывались следующие обстоятельства: если пациент страдает гипотиреозом и находится в тяжелом состоянии, в условиях применения большого количества лекарственных средств дозу ТГ рекомендуется увеличивать в два-три

раза [3; 280]. Основными причинами снижения всасывания ТГ могут быть прием ингибиторов протонной помпы, атония желудка и отечность слизистой оболочки кишечника, а также постоянное энтеральное питание. Все это порой диктует необходимость увеличения дозы Л-Т4 до 3 мкг/кг/день для достижения медикаментозного эутиреоза [38]. Сходную тактику применяли при развитии полиорганной дисфункции в исследовании A.L. Vinagre et al. [280].

В последние годы получены крупные экспериментальные и клинические доказательства, которые опровергают прежнее негативное отношение к терапии ТГ, указывая на различия их эффектов в физиологических и патофизиологических условиях [256].

Таким образом, сформулировав понятие ТД, вызванной КС, и учитывая высокую вероятность нарушения всасывания таблетированной формы прогормона Т3 (Л-Т4), мы назначали этот препарат в первые сутки исходя из расчета 3 мкг/кг/сут, разделяя суточную дозу на два приема с интервалом двенадцать часов. Начиная со вторых суток, дозу уменьшали до 1,6–1,8 мкг/кг однократно в день. Пациентам старше 65 лет стартовая доза составляла 1,0–1,2 мкг/кг. В государственном реестре лекарственных средств указывается, что при необходимости Л-Т4 допустимо растворять в воде до состояния тонкой взвеси непосредственно перед использованием. Препарат не назначали пациентам с острым инфарктом миокарда.

В рамках нашей диссертационной работы Л-Т4 вводился через назогастральный зонд в опорожненный желудок в измельченном виде, разведенным в физиологическом растворе в объеме 20 миллилитров. В первые сутки это деление осуществляли на два равных приема – в 6 часов утра и 18 часов. Со вторых и последующих суток препарат назначали в один прием в 6 часов 00 минут. После введения зонд закрывали на два часа. В период УТТ или ЭКМО ежедневно контролировали ЧСС и усвоение энтерального питания, каждые двое суток определяли уровни ТТГ, св. Т4, св. Т3, а также осуществляли контроль глюкозы и электролитов, при повышении глюкозы свыше 10 ммоль/л вводили

инсулин короткого действия. С учетом оценки ТТГ, св. Т4 и св. Т3 каждые двое суток риск передозировки Л-Т4 был исключен.

Критерии снижения дозы Л-Т4 предусматривали уменьшение дозировки на 50% от исходной, когда температура тела поднималась выше 38,3°C у пациентов на ЭКМО (или после окончания УТТ). Если же ЧСС повышалась выше 60 в минуту, раз в двое суток снижали дозу левотироксина на 25–50 мкг. Снижение на 25–50 мкг каждые сутки до полной отмены – при достижении уровня св. Т4 верхней границы референсных значений.

При одновременном выявлении ТД и НД первым этапом назначали гидрокортизон, а затем, начиная со вторых суток, добавляли Л-Т4.

Если у пациента сохранялся пассаж по желудочно-кишечному тракту и пища усваивалась, энтеральное кормление проводили сбалансированными энтеральными смесями. Пробную энтеральную поддержку старались начинать на ранних этапах, ориентируясь на 25–30 ккал/кг в сутки и 1,2–1,5 г/кг/сутки. Под гастростазом понимали сброс содержимого желудка в объеме более 500 мл за 6 часов при сохраненной моторике кишечника. Препаратом выбора при гастростазе был эритромицин в дозе 200 мг 3 раза в сутки, внутривенно; также назначали блокатор дофаминовых рецепторов – метоклопрамид в дозе 10 мг, 4 раза в сутки, внутривенно. При гастростазе кормление производили через установленный за связку Трейца назоеюнальный зонд. При развитии пареза кишечника прекращали энтеральное кормление и начинали парентеральное. Назогастральный зонд открывали каждые 6 часов, оценивая объем содержимого желудка, после чего желудок промывали, вводили по зонду вазелиновое масло в объеме 50–100 мл, и после этого начинали введение в зонд кристаллоидного раствора со скоростью 50–100 мл/час.

2.4. Характеристика методов исследования у пациентов при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации

Пациентам ежедневно проводили оценку неврологического статуса и физикальный осмотр. Клинико-неврологическое обследование включало в себя оценку уровня сознания, состояния сегментарно-стволовых рефлексов, оценку мышечного тонуса конечностей и сухожильных рефлексов. Всех пациентов оценивали по следующим шкалам: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) – при поступлении; Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) – ежедневно; шкала возбуждения-седации Ричмонда (RASS) – ежедневно.

2.4.1. Методы лабораторной диагностики

Лабораторные исследования включали в себя *клинический и биохимический анализы крови* (ежедневное выполнение).

Клинический анализ крови проводили на аппарате Sysmex XP-300 (Германия). Целевые значения гемоглобина при проведении ЭКМО 10 г/дл, тромбоцитов – выше $80\text{--}100 \cdot 10^9/\text{л}$.

Биохимический анализ крови выполнялся на аппарате HITACHI cobas 311 (Германия) и включал в себя определение уровня АСТ, АЛТ, С-реактивного белка, альбумина, общего белка, мочевины, креатинина.

Исследование уровня прокальцитонина проводилось на аппарате BIOMERIEUX miniVIDAS (Франция).

На аппарате ABL 800 (Radimeter Medical, Дания) каждые 4–6–8 часов проводили оценку кислотно-основного состояния. Все необходимые параметры газового состава крови при проведении ЭКМО выполнялись в полном объеме. Индекс $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ (p/f-индекс) рассчитывали до начала ЭКМО, далее каждые 6 часов при проведении ЭКМО и при его прекращении. У пациентов на ЭКМО контролировали: сатурацию, парциальное давление кислорода и углекислого газа, уровень лактата в артериальной крови, электролитный состав крови, кислотно-

щелочное равновесие. Забор крови для мониторингования перечисленных параметров осуществлялся из 4 мест: заборная канюля, после оксигенатора, из центрального венозного катетера, из артериальной крови пациента.

Каждые 8 часов проводился анализ активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), нормализованное отношение (МНО), протромбиновый индекс (ПТИ) по Квику аппаратом Sysmex серии CA-500 (Япония). Раз в 24 часа исследовали концентрацию фибриногена методом Клауса (Sysmex CA-500), антитромбин I (АТIII) – Sysmex серии CA-500 (Япония), АСТ – Actalyke Mini (США). РОТЭМ проводили раз в 24 часа аппаратом TEG Rotem Delta (Tem Innovations GmbH, Germany).

Проводили оценку углеводного обмена (каждый час оценка уровня глюкозы из центрального венозного катетера при внутривенном введении инсулина, каждые три часа при подкожном введении инсулина), водно-солевого обмена (калий, натрий, хлор, осмоляльность плазмы 4 раза в сутки).

Выполняли *микробиологические исследования* мокроты, мочи, крови с определением чувствительности к антибактериальным препаратам (VITEC MS (Biomerieux, Франция), BACT/ALERT (Biomerieux, Франция), культуральным и масс-спектрометрическим методом.

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. Уровень АКТГ в плазме крови определяли хемиллюминесцентным иммуноферментным анализом. Содержание кортизола в сыворотке крови определяли методом иммунохемиллюминесцентного анализа. Уровень ТТГ определялся иммуноферментным анализом, св. Т3 и св. Т4 – иммунохемиллюминесцентным сэндвич-методом. Анализаторы: ADVIA CENTAUR XP (Siemens), ACCESS II (Beckman Coulter), IMMULITE 2000XPi (Siemens).

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 невозможности выполнения вышеуказанных исследований в выходные и нерабочие дни кровь центрифугировали, сыворотку переливали в маркированные пробирки и замораживали при температуре -80°C . При анализе полученных результатов были использованы существующие референсные значения: ТТГ 0,4–4,0 мЕД/л, св. Т3 3,1–6,8 пмоль/л, св. Т4 12–22 пмоль/л, АКТГ 4,7–48,8 пг/мл, общий кортизол 171–536 нмоль/л в плазме крови. При получении статистически значимых результатов в пределах референсных значений указывались выявленные различия.

Контроль уровня глюкозы крови осуществлялся дискретным методом при определении кислотно-основного и газового состава артериальной крови, при биохимическом анализе крови, а также ежечасно из венозной крови при внутривенной инфузии инсулина короткого действия.

Клинический анализ мочи выполняли каждые три дня или чаще при необходимости. Также проводился посев мочи на микрофлору в день поступления, далее по показаниям.

2.4.2. Методы инструментальной диагностики

При поступлении пациента в ОРИТ и каждые третьи сутки проводилось рентгенологическое исследование органов грудной клетки с целью динамического контроля при проведении ЭКМО (аппарат Shimadzu, Япония). Компьютерную томографию (КТ) грудной клетки у пациентов с РДС выполняли при поступлении, каждый раз при появлении отрицательной клинической динамики или неоднозначной рентгенологической картины, а также после завершения ЭКМО (томограф Toshiba, Япония). КТ-исследование головного мозга проводили после начала ЭКМО и каждый раз при развитии у пациентов новой неврологической симптоматики (мобильный компьютерный томограф CereNom, США; стационарный томограф Toshiba, Япония).

При проведении КТ-исследования грудной клетки или брюшной полости с введением йодсодержащего контрастного вещества оценивали, в том числе, структуру обоих надпочечников, и при выявлении у данных пациентов образований в надпочечниках проводили оценку их плотности в нативную фазу, артериальную и венозную фазы.

Регулярно проводилось ультразвуковое сканирование вен и артерий верхних и нижних конечностей (аппарат Sonosite, Fujifilm, Япония). До и после начала ВВ- и ВА-ЭКМО проводили трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ). При ВА-ЭКМО трансторакальная ЭхоКГ проводилась ежедневно.

При отрицательной неврологической симптоматике выполняли дуплексное сканирование магистральных артерий шеи, транскраниальное доплерографическое исследование магистральных артерий основания мозга (аппарат Sonos 5500 HP, США), а также инициировали продленный электроэнцефалографический мониторинг аппаратом «Нейрософт 32–канальный» (Россия).

Мониторинг витальных показателей включал в себя частоту сердечных сокращений и дыхания, артериальное давление, оксигенацию крови SpO_2 (прикроватный мониторинг MP 60, 80, Phillips, США). Всем пациентам во время ЭКМО проводили инвазивный мониторинг артериального давления через лучевую, локтевую, бедренную артерию или артерию тыла стопы (канюля Arterofix 22-24G, B.Braun, Германия).

2.4.3. Критерии органной дисфункции и инфекционных осложнений

При развитии артериальной гипотензии на фоне сепсиса (больше часа систолическое артериальное давление (САД) менее 90 мм рт. ст., или САД менее 65 мм рт. ст., или потребность в вазопрессорах растет, несмотря на объемы введения) – *септический шок*.

Диагностика *пневмонии* основывается на следующих критериях:

- 1) лихорадка более 38,3 °С, лейкоцитоз более 10,000/мкл, сдвиг лейкоцитарной формулы влево или лейкопения менее 4000/мкл;
- 2) затемнение легочной ткани при рентгенографии;
- 3) гнойная мокрота или положительный микробиологический посев мокроты.

Бронхоальвеолярный лаваж выполнялся при поступлении и далее по показаниям.

Дыхательная дисфункция определялась при снижении соотношения напряжения кислорода в артериальной крови и фракции кислорода во вдыхаемой смеси (p/f-индекс), что требовало проведения респираторной поддержки.

Сердечно-сосудистая дисфункция определялась как снижение АД ср. ниже 65 мм рт. ст. или потребность в симпатомиметической терапии с целью поддержания целевых значений артериального давления.

Почечная дисфункция диагностировалась при повышении уровня креатинина выше 110 мкмоль/л.

Печеночная дисфункция диагностировалась при повышении уровня билирубина выше 20 мкмоль/л.

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.

У пациентов с УТТ на момент начала процедуры сепсис не диагностировали ни в одном из наблюдений. Это связано с тем, что УТТ начинали в течение 24–72 часов с момента церебральной катастрофы, когда септические осложнения еще не успели развиваться.

2.4.4. Методы интенсивной терапии

При инициации и дальнейшем проведении ЭКМО пациентам назначали адекватное обезболивание наркотическим анальгетиком фентанилом в дозе 1,2–2,4 мкг/кг/час. При развитии нарушения ночного сна и делирия назначали

нейролептические препараты (галоперидол, кветиапин, рисполепт, хлорпротексин) и/или дексмететомидин в стандартных дозах. Показаниями для применения седативных препаратов были десинхронизация пациентов с аппаратом ИВЛ и сохраняющаяся гипоксия, несмотря на использование протективных режимов ИВЛ и ВВ-ЭКМО. Использовали пропофол в дозе 1–2 мг/кг/ч, дексмететомидин в дозе 0,2–0,7 мг/кг/мин. При необходимости применяли миорелаксант пипекурония бромид в дозе 0,07–0,08 мг/кг.

При подозрении на острую респираторную инфекцию, вызванную вирусом гриппа, или ее верификацию, назначали противовирусную терапию – осельтамивир в дозе 150 мг/сут или занамивир 10 мг. Идентификацию вируса гриппа проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Забор материала производился из носоглотки. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии включала в себя синтетические пенициллины или бета-лактамы без антисинегнойной активности в комбинации с макролидами или респираторными фторхинолонами. Принятие решения о расширении антибактериальной терапии и назначении противогрибковых препаратов основывалось исключительно на результатах микробиологических исследований, а также при интерпретации пневмонии как внутрибольничной [131].

Показаниями к проведению ВВ-ЭКМО являлись следующие критерии:

- p/f -индекс < 50 в течение > 3 часов; p/f -индекс < 80 в течение > 6 часов;
- pH артериальной крови $< 7,25$ при $PaCO_2 > 60$ мм рт. ст. в течение > 6 часов на фоне увеличенной частоты дыхательных движений до 35 раз в минуту (PaO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови, FiO_2 – фракция кислорода в дыхательной смеси, $PaCO_2$ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови), несмотря на проведение протективной ИВЛ и оптимальной интенсивной терапии [132; 244; 249].

Критериями протективной ИВЛ является поддержание давления плато ≤ 32 см H_2O , дыхательный объем (ДО) = 6 мл/кг идеальной массы тела и ПДКВ ≥ 10 см H_2O . Под оптимальной интенсивной терапией понимали использование

прон-позиции, мышечных релаксантов и при необходимости – рекрутмент-маневры [115].

Показанием к ВА-ЭКМО являлся рефрактерный кардиогенный шок вследствие острого инфаркта миокарда, остановки сердечной деятельности, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), миокардита, неэффективных попыток прекращения искусственного кровообращения после операции [129]. ВА-ЭКМО использовали у потенциального реципиента сердца при развитии у него кардиогенного шока как мост к трансплантации сердца. Критерии начала проведения периферического ВА-ЭКМО:

- рефрактерный кардиогенный шок (снижение сердечного индекса $<1,5$ л/мин/м², несмотря на применение инотропных и вазопрессорных препаратов;
- систолическое АД ниже 90 мм рт. ст.;
- признаки тяжелой органной гипоперфузии – нарушенный ментальный статус, темп диуреза ниже 30 мл/кг/час, холодные конечности, гиперлактатемия >2 мкмоль/л [129; 210].

При развитии рефрактерной сердечной дисфункции контур ВВ-ЭКМО модифицировали на ВАВ-ЭКМО – гибридное ЭКМО [272].

Абсолютными противопоказаниями к ЭКМО являлись заболевания, несовместимые с жизнью (смерть мозга, терминальная стадия злокачественного образования), техническая невозможность канюляции сосудов. Относительными противопоказаниями были неконтролируемые кровотечения, противопоказания к использованию антикоагулянтных препаратов и неблагоприятный прогноз по основному заболеванию, например ИВЛ с агрессивными параметрами в течение 7 суток и более к моменту принятия решения о начале ЭКМО, возраст старше 65 лет.

При ЭКМО забор венозной крови происходит при помощи механического насоса. Далее кровь проходит через оксигенатор и теплообменник. В оксигенаторе гемоглобин насыщается кислородом, а углекислый газ удаляется. Оксигенация определяется минутным объемом искусственного кровообращения, элиминация

СО₂ – скоростью встречного потока воздушно-кислородной газовой смеси, подаваемой в оксигенатор [79].

ЭКМО проводили аппаратами RotoFlow (Maquet, Rastat, Germany) или Cardiohelp (Maquet, Rastat, Germany). При ВВ-ЭКМО заборную (венозную) канюлю диаметром 21, 23 или 25 Fr устанавливали в нижнюю полую вену через бедренную вену для забора неоксигенированной крови, а возвратную (артериальную) канюлю – в верхнюю полую вену или правое предсердие через внутреннюю яремную вену (канюля 17, 19 или 21 Fr) для возврата оксигенированной и декарбоксилированной крови в правое предсердие. Расстояние между канюлями должно быть не менее 10 см во избежание развития рециркуляции крови, когда оксигенированная и декарбоксилированная кровь из возвратной канюли сразу же снова попадает в контур ЭКМО через заборную канюлю, не поступая в кровоток пациента [215].

Для периферического ВА-ЭКМО венозную канюлю устанавливали в нижнюю полую вену через бедренную вену, а артериальную канюлю размером 19, 21 или 23 Fr в аорту через бедренную артерию. Бедренный доступ предпочтителен для периферического ВА-ЭКМО. Одним из основных недостатков бедренного доступа является ишемия ипсилатеральной нижней конечности. Вероятность этого осложнения снижается при применении возвратной артериальной канюли, которая была использована во всех наблюдениях с ВА-ЭКМО в представленном исследовании. После завершения канюляции болюсно вводили 2,5 тыс. ЕД нефракционированного гепарина.

После канюляции пациента подключали к ЭКМО с последующим достижением целевых показателей газообмена и гемодинамики. При ВВ-ЭКМО начальный поток крови составлял 50 мл/кг/мин идеальной массы тела, при ВА-ЭКМО исходно поток крови составлял 30 мл/кг/мин. Последующую коррекцию потока для ВВ-ЭКМО осуществляли под контролем показателей оксигенации (РаО₂ 60–80 мм рт. ст., SpO₂ 88–94%); для ВА-ЭКМО под контролем параметров гемодинамики (АД ср. 65–75 мм рт. ст.). Целевыми значениями сатурации смешанной венозной крови и лактата были: 65–75% и 2 ммоль/л и ниже соответственно. При ВВ-ЭКМО в дыхательной смеси аппарата ЭКМО фракция

кислорода устанавливается на уровне 100%, при ВА-ЭКМО на уровне 20–70%. Для достижения нормокапнии регулировали поток воздушно-кислородной смеси в аппарате ЭКМО.

По мере стабилизации состояния постепенно начинали процесс отлучения от ЭКМО. ВВ-ЭКМО прекращали при условии нормальных параметров газообмена и кислотно-основного состояния на фоне 24-часового периода ЭКМО со следующими параметрами: минутный объем циркуляции кровообращения 2–2,5 л/мин., отсутствие подачи кислорода в контур ЭКМО. ВА-ЭКМО прекращали при условии стабильной гемодинамики, не требующей инфузии бета-симпатомиметических препаратов или при инфузии бета-симпатомиметиков в пересчете на дофамин не более 3 мкг/кг/мин на фоне 24-часового периода ЭКМО с объемом искусственного кровообращения не более 1,5 л/мин [154; 155; 281].

ИВЛ проводили аппаратами Servo-I (Maquet, Швеция) или Puritan Bennett 840 (Covidien, Швейцария) в режиме протективной ИВЛ: ДО 3–6 мл/кг, ПДКВ не менее 10–12 см H₂O, поддержание давления плато в дыхательных путях ниже 30 см H₂O с поддержанием нормовентиляции (PaCO₂ 35–45 мм. рт. ст.). При сохраняющейся гипоксемии у пациентов с РДС использовали прон-позицию вне зависимости от наличия у пациента ЭКМО. Трахеостомию выполняли при прогнозируемой длительности ИВЛ более 5 суток пункционно-дилатационным методом под бронхоскопическим контролем [40].

Всем пациентам проводили инфузионно-трансфузионную терапию. Выбор раствора, влияющего на водно-электролитный баланс, основывался на результатах электролитного состава крови, оцениваемого каждые 6 часов. У пациентов с сепсис-индуцированной гипоперфузией в течение первых 3 часов после начала лечения вводили внутривенно не более 30 мл/кг раствора, влияющего на водно-электролитный баланс [236; 237]. Кроме того, проводилась оценка пульсового давления, признаков гиповолемии, динамики температуры тела, возраста, сопутствующей патологии и метода высокоагрессивного лечения. Ежедневно проводилась оценка гидробаланса. Показания к гемотрансфузии при коррекции

ЭКМО-ассоциированных геморрагических осложнений: анемия, нарушение звена гемостаза [248].

При проведении ЭКМО, с целью замещения газообменной функции легких, уровень гемоглобина поддерживался выше 10 г/дл [114].

Целевые значения уровня тромбоцитов – $80\text{--}100 \cdot 10^9/\text{л}$. Также с целью определения индивидуальных значений уровня тромбоцитов проводилась оценка функциональной активности тромбоцитов – методика РОТЭМ (снижении MCFex и нормальном уровне MCFfib) [175].

Трансфузию свежемороженой плазмы и концентрата протромбинового комплекса проводили при снижении ПТИ $<60\%$; увеличении МНО $>1,5\%$; СТ-EXTEM > 79 сек., при увеличении СТ-INTEM >300 сек., некорректируемом уменьшении дозы гепарина.

При снижении АТ-III $< 60\%$ и развитии резистентности к гепарину вводили концентрат АТ-III.

При отсутствии геморрагических осложнений значения активированного времени свертывания 140–160 сек., АЧТВ были 55–70 сек. Доза гепарина подбиралась под контролем АЧТВ и активированного времени свертывания. При развитии ЭКМО-ассоциированных геморрагических осложнений дозу гепарина снижали или даже полностью отменяли под контролем АЧТВ и активированного времени свертывания, целевыми значениями которых при этом становились 45–55 сек. и 120–140 сек., соответственно.

2.5. Характеристика методов исследования у пациентов при применении управления температурой тела

При проведении дополнительных методов исследования у пациентов при УТТ были использованы аналогичные методы, которые были применены на этапах диагностики у пациентов на ЭКМО. Ниже представлены отличия и особенности по использованным методам.

2.5.1. Методы лабораторной диагностики

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. При невозможности выполнения вышеуказанных исследований в выходные и нерабочие дни пробирки с кровью подлежали центрифугированию; сыворотка переливалась в маркированные пробирки для ПЦР и замораживалась при температуре -80 °С.

2.5.2. Методы инструментальной диагностики

Всем пациентам перед началом УТТ выполняли КТ-исследование головного мозга. Далее КТ-исследование головного мозга выполняли после согревания и каждый раз при ухудшении неврологического статуса.

КТ- или магнитно-резонансную ангиографию выполняли при необходимости визуализации сосудистой системы мозга. Магнитно-резонансную томографию головного мозга проводили при подозрении на повреждение стволовых структур мозга, а также при недостаточной диагностической информированности КТ-исследования.

При подозрении на судороги, а также при несоответствии клинической картины с данными нейровизуализации, проводили продленный электроэнцефалографический мониторинг.

Всем пациентам выполнялась рентгенография грудной клетки при поступлении в отделение реанимации, далее – по клиническим показаниям.

КТ-исследование грудной клетки проводили при наличии патологических изменений при рентгенографии грудной клетки.

С целью мониторинга ВЧД пациентам, находившимся в коматозном состоянии и имевшим признаки отека мозга, интракраниального кровоизлияния, ишемии, дислокации структур мозга, устанавливали паренхиматозный датчик внутричерепного давления.

2.5.3. Методы интенсивной терапии

Все пациенты получали комплекс необходимой интенсивной терапии в соответствии с российскими и международными рекомендациями [2]. Показаниями для седации были ВЧГ, десинхронизация с аппаратом ИВЛ, психомоторное возбуждение, мышечная дрожь на фоне использования УТТ. Протокол коррекции мышечной дрожи указан в разделе 2.3. При психомоторном возбуждении препаратами выбора были нейролептические лекарства: галоперидол, кветиапин, rispoleпт, хлорпротиксен в рекомендуемых дозах. Препаратами второй линии был дексамедетомидин, третьей линии – пропофол (1,2–2,4 мкг/кг/час) или его комбинация с фентанилом (1,2–2,4 мкг/кг/час).

Для коррекции ВЧГ и несинхронности с респиратором препаратами первой линии была комбинация пропофола и фентанила. При необходимости применяли мышечные релаксанты.

При развитии артериальной гипотензии восполняли объем циркулирующей крови и назначали инфузию норадреналина. Дофамин в бета-симпатомиметической дозе или добутамин использовали при брадикардии или при снижении сердечного выброса.

ИВЛ проводили через интубационную трубку с параметрами протективной вентиляции. Трахеостомию выполняли пункционно-дилатационным методом.

При развитии пареза ЖКТ проводили терапию по схеме, описанной в разделе 2.3.

2.6. Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка данных выполнялась в программе IBM SPSS Statistics. Для оценки исследуемых групп были использованы методы описательной статистики (Me – медиана, 25% – первая квартиль и 75% – третья 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 (r_s). 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 $<0,05$.

ГЛАВА 3. НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ МЕМБРАННОЙ ОКСИГЕНАЦИИ

3.1. Характеристика пациентов во время проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации

В исследование, посвященное изучению эндокринопатий и их влияния на исходы у пациентов с ПОД и требовавших применения ЭКМО, были включены 47 пациентов, последовательно поступавших в отделении анестезиологии и реаниматологии №2 ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Данные о длительности пребывания в ОРИТ и проведения ЭКМО представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Длительность проведения ЭКМО у 47 пациентов

Параметры	Все пациенты, n=47
Общая длительность ЭКМО, сут., Me (Q1–Q3)	8 (5–11)
Длительность ВВ-ЭКМО, сут., Me (Q1–Q3)	7,5 (5,4–15,5)
Длительность ВА-ЭКМО, сут., Me (Q1–Q3)	5 (5–8)
Пребывание в ОРИТ, сут., Me (Q1–Q3)	17 (8–23)

Было выполнено всестороннее клиничко-неврологическое обследование пациента, представленное в Главе 2.

В Таблице 8 представлены спектр, частота и сроки развития осложнений во время проведения ЭКМО.

Таблица 8 – Осложнения у 47 пациентов при проведении ЭКМО

Типы осложнений	Частота развития, n (%)	Сроки развития, сут., Me (Q1-Q3)
Печеночная дисфункция	7 (14,9%)	3 (2–4)
ТЭЛА	4 (6,4%)	3 (2)
ДВС	3 (6,4%)	3,5
Абсцесс легкого	1 (2,1%)	6
Гидроторакс	1 (2,1%)	3
Диэнцефальный синдром	1 (2,1%)	5
Отек мозга	1 (2,1%)	5

Продолжение Таблицы 8

Типы осложнений	Частота развития, n (%)	Сроки развития, сутки, Ме (Q1-Q3)
Панкреатит	1 (2,1%)	8
Панцитопения	1 (2,1%)	6
Постреанимационная болезнь	1 (2,1%)	2
Пневмоторакс	1 (2,1%)	2
Субдуральная гематома	1 (2,1%)	1
Травма трахеи	1 (2,1%)	4

У вошедших в исследование пациентов наиболее часто развивались почечная, печеночная и кишечная дисфункции, манифестировавшие на вторые-третьи сутки с момента подключения ЭКМО.

Распределение пациентов на группу I-1 (с сосудистой недостаточностью) и группу I-2 (без сосудистой недостаточности)

Количество дней от момента заболевания до поступления в ОРИТ и инициации ЭКМО было статистически значимо выше в группе I-1 (НД+) по сравнению с группой I-2 (НД-) (Таблица 9).

Таблица 9 – Сравнение групп I-1 и I-2 по демографическим показателям, спектру сопутствующих патологий, основному заболеванию, тяжести состояния пациентов непосредственно перед подключением ЭКМО

Параметры	Группа I-1 (НД+), n=29	Группа I-2 (НД-), n=18	P
Возраст, лет	45 (32–55)	49 (45–57)	0,39
Пол, м/ж, n	16/13	12/6	0,43
SOFA, Ме (Q1-Q3)	12 (9–13)	8 (6,7–11)	0,04
APACHE II, Ме (Q1-Q3)	23 (19–26,5)	22 (18–24,2)	0,64
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме (Q1-Q3)	25 (23–31)	26 (25–29)	0,4
Сопутствующая патология:			
- гипертоническая болезнь, n (%)	6 (20,7%)	3 (16,7%)	0,73
- сахарный диабет 2 типа, n (%)	2 (3,4%)	1 (5,6%)	0,85
- болезнь Паркинсона, n (%)	1 (3,4%)	0	–
- бронхиальная астма, n (%)	1 (3,4%)	0	–
- геморрагические осложнения, n (%)	1 (3,4%)	0	–
- лейкоз, n (%)	1 (3,4%)	0	–
- антифосфолипидный синдром, n (%)	1 (3,4%)	0	–

Продолжение Таблицы 9

Параметры	Группа I-1 (НД+), n=29	Группа I-2 (НД-), n=18	P
Сопутствующая патология:			
- криптогенная эпилепсия, n (%)	1 (3,4%)	0	–
- субарахноидальное кровоотечение, n (%)	1 (3,4%)	0	–
Причина острой дыхательной недостаточности, не корригируемая ИВЛ:			
- бактериальная пневмония, n (%)	7 (24,1%)	5 (27,8%)	0,78
- вирусная пневмония, n (%)	18 (62,1%)	10 (50,5%)	0,65
Причина острой сердечно-сосудистой недостаточности:			
- миокардит, n (%)	3 (10,3%)	0	–
- острый инфаркт миокарда, n (%)	1 (3,4%)	1 (5,5%)	0,72
- остановка сердечной деятельности, n (%)	0	2 (11,1%)	–
Перевод из клиники первичной госпитализации, n (%)	27 (93,1%)	12 (66,7%)	0,019
Длительность от начала заболевания до: поступления в ОРИТ, сут., Me (Q1-Q3)	4 (1–9)	1 (2)	0,002
начала ЭКМО, сут., Me (Q1-Q3)	9 (5–18)	1 (2)	0,002
Длительность ИВЛ до подключения к ЭКМО, сут., Me (Q1-Q3)	5 (2,5–8,5)	1 (1–3,2)	0,001
Длительность наблюдения, сут., Me (Q1-Q3)	10 (6–15,5)	5 (4–8)	0,08

Период проведения ИВЛ до момента инициации ЭКМО был длительнее у пациентов группы I-1 (НД+) по сравнению с группой I-2 (НД-). 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 (Таблица 9). В группе I-2 (НД-) пациенты исходно были госпитализированы в наш центр, а не в другую клинику, и затем переведены в наш ЭКМО-центр.

В Таблице 10 представлена характеристика типа ЭКМО у пациентов группы I-1 (НД+) и группы I-2 (НД-). Достоверно значимой разницы между группами по типу ЭКМО и по таким показателям, как индекс оксигенации, сердечный индекс, длительность ЭКМО и пребывание в ОРИТ, между группой I-1 и I-2 выявлено не было.

Проведение продленной вено-венозной гемодиализации статистически значимо не различалась между группами (НД+) (Таблица 10). По результатам проведенного анализа литературных данных не было выявлено влияние гемодиализации на показатели исследуемых гормонов [72; 84; 98]. Данный факт позволил не учитывать дни проведения гемодиализации при взятии анализа крови на ТТГ, св. Т4, св. Т3, общий кортизол, АКТГ. Забор крови на такие показатели, как креатинин, мочевины, калий, натрий, хлор, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), общий билирубин, С-реактивный белок, прокальцитонин, лактат, были включены в исследование или до начала гемодиализации или через 24 часа после завершения гемодиализации.

Таблица 10 – Сравнение групп I-1 и I-2 по частоте, по параметрам и длительности проведения ВВ-ЭКМО и ВА-ЭКМО

Параметры	Группа I-1 (НД+), n=29	Группа I-2 (НД-), n=18	p
ВВ-ЭКМО, n (%)	25 (86,2%)	15 (83,3%)	0,78
ВА-ЭКМО, n (%)	4 (13,8%)	3 (16,7%)	0,78
p/f на момент подключения ВВ-ЭКМО, Ме (Q1–Q3)	70 (63–102)	79 (71–104)	0,2
Общая длительность ЭКМО, Ме (Q1–Q3)	10 (6–15,5)	5 (4–8)	0,08
Длительность ВВ-ЭКМО, сут., Ме (Q1–Q3)	10 (6–17)	6 (5–8)	0,09
Длительность ВА-ЭКМО, сут., Ме (Q1–Q3)	7,5 (6,2–8)	4 (5)	0,08
Пребывание в ОРИТ, сут., Ме (Q1–Q3)	7 (8,5–22)	16,5 (7–25,2)	0,9
Продленная вено-венозная гемодиализация, n (%)	16/29 (55,2%)	5/18 (27,8%)	0,07

Распределение пациентов на группу I-1a (с сосудистой недостаточностью и гипонатриемией) и группу I-2 (без сосудистой недостаточности)

В Таблице 11 представлены демографические данные, тяжесть и характер основной патологии, а также характеристика состояния пациентов подгруппы I-1a и группы I-2 до начала ЭКМО.

Пациенты с развернутым клинико-лабораторным профилем НД (подгруппа I-1a) по сравнению с пациентами без признаков НД (группа I-2) были достоверно старше, достоверно чаще имели сердечно-сосудистую недостаточность, у них был достоверно дольше период от дебюта заболевания и поступления в ОРИТ до начала ЭКМО.

Группа с клинико-лабораторными признаками НД – подгруппа I-1a (НД+, ГипоNa+) была достоверно тяжелее на момент начала ЭКМО.

Таблица 11 – Сравнение подгруппы I-1a и группы I-2 по демографическим показателям, спектру сопутствующей патологии и основному заболеванию пациентов до начала ЭКМО

Параметры	Подгруппа I-1a (НД+, ГипоNa+), n=11	Группа I-2 (НД-), n=18	p
Возраст, лет	58 (46–67)	49 (45–57)	0,012
Пол, м/ж, n	6/5	12/6	0,51
Индекс массы тела, кг/м ² , Me (Q1–Q3)	25 (23,4–29)	26,5 (23,5–28,5)	0,1
Сопутствующая патология:			
- гипертоническая болезнь, n (%)	0	3 (16,7%)	–
- сахарный диабет 2 типа, n (%)	1 (3,4%)	1 (5,5%)	0,71
- геморрагический шок, n (%)	1 (3,4%)	0	–
Причина острой дыхательной недостаточности, не корригируемая ИВЛ:			
- бактериальная пневмония, n (%)	2 (16,7%)	5 (27,8%)	0,56
- вирусная пневмония, n (%)	5 (45,5%)	10 (50,5%)	0,59
Причина острой сердечно-сосудистой недостаточности:			
- миокардит, n (%)	3 (27,3%)	0	–
- острый инфаркт миокарда, n (%)	1 (9,1%)	1 (5,5%)	0,71
- остановка сердечной деятельности, n (%)	0	2 (11,1%)	–
Перевод из клиники первичной госпитализации, n (%)	10 (91%)	12 (66,7%)	0,13
Длительность от начала заболевания до:			
- поступления в ОРИТ, сут	2 (1–6)	1 (2)	0,03
- начало ЭКМО, Me (Q1–Q3), сут	3 (2–10)	1 (2)	0,02
Длительность ИВЛ до подключения к ЭКМО, сут, Me (Q1–Q3)	2 (1–4)	1 (1–3)	0,057

В Таблице 12 представлены данные подгруппы I-1a и группы I-2 о тяжести состояния пациентов в момент принятия решения о необходимости проведения ЭКМО, характеристики проводимой ЭКМО.

Таблица 12 – Сравнение подгруппы I-1a и группы I-2 по тяжести состояния непосредственно перед подключением ЭКМО и длительностью, и частотой подключения ВВ-ЭКМО и ВА-ЭКМО

Параметры	Подгруппа I-1a (НД+, ГипоNa +), n=11	Группа I-2 (НД-), n=18	P
SOFA, Me (Q1–Q3)	12 (10–13)	8 (6,7–11)	0,043
APACHE II, Me (Q1–Q3)	27 (23–37)	22 (18–24,2)	0,018
- p/f на момент подключения ВВ-ЭКМО, Me (Q1–Q3)	61 (59–98)	70 (61–101)	0,1
Общая длительность ЭКМО, Me (Q1–Q3)	7 (3–9)	5 (4–8)	0,58
Длительность ВВ ЭКМО, Me (Q1–Q3)	6 (5–10)	6 (5–8)	0,2
Длительность ВА ЭКМО, Me (Q1–Q3)	7,5 (6,2–8)	4 (5)	0,08
Пребывание в ОРИТ, сут, Me (Q1–Q3)	8 (3–20)	16,5 (7–25,2)	0,46
ВВ-ЭКМО, n (%)	7 (63,6%)	15 (83,3%)	0,22
ВА-ЭКМО, n (%)	4 (36,4%)	3 (16,7%)	0,22

Распределение пациентов на группу I-1б (с сосудистой недостаточностью и без гипонатриемии) и группу I-2 (без сосудистой недостаточности)

В Таблице 13 представлены демографические показатели, сопутствующая патология и характер основной патологии в подгруппе I-1б и группе I-2 до начала ЭКМО. Пациенты в подгруппе I-1б были достоверно младше по возрасту (33 (32–46) года против 49 (45–57) лет), и у них достоверно чаще фиксировалась вирусная пневмония. Частота переводов из клиники первичной госпитализации, количество дней от момента заболевания до инициации ЭКМО и период наблюдения в подгруппе I-1б были достоверно выше.

Таким образом, тяжесть состояния в подгруппе I-1б перед подключением ЭКМО была обусловлена сопутствующей патологией и длительностью КС. Длительное течение КС приводит к истощению компенсаторных возможностей, в том числе в области эндокринной регуляции, что и наблюдалось в подгруппе I-1б. Даже достоверно более молодой возраст в подгруппе I-1б не смог уравновесить декомпенсированное состояние эндокринопатии (НД) КС.

Таблица 13 – Сравнение подгруппы I-1б и группы I-2 по демографическим показателям, спектру сопутствующей патологии, основному заболеванию, тяжести состояния пациентов до начала ЭКМО

Параметры	Подгруппа I-1б (НД+, ГипоNa -), n=18	Группа I-2 (НД-), n=18	p
Возраст, лет	33 (32–46)	49 (45–57)	0,012
Пол, м/ж, n	10/8	12/6	0,49
Индекс массы тела, кг/м ² , Me (Q1–Q3)	24 (23–27,6)	26,5 (23,5–28,5)	0,2
Сопутствующая патология:			
- гипертоническая болезнь, n (%)	2 (11,1%)	3 (16,7%)	0,63
- сахарный диабет 2 типа, n (%)	0	1 (5,5%)	–
- геморрагический шок, n (%)	1 (5,6%)	0	–
- лейкоз, n (%)	1 (5,6%)	0	–
- антифосфолипидный синдром, n (%)	1 (5,6%)	0	–
- криптогенная эпилепсия, n (%)	1 (5,6%)	0	–
- субарахноидальное кровоотечение, n (%)	1 (5,6%)	0	–
Причина острой дыхательной недостаточности, не корригируемая ИВЛ:			
- бактериальная пневмония, n (%)	5 (27,8%)	5 (27,8%)	0,64
- вирусная пневмония, n (%)	13 (72,2%)	10 (50,5%)	0,29
Причина острой сердечно-сосудистой недостаточности:			
- миокардит, n (%)	0	0	-
- острый инфаркт миокарда, n (%)	0	1 (5,5%)	-
- остановка сердечной деятельности, n (%)	0	2 (11,1%)	
Перевод из клиники первичной госпитализации, n (%)	17 (94%)	12 (66,7%)	0,035
Длительность от начала заболевания до:			
- начало ЭКМО, Me (Q1–Q3), сут	3,5 (1–7)	0	
Длительность ИВЛ до подключения к ЭКМО, сут., Me (Q1–Q3)	4 (1,75–7,5)	1 (1–3,2)	0,02
Длительность ВВ ЭКМО, сут., Me (Q1–Q3)	12 (8–16)	5 (5–8)	0,02
Длительность наблюдения, сут., Me (Q1–Q3)	11 (6,7–18)	5 (4–8)	0,001

Тяжесть состояния по шкале SOFA достоверно была хуже у пациентов с сосудистой недостаточностью без гипонатриемии (Таблица 14).

Таблица 14 – Сравнение группы I-1б и I-2 по общим характеристикам на момент инициации ЭКМО

Параметры	Подгруппа I-1б (НД+, ГипоNa -), n=18	Группа I-2 (НД-), n=18	p
SOFA, Me (Q1–Q3)	11,5 (7,7–12)	8 (6,7–11)	0,04
APACHE II, Me (Q1–Q3)	20,5 (18–23,2)	22 (18–24,2)	0,35
- p/f на момент подключения ВВ-ЭКМО, Me (Q1–Q3)	69 (60–100)	79 (71–104)	0,3
Длительность ВА ЭКМО, Me (Q1–Q3)	0	3 (16,7%)	-
Пребывание в ОРИТ, сут, Me (Q1–Q3)	17,5 (14,2–23,2)	16,5 (7–25,2)	0,58

Распределение пациентов на подгруппу I-1а (с сосудистой недостаточностью и гипонатриемией) и подгруппу I-1б (с сосудистой недостаточностью и без гипонатриемии)

В Таблице 15 представлены демографические данные, указана тяжесть и характер основной патологии у пациентов подгрупп I-1а и I-1б до начала ЭКМО.

Таблица 15 – Сравнение подгрупп I-1а и I-1б по демографическим показателям, спектру сопутствующей патологии, основному заболеванию, тяжести состояния пациентов до начала ЭКМО

Параметры	Подгруппа I-1а (НД+, ГипоNa +), n=11	Группа I-1б (НД+, ГипоNa -), n=18	p
Возраст, лет	58 (46–67)	33 (32–46)	0,012
Пол, м/ж, n	6/5	10/8	0,95
Индекс массы тела, кг/м ² , Me (Q1–Q3)	25 (23–29)	24 (23–27,6)	0,09
Сопутствующая патология:			
- гипертоническая болезнь, n (%)	0	0	–
- сахарный диабет 2 типа, n (%)	1 (3,4%)	0	–
- геморрагический шок, n (%)	1 (3,4%)	0	–
- лейкоз, n (%)	0	1 (5,6%)	–
- антифосфолипидный синдром, n (%)	0	1 (5,6%)	–
- криптогенная эпилепсия, n (%)	0	1 (5,6%)	–
- субарахноидальное кровоотечение, n (%)	0	1 (5,6%)	–
Причина острой дыхательной недостаточности, не корригируемая ИВЛ:			
- бактериальная пневмония, n (%)	2 (16,7%)	5 (41,7%)	0,55
- вирусная пневмония, n (%)	5 (45,5%)	13 (72,2%)	0,14

Продолжение Таблицы 15

Параметры	Подгруппа I-1a (НД+, ГипоNa +), n=11	Группа I-1б (НД+, ГипоNa -), n=18	p
Причина острой сердечно-сосудистой недостаточности: - миокардит, n (%) - острый инфаркт миокарда, n (%) - остановка сердечной деятельности, n (%)	3 (75%) 1 (25%) 0	0 0 0	– – –
Перевод из клиники первичной госпитализации, n (%)	10 (91%)	17 (94%)	0,71
Длительность от начала заболевания до: поступления в ОРИТ, сут., Ме (Q1–Q3) начало ЭКМО, сут., Ме (Q1–Q3)	3 (2–10) 4 (3–9)	3,5 (1–7) 4 (2–8)	0,1 0,2

Пациенты подгруппы I-1a (НД+, ГипоNa+) были достоверно старше по возрасту (58 (46–67) лет против 33 (32–46) лет), при этом частота встречаемости вирусной и бактериальной пневмонией и переводов из клиники первичной госпитализации достоверно не различалось между подгруппами.

В Таблице 16 приведены данные подгрупп I-1a и I-1б о тяжести состояния пациентов непосредственно перед подключением ЭКМО, характеристики проводимой ЭКМО.

Таблица 16 – Сравнение подгрупп I-1a и I-1б по тяжести состояния перед подключением ЭКМО, по длительности проведения ЭКМО

Параметры	Подгруппа I-1a (НД+, ГипоNa+), n=11	Группа I-1б (НД+, ГипоNa-), n=18	p
SOFA, Ме (Q1–Q3)	12 (10–13)	11,5 (7,7–12)	0,1
APACHE II, Ме (Q1–Q3)	27 (23–37)	20,5 (18–23,2)	0,012
p/f на момент подключения ВВ-ЭКМО, Ме (Q1–Q3)	61 (59–98)	69 (60–100)	0,2
Длительность ВВ-ЭКМО, сут., Ме (Q1–Q3)	6 (5–10)	12 (8–16)	0,01
Длительность ВА-ЭКМО, сут., Ме (Q1–Q3)	7,5 (6,2–8)	0	-
Общая длительность ЭКМО, сут., Ме (Q1–Q3)	7 (3–9)	11 (6,7–18)	0,028
Продленная вено-венозная гемодиализация, n (%)	7 (63,6%)	9/18 (50%)	0,47

По результатам оценки состояния пациентов на момент подключения ЭКМО по шкале APACHE II, количество баллов было статистически значимо выше в подгруппе I-1a. Период наблюдения за пациентами в подгруппе I-1б был длительнее, чем в подгруппе I-1a.

Таким образом, длительное проведение ЭКМО в подгруппе I-1б было обусловлено лучшей выживаемостью по сравнению с подгруппой I-1a, несмотря на исходно одинаковую прогностическую оценку тяжести состояния пациентов.

Полученный результат отражает своевременную эффективность применения гидрокортизона у крайне тяжелой субпопуляции пациентов, находящихся в КС и требующих применения ЭКМО – с артериальной гипотензией, но еще не развившейся гипонатриемией, – пациентов с редуцированным клиническим профилем.

3.2. Коррекция надпочечниковой дисфункции при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации

В обзоре литературы было представлено, что у пациентов, находящихся в КС, типичной и наиболее частой причиной сосудистой недостаточности, проявляющейся, прежде всего, артериальной гипотензией, является сепсис. НД является менее очевидной, но не менее редкой причиной сосудистой недостаточности у пациентов, находящихся в КС. У таких пациентов, особенно у тех, кто имеет септические осложнения, почти невозможно дифференцировать сепсис от развернутой картины НД и выделить точную причину сосудистой недостаточности. Тем более, что НД может быть обусловлена как самой тяжестью состояния, так и сепсисом, а также методами интенсивной терапии (ЭКМО и УТТ). Отчасти по этой причине гидрокортизон, в соответствии с современными рекомендациями, является стандартным назначением у пациентов с септическим шоком. При этом для назначения гидрокортизона не нужно диагностировать НД у этой категории пациентов. Таким образом, НД сама по себе имеет огромное значение для пациентов в КС.

НД была диагностирована на 1–3 сутки у пациентов, требовавших применения ЭКМО.

При оценке клинико-лабораторных данных у подавляющего большинства пациентов при проведении ЭКМО НД выявляли в день подключения к аппарату, что требовало добавления к терапии гидрокортизона.

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия (группа I-1, n=29) или отсутствия (группа I-2, n=18) сосудистой недостаточности.

Группа I-1 (НД+) была разделена на две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия гипонатриемии (гипоNa). В подгруппу I-1a вошли 11 пациентов с гипонатриемией (НД+, ГипоNa+), в подгруппу I-1б – 18 пациентов без гипонатриемии (НД+, ГипоNa-).

Был проведен сравнительный анализ групп по всем исследовательским точкам (исследовательская точка 1 – день инициации ЭКМО, исследовательская точка 2 – третьи сутки (С3) наблюдения, исследовательская точка 3 – последние сутки проведения ЭКМО). Результаты межгруппового сравнения во всех исследовательских точках, не достигших статистической достоверности, приведены в Приложении А.

Группы I-1 и I-2 сравнивались по лабораторным данным в исследовательских точках 1 (день инициации ЭКМО), 2 (третьи сутки (С3) ЭКМО) и 3 (последние сутки проведения ЭКМО). В Таблице 17 приведены только те лабораторные показатели, которые при межгрупповом сравнительном анализе продемонстрировали статистически достоверные отличия ($p < 0,05$). Значения проанализированных лабораторных критериев, для которых межгрупповые отличия не достигли уровня статистической достоверности ($p > 0,05$), приведены в Приложении А (Таблица А.1).

Таблица 17 – Сравнение групп I-1 и I-2 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 I-1 (НД+), n=29	Группа I-2 (НД-), n=18	P
<i>Исследовательская точка 1, инициация ЭКМО</i>			
Креатинин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	118 (80–180)	86 (72–100)	0,01
SOFA, Me (Q1–Q3)	12 (9–13)	8 (6,7–11)	0,04
Общий билирубин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	21 (17,7–39)	12 (4–16,7)	0,001
С-реактивный белок, мг/л, Me (Q1–Q3)	118 (68–233)	72 (45–100)	0,022
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	13,4 (11–18,5)	9,6 (6,7–14,1)	0,003
Норадреналин, мкг/кг/мин, Me (Q1–Q3)	0,4 (0,17–0,7)	0,02 (0–0,1)	0,001
Лактат, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	2,35 (1,6–4,7)	1,4 (1,2–1,5)	0,02
Общий кортизол, нмоль/л, Me (Q1–Q3)	367 (241–590)	509 (398–1233)	0,04
АКТГ, пг/мл, Me (Q1–Q3)	14,8 (7,7–24)	12 (6,9–22)	0,28
<i>Исследовательская точка 2, третьи сутки (С3) ЭКМО</i>			
АКТГ, нг/дл, Me (Q1–Q3)	10,1 (2–25)	22 (11,4–42)	0,05*
Общий кортизол, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	489 (241–798)	416 (207–561)	0,309
Лактат, ммоль/л, Me (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, Me (Q1–Q3)	107 (102–110,5)	115 (107,2–118,7)	0,02
Общий билирубин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	31 (17–71,5)	12,5 (5,7–18,2)	0,001
Лактат, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	4,6 (2,7–8,7)	1,7 (0,8–3,9)	0,03
АКТГ, пг/мл, Me (Q1–Q3)	22,0 (12,4–39)	18,4 (11–37,6)	0,6
Общий кортизол, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	900 (488–1986)	501 (302–1109)	0,17

В группе I-1 билирубин был достоверно выше в исследовательской точке 1 и 3, а также отличался креатинин в исследовательской точке 1. Это свидетельствует о статистически более частом возникновении органной (печеночной и почечной) дисфункции при развитии сосудистой недостаточности у пациентов, требовавших применения ЭКМО. В группе I-1 были достоверно выше уровень С-реактивного белка, лейкоцитов и необходимая для стабилизации гемодинамики доза норадреналина (Таблица 17). С одной стороны, эту ситуацию можно интерпретировать как наличие у пациентов септических осложнений и связать сосудистую недостаточность с сепсисом. С другой стороны, у пациентов с сосудистой недостаточностью (группа I-1) уровень кортизола был достоверно ниже, чем в группе I-2, как в исследовательской точке 1, так и в исследовательской точке 2.

В рамках диагностики сепсиса у пациентов на ЭКМО нами использовались стандартные определения из третьих дефиниций сепсиса. Развитие сепсиса у пациента расценивалось при развитии синдрома системной воспалительной реакции, в основном с использованием таких стандартных критериев, как лейкоцитоз или лейкопения, и гипертермия или гипотермия. Использование в качестве критериев системного воспаления таких параметров как частота дыхания и ЧСС было затруднительным, поскольку пациенты находились на ИВЛ с управляемыми параметрами, в том числе с контролем частоты дыхания, а ЧСС во многом зависела от применения вазоактивных препаратов и не могла быть использована в качестве оценочного критерия. Кроме того, в качестве критериев развития сепсиса использовалась количественная оценка уровней С-реактивного белка и прокальцитонина (уровень прокальцитонина более 0,5 пг/мл). И все же основным критерием оценки был стандартный критерий третьих дефиниций сепсиса – нарастание тяжести состояния по SOFA более чем на 2 балла в течение суток без иных видимых причин, объясняющих нарастание тяжести состояния.

Развитие септического шока основывалось на нестабильной гемодинамике, не устранимой инфузионной терапией и требующей применения вазопрессоров для поддержания АД ср. выше 65 мм рт. ст., и нарастании уровня лактата в артериальной крови более 2 ммоль/л.

При этом привлекает внимание отсутствие увеличения концентрации кортизола в динамике, что можно интерпретировать как НД (Рисунок 4). В этой связи крайне трудно дифференцировать причину сосудистой недостаточности: сепсис, НД или сочетание этих причин. Более того, причиной НД могут быть как основное заболевание, так и септические осложнения. Вне зависимости от детализации причинно-следственных связей, пациенты с ЭКМО, имеющие клинические признаки сосудистой недостаточности нуждаются в использовании гидрокортизона.

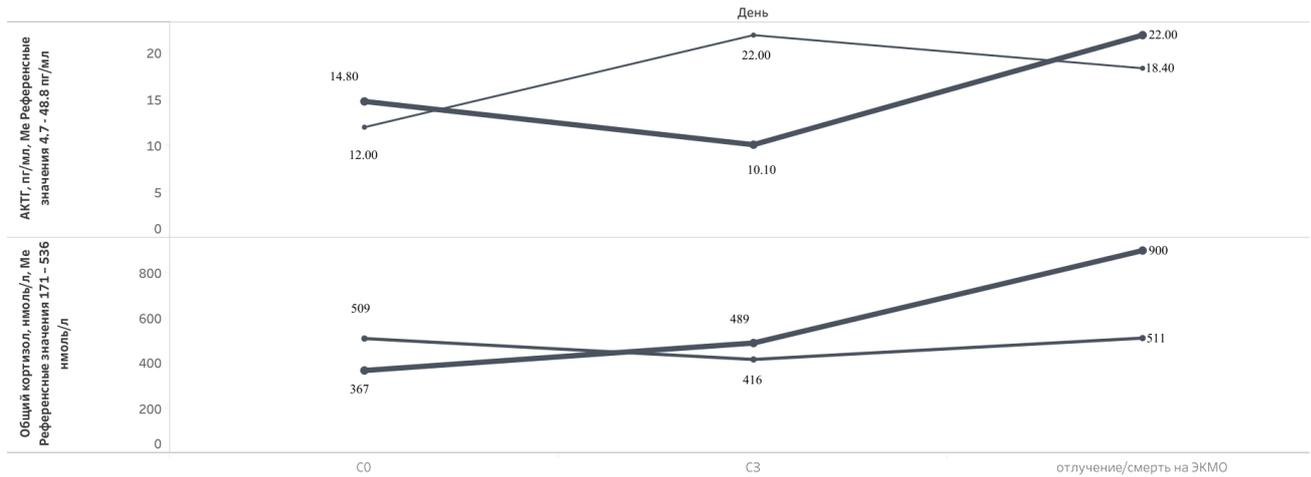


Рисунок 4 – Сравнение групп I-1 (сплошная толстая линия) и I-2 (сплошная тонкая линия) по лабораторным данным в исследовательской точке 1 (день инициации ЭКМО), исследовательской точке 2 (третьи сутки (C3) ЭКМО), исследовательской точке 3 (последние сутки проведения ЭКМО)

В Таблице 18 приведены спектр, частота и сроки развития осложнений, развившихся у пациентов группы I-1 (НД+) и I-2 (НД-) во время проведения ЭКМО.

В группе I-1 (НД+) по сравнению с группой I-2 (НД-) частота осложнений в ходе проведения ЭКМО была достоверно выше. Данный результат в очередной раз подтверждает, что СН как до подключения ЭКМО, так и после повышает риск развития полиорганной дисфункции.

Таблица 18 – Осложнения в группах I-1 (НД+) и I-2 (НД-) при проведении ЭКМО

<i>Частота осложнений и сроки их развития в группе I-1 (НД+, n=29)</i>		
Типы осложнений	Частота развития, n (%)	Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)
Сердечная дисфункция*	19 (65,5%)	2 (1,5–3,5)
Желудочно-кишечная дисфункция*	28 (96,6%)	2 (1–3,5)
Почечная дисфункция*	16 (55,2%)	5 (2–8)
Общая летальность**	19 (65,5%)	
<i>Частота осложнений и сроки их развития в группе I-2 (НД-, n=18)</i>		
Типы осложнений	Частота развития, n (%)	Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)
Сердечная дисфункция*	1 (5,6%)	5
Желудочно-кишечная дисфункция*	3 (16,7%)	3 (2)
Почечная дисфункция*	2 (11,1%)	2
Общая летальность**	10 (55,6%)	
Примечание: *p<0,05; **p=0,49		

В Таблице 19 приведена частота развития септического шока в группах I-1 (НД+) и I-2 (НД-).

Таблица 19 – Развитие септического шока в группах I-1 (НД+) и I-2 (НД-) при проведении ЭКМО

	Группа I-1 (СН+), n=29	Группа I-2 (НД-), n=18	Р
Септический шок, частота развития, n (%)	24 (82,7%)	4 (22,2%)	0,001
Применение гидрокортизона	29 (100%)	0	–

В группе I-1 (НД+) развитие септического шока происходило достоверно чаще по сравнению с группой I-2 (НД-), что полностью соотносится с большей частотой встречаемости органной дисфункции в группе I-1 (НД+) и обуславливает достоверно существенную тяжесть состояния пациентов этой группы. Однако в группе I-1 более чем у четверти пациентов удалось добиться стабилизации состояния и коррекции септического шока, чего не было в группе I-2, что не исключает влияние своевременного назначения гидрокортизона. Других достоверных отличий в ведении пациентов этих групп выявлено не было.

Диагностика НД у пациентов в КС, как было указано в обзоре литературы, – трудная и неоднозначная задача. Диагноз должен устанавливаться, в первую очередь, на основании наличия у пациента артериальной гипотензии с потребностью в вазопрессорных препаратах и/или гипонатриемии. Таким образом, гипонатриемия является краеугольным критерием НД у пациентов в КС наряду с сосудистой недостаточностью, проявляющейся артериальной гипотензией. Кроме того, одним из диагностических критериев сепсиса является гипонатриемия [10].

В связи с этим была выделена подгруппа I-1a, в которую вошли пациенты с сосудистой недостаточностью и гипонатриемией (НД+, ГипоNa+). Комбинацию сосудистой недостаточности с гипонатриемией, по сути, следует интерпретировать как достоверный диагностический критерий НД у пациентов в КС. Таким образом, выделенная подгруппа I-1a (НД+, ГипоNa+) позволила изучить влияние НД на тяжесть состояния и исход у пациентов, нуждавшихся в проведении ЭКМО.

Были проанализированы все параметры и критерии, отражающие состояние пациентов при проведении ЭКМО во всех исследовательских точках.

В приведенных ниже таблицах представлены значения тех параметров, которые продемонстрировали статистически достоверные межгрупповые отличия ($p < 0,05$) или имели высокое клинико-лабораторное значение. Показатели, не достигшие уровня статистической достоверности ($p < 0,05$), приведены в Приложении А.

Пациентов с сосудистой недостаточностью, проявляющейся артериальной гипотензией, с потребностью в вазопрессорной поддержке, но без гипонатриемии (НД+, ГипоNa-) следует рассматривать как редуцированный клинический профиль с точки зрения диагноза НД у пациентов в КС.

Был проведен сравнительный межгрупповой анализ: отдельно сопоставляли подгруппы I-1a и I-1б с группой I-2, а также подгруппы I-1a и I-1б между собой. Проведенный анализ позволяет определить редуцированный клинический профиль в диагностике НД у пациентов в КС, требующих проведения ЭКМО и применения гидрокортизона, выявить специфику течения заболеваний и его исходов в этой группе пациентов в сравнении с теми пациентами, которые очевидно имели НД (на терапии гидрокортизоном) и которые очевидно не имели НД (без терапии гидрокортизоном) в период проведения ЭКМО.

В Таблицах 20–22 приведены сравнения подгруппы I-1a и группы I-2 по всем анализируемым параметрам, достигшим уровня статистической достоверности ($p < 0,05$) в исследовательской точке 1 (день инициации ЭКМО), исследовательской точке 2 (С3) и исследовательской точке 3 (последние сутки проведения ЭКМО). Данные межгруппового сравнительного анализа в этих исследовательских точках по параметрам, не достигшим статистической достоверности, приведены в Приложении А (Таблица А.2).

Таблица 20 – Сравнение подгруппы I-1a и группы I-2 по лабораторным данным в исследовательской точке 1 (день инициация ЭКМО), исследовательской точке 2 (третьи сутки (С3) ЭКМО), исследовательской точке 3 (последние сутки проведения ЭКМО)

Параметры	Подгруппа I-1a (НД+, ГипоNa +), n=11	Группа I-2 (НД-), n=18	p
<i>Исследовательская точка 1, день инициации ЭКМО</i>			
Креатинин, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	214 (111–252)	86 (72–100)	0,001
Общий билирубин, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	38 (29–49)	12 (4–16,7)	0,001
АЛТ, ммоль/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
Общий кортизол, нмоль/л, Ме (Q1–Q3)	249 (234–456)	509 (398–1233)	0,002
АКТГ, пг/мл, Ме (Q1–Q3)	18 (8–57)	12 (6,9–22)	0,46
<i>Исследовательская точка 2, третьи сутки (С3) ЭКМО</i>			
АЛТ, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	131 (100–782)	41 (10–139)	0,04
АСТ, ммоль/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
АКТГ, пг/мл, Ме (Q1–Q3)	38,5 (9,2–54,7)	22 (11,4–42)	0,016
Общий кортизол, нмоль/л, Ме (Q1–Q3)	381 (221–675)	416 (207–561)	0,83
<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, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	53 (31–98)	12,5 (5,7–18,2)	0,001
АЛТ, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	115 (90–150)	29 (23–79)	0,04
АСТ, ммоль/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
АКТГ, пг/мл, Ме (Q1–Q3)	29 (9–75)	18,4 (11–37,6)	0,001
Общий кортизол, нмоль/л, Ме (Q1–Q3)	1986 (1128–2375)	501 (302–1109)	0,001
Примечание: Референсные значения – АКТГ 4,7–48,8 пг/мл; общий кортизол 171–536 нмоль/л			

В исследовательской точке 1 (инициация ЭКМО) уровень креатинина, общего билирубина, АЛТ, маркеров воспаления достоверно значимо был выше в подгруппе I-1a (НД+, ГипоNa +). На протяжении всего наблюдения в подгруппе I-1a сохранялась органная дисфункция.

При оценке эндокринного статуса в подгруппе I-1a (НД+, ГипоNa +) на фоне достоверно значимого низкого уровня общего кортизола (249 (234–456) нмоль/л) в исследовательской точке I-1a потребность в дозе норадреналина статистически значимо была выше по сравнению с группой I-2 (Рисунок 5). В динамике (исследовательские точки 2 (С3) и 3 (последние сутки проведения ЭКМО) уровень АКТГ в подгруппе I-1a достоверно был выше по сравнению с группой I-2, что в следствии привело к инверсии плазменного кортизола (1986 нмоль/л). 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.

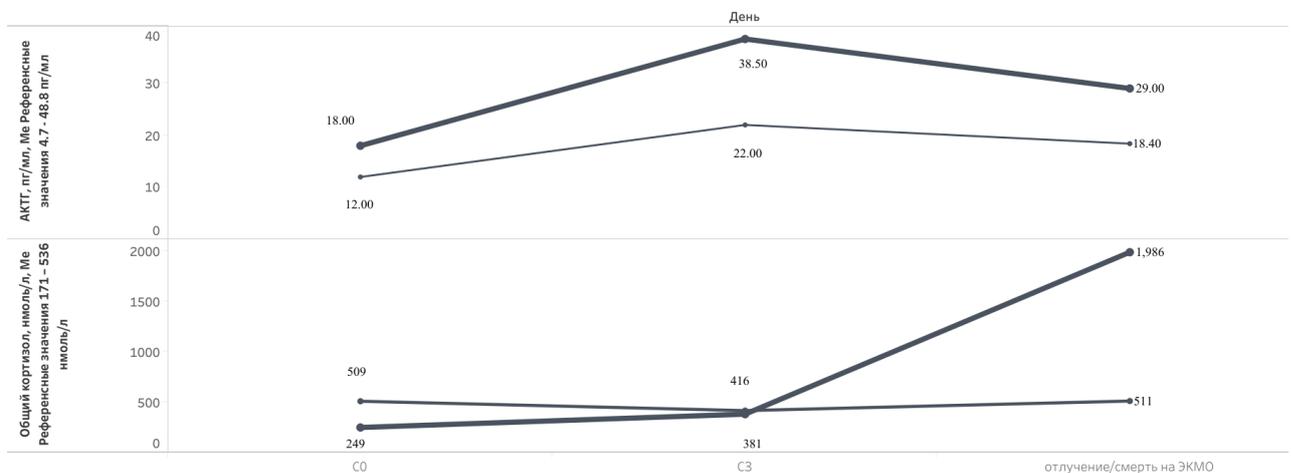


Рисунок 5 – Сравнение подгруппы I-1a (сплошная толстая линия) и группы I-2 (сплошная тонкая линия) по лабораторным данным в исследовательской точке 1 (день инициация ЭКМО), исследовательской точке 2 (третьи сутки (С3) ЭКМО), исследовательской точке 3 (последние сутки проведения ЭКМО)

Таким образом, тенденции при сравнении подгруппы I-1a и группы I-2 такие же, что и при сравнении групп I-1 и I-2. Однако уровень доказательности в подгруппе I-1a (НД+, гипоNa+) выше, а параметров, достигших уровня

доказательности ($p < 0,05$), при сравнении подгруппы I-1a и группы I-1 и I-2 больше. Это можно объяснить тем, что подгруппа I-1a представляет собой более «чистую» модель НД при ЭКМО по сравнению с группой I-1.

В Таблице 21 приведен спектр, частота и сроки развития осложнений, развившихся у пациентов подгруппы I-1a и группы I-2 во время их нахождения на ЭКМО. В подгруппе I-1a (НД+, ГипоNa+) достоверно значимое количество осложнений и летальность были выше по сравнению с группой I-2 (НД-) (Таблица 21). Результаты полученных данных подтверждают наблюдаемые результаты между группой I-1 (НД+) и I-2 (НД-) в отношении частоты развития осложнений.

Таблица 21 – Частота осложнений и сроки их развития в подгруппе I-1a (НД+, ГипоNa+) и группе I-2 (НД-)

<i>Частота осложнений и сроки их развития в подгруппе I-1a (НД+, ГипоNa+)</i>		
Типы осложнений	Частота развития, n (%)	Сроки развития, сутки Me (Q1–Q3)
Сердечная дисфункция*	9 (81,8%)	1,5 (1–2,5)
Желудочно-кишечная дисфункция	11 (100%)	2 (1–4)
Почечная дисфункция*	7 (63,6%)	2 (1–3)
Общая летальность, n (%)**	10 (90,9%)	-
<i>Частота осложнений и сроки их развития в группе I-2 (НД-)</i>		
Типы осложнений	Частота развития, n (%)	Сроки развития, сутки Me (Q1–Q3)
Сердечная дисфункция*	1 (5,6%)	5
Желудочно-кишечная дисфункция	3 (16,7%)	3 (2)
Почечная дисфункция*	2 (11,1%)	2
Общая летальность, n (%)**	10 (55,6%)	-
Примечание: * $p < 0,05$; ** $p = 0,034$		

В Таблице 22 представлена частота развития септического шока в подгруппе I-1a и группе I-2.

Таблица 22 – Частота септического шока в подгруппе I-1a (НД+, ГипоNa+) и группе I-2 (НД-)

	Подгруппа I-1a (НД+, ГипоNa+), n=11	Группа I-2 (НД-), n=18	p
Септический шок, частота развития, n (%)	10 (91%)	4 (22,2%)	0,001

Частота развития септического шока была достоверно выше в подгруппе I-1a по сравнению с группой I-2, статистические тенденции были такими же, как и при сравнении групп I-1 (НД+) и I-2 (НД-).

Состояние пациентов подгруппы I-1б (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 органной дисфункции по сравнению с группой I-2 (Таблица 23, Рисунок 6).

Концентрация общего билирубина в исследовательской точке 1 (инициация ЭКМО) и 3 (последние сутки проведения ЭКМО) была статистически значимо выше в подгруппе I-1б (18 (16,2–21) и 18,5 (14,7–61,2) ммоль/л) по сравнению с группой I-2 (12 (4–16,7) и 12,5 (5,7–18,2) ммоль/л). В группе I-2 концентрация АЛТ (68 (47,7–81,5) ммоль/л) была выше по сравнению с подгруппой I-1б (40 (23–61) ммоль/л). При анализе функции почек было выявлено, что у пациентов в группе I-2 уровень креатинина (113 (90,7–237) ммоль/л) в плазме крови в исследовательской точке 3 (последние сутки проведения ЭКМО) был достоверно выше, чем в подгруппе I-1б (81 (66,7–154) ммоль/л). В подгруппе I-1б продленная заместительная почечная терапия была проведена у 9 (50%) пациентов, в группе I-2 – у 5 (27,8%) пациентов ($p=0,17$). Маркеры воспаления в подгруппе I-1б (С-реактивный белок 105 (79,5–204) мг/л, лейкоциты 12 (11–15,2) $10^9/л$) достоверно превышали в исследовательской точке 1 (день инициации ЭКМО) по сравнению с группой I-2 (С-реактивный белок 72 (45–100) мг/л, лейкоциты 9,6 (6,7–14,1) $10^9/л$).

Данные межгруппового сравнительного анализа в этих исследовательских точках по параметрам, не достигшим статистической достоверности, приведены в Приложении А (Таблица А.3).

Таблица 23 – Сравнение подгруппы I-1б и группы I-2 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	Подгруппа I-1б (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, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	18 (16,2–21)	12 (4–16,7)	0,018
АЛТ, ммоль/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
АКТГ, пг/мл, Ме (Q1–Q3)	14,4 (4,5–23,3)	12 (6,9–22)	0,44
Общий кортизол, нмоль/л, Ме (Q1–Q3)	491 (320–1655)	509 (398–1233)	0,65
<i>Исследовательская точка 2, третьи сутки (С3) 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
АКТГ, пг/мл, Ме (Q1–Q3)	9,2 (1,9–13,9)	22 (11,4–42)	0,001
Общий кортизол, нмоль/л, Ме (Q1–Q3)	606 (448–834)	416 (207–561)	0,094
<i>Исследовательская точка 3, последние сутки проведения ЭКМО</i>			
Креатинин, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	81 (66,7–154)	113 (90,7–237)	0,037
Общий билирубин, ммоль/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
АКТГ, пг/мл, Ме (Q1–Q3)	22 (12,9–32)	18,4 (11–37,6)	0,76
Общий кортизол, нмоль/л, Ме (Q1–Q3)	661 (347–1300)	501 (302–1109)	0,54
Примечание: Референсные значения – АКТГ 4,7–48,8 пг/мл; общий кортизол 171–536 нмоль/л			

Таким образом, между подгруппой I-1б (НД+, ГипоNa-) и группой I-2 (НД-) количество критериев, достигших уровня доказательности, было меньше, а их значение ниже, чем при сравнении подгруппы I-1а и группы I-2. Рассматриваемая как редуцированная клиническая картина НД подгруппа I-1б (НД+, ГипоNa-) на фоне терапии гидрокортизоном продемонстрировала разрешение органной дисфункции, снижения маркеров воспаления и потребности в норадреналине, и, как следствие, снижение летальности до уровня пациентов без сосудистой

недостаточности. При оценке групп I-1 (НД+) и I-2 (НД-) летальность была выше в группе I-1 (НД+).

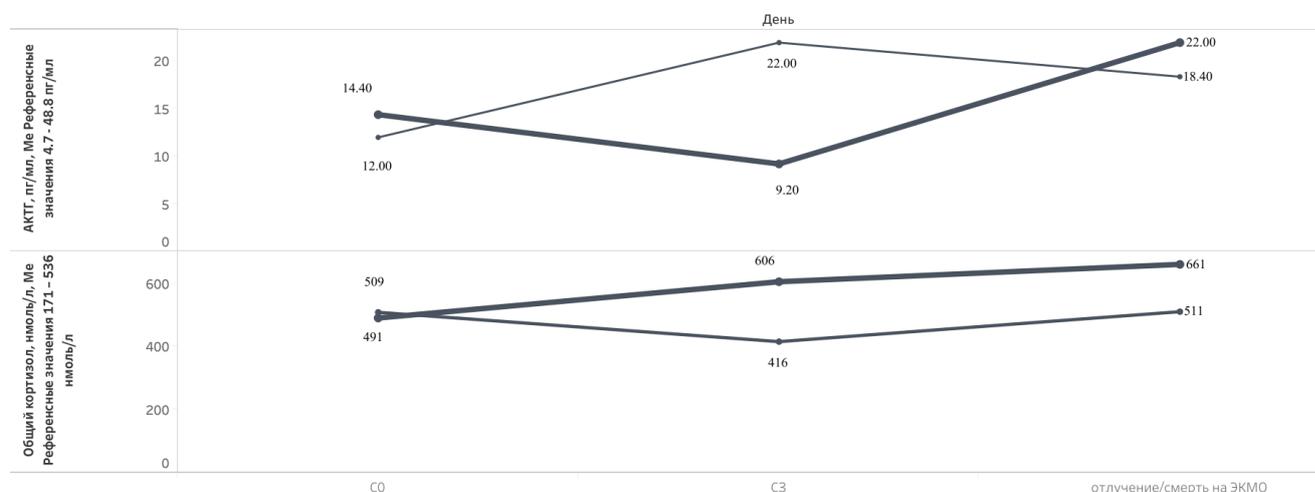


Рисунок 6 – Сравнение подгруппы I-1б (сплошная толстая линия) и группы I-2 (сплошная тонкая линия - группа I-2) по лабораторным данным в исследовательской точке 1 (день инициации ЭКМО), исследовательской точке 2 (третьи сутки (С3) ЭКМО), исследовательской точке 3 (последние сутки проведения ЭКМО)

В Таблице 24 представлен спектр, частота и сроки развития осложнений у пациентов подгруппы I-1б и группы I-2 во время проведения ЭКМО.

При проведении сравнительного анализа между подгруппой I-1б (НД+, ГипоNa-) и группой I-2 (НД-) достоверно значимо в подгруппе I-1б преобладала желудочно-кишечная и почечная дисфункции (Таблица 24). При этом, несмотря на исходно достоверно более тяжелое состояние пациентов подгруппы I-1б (НД+, ГипоNa-), летальность не отличалась от пациентов группы I-2 (НД-).

Таблица 24 – Осложнения в подгруппе I-1б (НД+, ГипоNa-) и группе I-2 (НД-) при проведении ЭКМО

<i>Частота осложнений и сроки их развития в подгруппе I-1б, n=18</i>		
Типы осложнений	Частота развития, n (%)	Сроки развития, сутки Me (Q1-Q3)
Сердечная дисфункция **	10 (55,6%)	2 (1-3)
Желудочно-кишечная дисфункция **	17 (94,4%)	1,5 (1-3)
Почечная дисфункция **	9 (50%)	6 (2-9)
Общая летальность, n (%) *	9 (50%)	–

Продолжение Таблицы 24

<i>Частота осложнений и сроки их развития в группе I-2, n=18</i>		
Типы осложнений	Частота развития, n (%)	Сроки развития, сутки Me (Q1–Q3)
Сердечная дисфункция**	1 (5,6%)	5
Желудочно-кишечная дисфункция**	3 (16,7%)	3 (2)
Почечная дисфункция**	2 (11,1%)	2
Общая летальность, n (%) *	10 (55,6%)	–
Примечание: *p = 0,73; **p <0,05		

Таким образом, рассматривая подгруппу I-1б (НД+, ГипоNa-) как редуцированный клинический профиль в отношении НД, мы наблюдали эффективность своевременного назначения гидрокортизона. Нельзя исключить, что ранее полученные в литературе результаты в отношении отсутствия влияния гидрокортизона на снижение летальности были обусловлены двумя факторами: 1) разной степенью проявления НД; 2) разной степенью тяжести резистентности к кортизолу.

В подгруппе I-1б септический шок возник у 14 пациентов (77,8%) и был достоверно выше по сравнению с группой I-2 – 4 (22,2%). При этом у 5 (27,6%) пациентов в подгруппе I-1б (НД+, ГипоNa-) септический шок был обратим (Таблица 25).

Таблица 25 – Развитие септического шока в подгруппе I-1б (НД+, ГипоNa-) и группе I-2 (НД-)

	Подгруппа I-1б (НД+, ГипоNa-), n=18	Группа I-2 (НД-), n=18	p
Септический шок, частота развития, n (%)	14 (77,8%)	4 (22,2%)	0,003

Таким образом, несмотря на исходно достоверно более тяжелое состояние, высокую частоту развития септического шока, выживаемость пациентов подгруппы I-1б (НД+, ГипоNa-) на фоне терапии гидрокортизоном не отличалась от пациентов без сосудистой недостаточности из группы I-2. Данный факт демонстрирует, что пациенты с редуцированным клиническим профилем

в отношении НД при КС на фоне терапии гидрокортизоном не утрачивают возможность восстановления функции органов и систем благодаря своевременно назначенной терапии гидрокортизоном.

В Таблице 26 приведены сравнения подгрупп I-1a и I-1б только те лабораторные показатели, которые при межгрупповом сравнительном анализе продемонстрировали статистически достоверные отличия ($p < 0,05$). Значения проанализированных лабораторных критериев, для которых межгрупповые отличия не достигли уровня статистической достоверности ($p > 0,05$), приведены в Приложении А (Таблица А.4).

При анализе функции почек было выявлено, что у пациентов в подгруппе I-1a уровень креатинина (214 (111–252), 103 (96–214), 99 (93–245) ммоль/л) в плазме крови был достоверно выше на всем протяжении исследования по сравнению с подгруппой I-1б (110 (75–161), 72 (57–131), 81 (66,7–154) ммоль/л). Во всех исследовательских точках концентрация общего билирубина при подключении к ЭКМО была статистически значимо выше в подгруппе I-1a (38 (29–49), 43,9 (29–105), 53 (31–98) мкмоль/л) по сравнению с подгруппой I-1б (18 (16,2–21), 17,5 (10,4–21,7), 18,5 (14,7–61,2) мкмоль/л). На протяжении всего наблюдения печеночный цитолиз достоверно значимо преобладал в подгруппе I-1a по сравнению с подгруппой I-1б. Потребность в дозе норадреналина при инициации ЭКМО была одинакова между подгруппами I-1a и I-1б. При динамической оценке в подгруппе I-1a в исследовательской точке 2 и 3 высокие дозы норадреналина достоверно отличались от подгруппы I-1б.

Уровень общего кортизола в подгруппе I-1a в исследовательских точках 1 (день инициации ЭКМО) и 2 (третьи сутки ЭКМО) достоверно был ниже по сравнению с подгруппой I-1б (Таблица 26, Рисунок 7). В то же время в исследовательской точке 3 (последние сутки ЭКМО) общий кортизол в подгруппе I-1a значительно превышал референсные значения и достоверно отличался от подгруппы I-1б.

Таблица 26 – Сравнение подгрупп I-1a и I-1б по лабораторным данным в исследовательской точке 1 (день инициация ЭКМО), исследовательской точке 2 (третьи сутки (С3) ЭКМО), исследовательской точке 3 (последние сутки проведения ЭКМО)

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, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	214 (111–252)	110 (75–161)	0,012
Общий билирубин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	38 (29–49)	18 (16,2–21)	0,001
АЛТ, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	123 (89–178)	40 (23–61)	0,001
АСТ, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	69 (55–89)	48,5 (42–60,5)	0,04
Натрий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	134 (133–135)	147 (142,7–154)	0,001
Хлор, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	108 (97–110)	110 (108–115)	0,012
Общий кортизол, нмоль/л, Me (Q1–Q3)	249 (234–456)	491 (320–1655)	0,04
АКТГ, пг/мл, Me (Q1–Q3)	18 (8–57)	14,4 (4,5–23,3)	0,49
ИКР, Me (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, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	103 (96–214)	72 (57–131)	0,04
Общий билирубин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	43,9 (29–105)	17,5 (10,4–21,7)	0,014
АЛТ, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	131 (100–782)	31 (13–184)	0,001
АСТ, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	88,5 (48,7–140)	35 (23–123)	0,04
Хлор, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	108 (104–111)	116 (114–118)	0,04
Норадреналин, мкг/кг/мин, Me (Q1–Q3)	0,35 (0,11–6,1)	0,04 (0,03–0,1)	0,04
АКТГ, пг/мл, Me (Q1–Q3)	38,5 (9,2–54,7)	9,2 (1,9–13,9)	0,007
Общий кортизол, нмоль/л, Me (Q1–Q3)	381 (221–675)	606 (448–834)	0,06
ИКР, Me (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, Me (Q1–Q3)	12,5 (10,5–15)	9 (8–11)	0,009
Креатинин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	99 (93–245)	81 (66,7–154)	0,039
Общий билирубин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	53 (31–98)	18,5 (14,7–61,2)	0,01
АЛТ, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	115 (90–150)	35 (21–49)	0,01
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	80 (35–120)	121 (50–221)	0,04
Норадреналин, мкг/кг/мин, Me (Q1–Q3)	0,67 (0,25–4)	0,2 (0,05–0,6)	0,04
Общий кортизол, нмоль/л, Me (Q1–Q3)	1986 (1128–2375)	661 (347–1300)	0,028
АКТГ, пг/мл, Me (Q1–Q3)	29 (9–75)	22 (12,9–32)	0,55
ИКР, Me (Q1–Q3)	0,2 (0,2–0,6)	0,8 (0,5–1,4)	0,003
Примечание: Референсные значения – АКТГ 4,7–48,8 пг/мл; общий кортизол 171–536 нмоль/л			

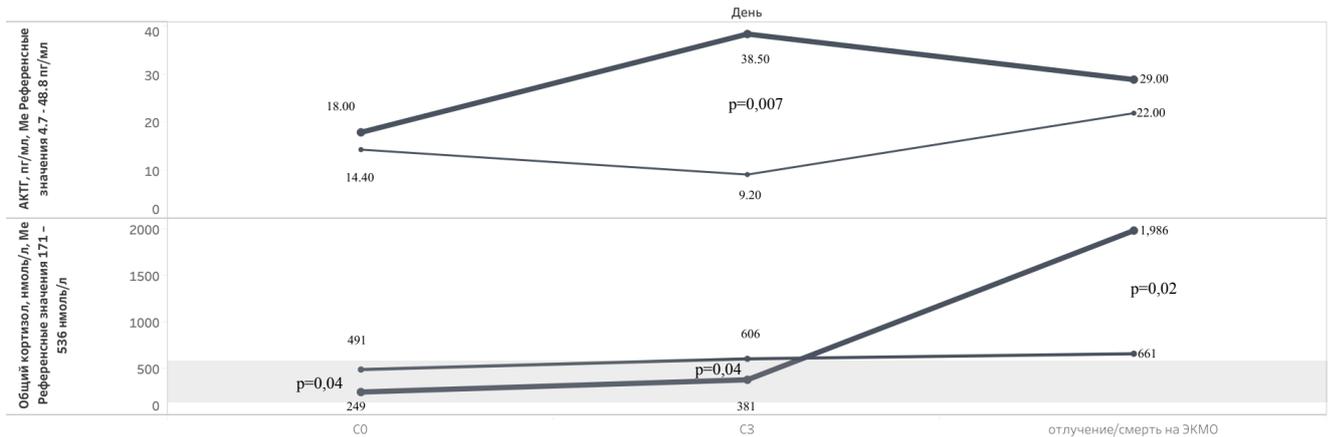


Рисунок 7 – Сравнение подгруппы I-1a (сплошная толстая линия) и группы I-1б (сплошная тонкая линия) по лабораторным данным в исследовательской точке 1 (день инициация ЭКМО), исследовательской точке 2 (третьи сутки (С3) ЭКМО), исследовательской точке 3 (последние сутки проведения ЭКМО)

По результатам сравнительного анализа мы наблюдали, что у пациентов с сосудистой недостаточностью и с явными клинико-лабораторными признаками НДКС (подгруппа I-1a, 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 смертность достигала (90,9%). На основании полученных данных ИКР, как динамический показатель, подтверждает, что пациенты с явными признаками НД (НД+, ГипоNa+) впоследствии развивают кортикорезистентность и рефрактерный септический шок. Таким образом, следует рассмотреть ИКР в рамках НД 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 8).

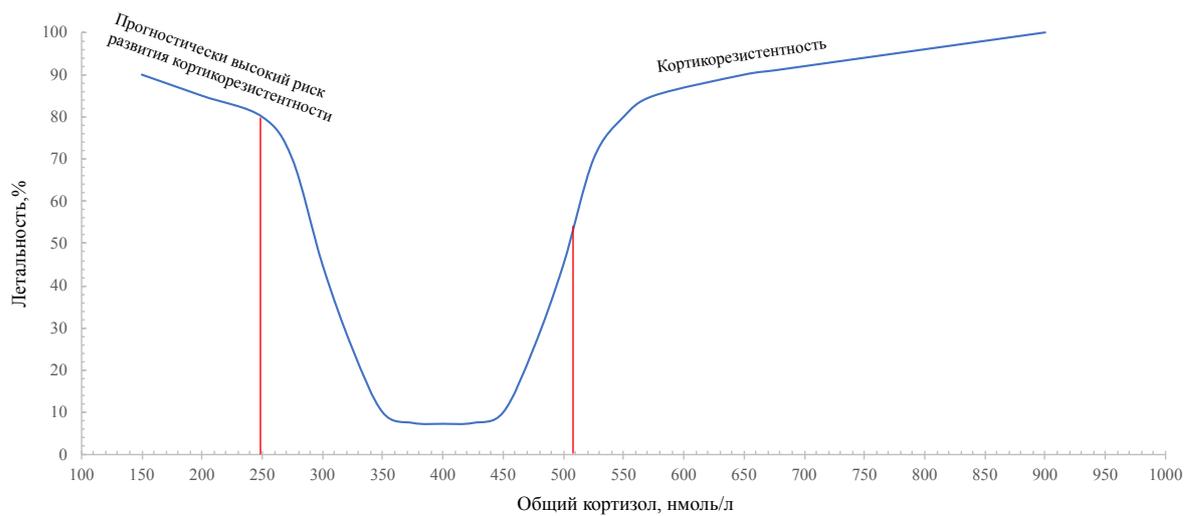


Рисунок 8 – Зависимость летальности от уровня общего кортизола в крови

АКТГ может достоверно отличаться у умерших и выживших пациентов, у пациентов с очевидной НД, у пациентов с редуцированным клиническим профилем, у пациентов без НД, но при этом АКТГ остается в пределах референсных значений. Данный факт не дает возможности интерпретировать уровень АКТГ с целью диагностики НД/прогнозирования исходов у пациентов КС. Содержание кортизола также не является критерием диагностики НД, но необходимо при оценке кортикорезистентности – прогностического критерия.

Таким образом, полученные результаты подтверждают данные других исследователей о неблагоприятном исходе при КС, если уровень кортизола низкий или превышает референсные значения. Высокий уровень кортизола в последние сутки проведения ЭКМО у подгруппы I-1a обусловлен кортикорезистентностью – ключевой фактор проявления НД. При этом у пациентов с редуцированным клиническим профилем, резистентность к кортизолу не развивается или находится на стадии обратимости.

Выполненное исследование продемонстрировало, что НД у пациентов на ЭКМО является, как минимум, одной из причин или одним из патогенетических механизмов развития острых почечной, печеночной дисфункций и сосудистой недостаточности. Развитие ПОД в подгруппе I-1a обусловлено выраженностью и

длительностью НД еще до подключения к ЭКМО и, как следствие, формированием необратимой ПОД. Гипонатриемия на фоне низкого уровня кортизола в подгруппе I-1a сопровождалась высокой потребностью в норадреналине. Данные результаты являются показателем истощения не только мозгового слоя надпочечников, но и его коркового слоя.

Следует отметить, что пациенты в подгруппе I-1б были моложе. Данный фактор может являться ключевым моментом, объясняющим компенсаторные возможности организма к развитию КС в момент инициации ЭКМО. Сохраняющаяся высокая потребность в дозе норадреналина у пациентов подгруппы I-1a, вероятно, обусловлена более поздним началом лечения гидрокортизоном, отсутствие эффективности которого вызвано развитием впоследствии кортикорезистентности. В подгруппе I-1б, у пациентов редуцированным клиническим профилем, на фоне введения гидрокортизона имело место повышение чувствительности катехоламинов, и в результате происходили снижение и полная отмена норадреналина [10].

В Таблице 27 представлена частота и спектр развития осложнений в подгруппах I-1a и I-1б при проведении ЭКМО.

Таблица 27 – Осложнения в подгруппах I-1a (НД+, ГипоNa+) и I-1б (НД+, ГипоNa-) при проведении ЭКМО

<i>Частота осложнений и сроки их развития в подгруппе I-1a (НД+, ГипоNa+), n=11</i>		
Типы осложнений	Частота развития, n (%)	Сроки развития, сутки Me (Q1–Q3)
Сердечная дисфункция*	9 (81,8%)	1,5 (1–2,5)
Желудочно-кишечная дисфункция	11 (100%)	2 (1–4)
Печеночная дисфункция*	5 (45,5%)	2 (1–2,5)
ТЭЛА*	2 (18,2%)	1,5 (1)
ДВС*	2 (18,2%)	1,5
Общая летальность, n (%)**	10 (90,9%)	–
<i>Частота осложнений и сроки их развития в подгруппе I-1б (НД+, ГипоNa-), n=18</i>		
Типы осложнений	Частота развития, n (%)	Сроки развития, сутки Me (Q1–Q3)
Сердечная дисфункция*	10 (55,6%)	2 (1–3)
Желудочно-кишечная дисфункция	17 (94,4%)	1,5 (1–3)
Печеночная дисфункция*	2 (11,1%)	4 (3,5)

Продолжение Таблицы 27

<i>Частота осложнений и сроки их развития в подгруппе I-1б (НД+, ГипоNa-), n=18</i>		
Типы осложнений	Частота развития, n (%)	Сроки развития, сутки Me (Q1–Q3)
ТЭЛА*	1 (5,6%)	2
ДВС*	1 (5,6%)	7
Общая летальность, n (%) **	9 (50%)	–
Примечание: *p>0,05; **p=0,025		

В подгруппе I-1а (НД+, ГипоNa+) частота осложнений и летальность были достоверно выше по сравнению с подгруппой I-1б (НД+, гипоNa-) несмотря на то, что частота развития септического шока не отличалась между подгруппами (Таблица 27).

Таким образом, полученные результаты доказывают корректность тактики, заключающейся в интерпретации комбинации сосудистой недостаточности и гипонатриемии у пациентов в КС, требующих применения ЭКМО, как наличие НД. В таких ситуациях рекомендуется назначение гидрокортизона. Наличие НД возможно при изолированном наличии сосудистой недостаточности без гипонатриемии. Решение о назначении гидрокортизона в таких ситуациях вполне возможно и правомочно, но оно всегда индивидуально и относится к компетенции лечащей команды. Ключевым критерием эффективности проводимой терапии гидрокортизоном в таких клинических ситуациях является гемодинамический ответ в виде стабилизации артериального давления, снижения потребности или полной отмены вазопрессорной поддержки. Наличие НД маловероятно при отсутствии у пациента в КС и проведении ЭКМО сосудистой недостаточности и/или гипонатриемии. В таких ситуациях применение гидрокортизона не требуется.

3.3. Сравнительный анализ пациентов в зависимости от исхода

Из 47 пациентов летальный исход зафиксирован в 29 (61,7%) случаях. Была произведена сравнительная характеристика умерших и выживших пациентов и

проанализированы особенности преморбидной патологии, тяжесть основного заболевания, течение реанимационного этапа лечения и проведения ЭКМО.

Умершие пациенты были достоверно старше по возрасту (50 (35–60) лет против 40,5 (32–46) лет) и чаще были переведены из клиники первичной госпитализации (Таблица 28).

Таблица 28 – Демографические показатели и тяжесть состояния между выжившими (n=18) и умершими (n=29) пациентам непосредственно перед ЭКМО

Параметры	Выжившие, n=18	Умершие, n=29	Р
Возраст, лет, Ме (Q1-Q3)	40,5 (32–46)	50 (35–60)	0,039
Перевод из клиники первичной госпитализации, n (%)	14 (77,8%)	25 (86,2%)	0,45
Пол, мужчины/женщины, n	11/7	17/12	0,86
ИМТ, кг/м ² , Ме (Q1-Q3)	27,6 (24,1–28)	26,4 (25,7–30,7)	0,6
SOFA 2, Ме (Q1-Q3)	9 (5,7–12)	12 (8,5–13)	0,2
APACHE II, Ме (Q1-Q3)	20,5 (18,7–24)	24 (20–31)	0,05
От момента подключения к ИВЛ до подключения ЭКМО, сут., Ме (Q1-Q3)	3 (1–6)	3 (1–4)	0,5
Количество суток наблюдения на ЭКМО, сут., Ме (Q1-Q3)	7,5 (5,75–10)	8 (5–15,5)	0,5
Пребывание в ОРИТ, сут., Ме (Q1-Q3)	17 (14,2–25,2)	15 (5,5–19,5)	0,03
Длительность ЭКМО, сут., Ме (Q1-Q3)	7,5 (5,7–10)	8 (5–15,5)	0,6

В нашем исследовании проведенный ROC-анализ (Рисунок 9) продемонстрировал, что применение ЭКМО у людей в возрасте старше 45 лет с чувствительностью 72% и специфичностью 50% прогнозировало развитие летального исхода. Этот вопрос, безусловно, по большей части лежит в этической плоскости. Однако полученные нами данные однозначно 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.

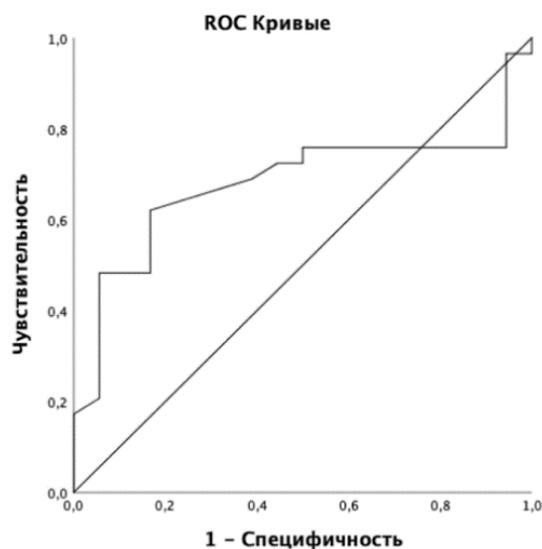


Рисунок 9 – ROC-кривая прогнозирования неблагоприятного исхода с учетом возраста (старше 45 лет) при применении ЭКМО. AUC=0,68; p=0,04

Возраст пациента всегда должен быть интерпретирован вместе с оценкой тяжести состояния, при этом учитывается как тяжесть коморбидного состояния, так и тяжесть основной патологии. Таким образом, возраст старше 45 лет в сочетании с крайней степенью тяжести пациента перед началом ЭКМО (APACHE II более 24 баллов) вероятно, следует интерпретировать как достоверный прогностический фактор неблагоприятного исхода.

Из 29 умерших пациентов 14 (48,3%) не удалось снять с ЭКМО, и они умерли во время его проведения. После отлучения от аппарата ЭКМО умерли 15 (51,7%) пациентов. Причиной летального исхода чаще всего был сепсис с развитием рефрактерного септического шока, n=23 (79,3%) (Таблица 29).

Таблица 29 – Время наступления летального исхода по отношению к ЭКМО, причины летального исхода

Параметры	Умершие пациенты, n=29
Пациенты, умершие при проведении ЭКМО, n (%)	14 (48,3%)
Умершие после отключения от ЭКМО, n (%)	15 (51,7%)
<i>Причины смерти:</i>	
септический шок, n (%)	23 (79,3%)
тромбоэмболия легочной артерии, n (%)	2 (6,9%)
геморрагические осложнения, n (%)	2 (7%)
кардиогенный шок, n (%)	1 (3,4%)
смерть мозга, n (%)	1 (3,4%)

С целью изучения особенностей течения НД при проведении ЭКМО была проанализирована динамика уровней АКТГ и кортизола у всех 47 вошедших в исследование пациентов. Далее был проведен сравнительный анализ динамики уровней АКТГ и кортизола у выживших и умерших пациентов. Учитывая то, что часть пациентов получала гидрокортизон, было проанализировано влияние гидрокортизона на уровни АКТГ и кортизола в плазме крови. Проведенный однофакторный дисперсионный анализ продемонстрировал отсутствие влияния экзогенного гидрокортизона на уровень АКТГ и эндогенного кортизола в плазме крови. Введение экзогенного гидрокортизона не влияло на уровень эндогенного кортизола и АКТГ у пациентов в критическом состоянии ($p>0,1$).

Была проанализирована динамика уровня кортизола в плазме крови у пациентов в зависимости от исхода (выжившие/ умершие пациенты) (Рисунок 10).

Уровень плазменного кортизола по сравнению с выжившими пациентами был достоверно выше у умерших пациентов на С3 (433–636; $p=0,04$), С7 (Ме 439–1063; $p=0,03$) и в последние сутки проведения ЭКМО (475–1474; $p=0,001$) соответственно (Рисунок 10). В остальные сутки проведения ЭКМО уровень кортизола не отличался у выживших и умерших пациентов. Представленные данные отчетливо свидетельствуют о формировании у умерших пациентов резистентности к кортизолу. По мере ухудшения состояния пациентов, у которых в итоге произошел летальный исход, выраженность резистентности к кортизолу существенно нарастала и к моменту развития летального исхода достигала своего максимума. Полученные данные отчетливо свидетельствуют о высокой роли резистентности к кортизолу в танатогенезе у пациентов при проведении ЭКМО.

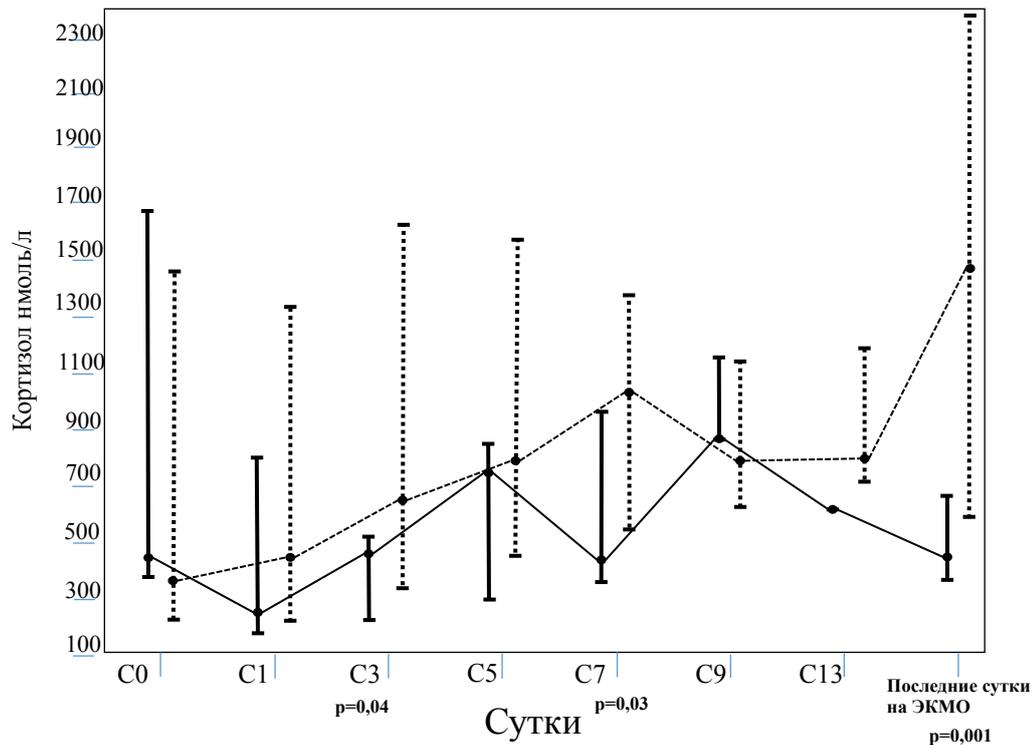


Рисунок 10 – Уровень общего кортизола в плазме крови у выживших (сплошная линия) и умерших (прерывистая линия) пациентов при проведении ЭКМО

Такие результаты дают основание предположить, что этот критерий станет одним из основных диагностических маркеров эндокринопатий КС, которые будут широко использоваться в последующих исследованиях, а также в рутинной клинической практике.

АКТГ был достоверно выше у умерших пациентов в день подключения ЭКМО C0 (Me 12–22; $p=0,018$) и на третьи сутки C3 (Me 10,3–19,6; $p=0,04$). Однако, несмотря на выявленные достоверные отличия, уровень АКТГ был в пределах референсных значений в обеих группах. В остальные сутки проведения ЭКМО уровень АКТГ не отличался у выживших и умерших пациентов.

Был выполнен корреляционный анализ в последние сутки проведения ЭКМО, который продемонстрировал статистически достоверную взаимосвязь у умерших пациентов между уровнем общего кортизола в плазме крови и значением SOFA ($r=0,29$, $p=0,04$), уровнем С-реактивного белка ($r=0,37$, $p=0,016$) и лактата ($r=0,6$, $p=0,001$). Уровень общего кортизола у умерших пациентов был прямо пропорционален уровню балльной оценки шкалы SOFA, С-реактивного

белка, лактата. У выживших пациентов достоверной взаимосвязи выявлено не было. Таким образом, повышенный и повышающийся в динамике при проведении ЭКМО уровень общего кортизола является интегративным показателем тяжести состояния, и его можно рассматривать в качестве статистически достоверного предиктора неблагоприятного исхода.

Проведен ROC-анализ прогнозирования неблагоприятного исхода при уровне общего кортизола в плазме крови выше 509 нмоль/л (Рисунок 11) с чувствительностью 80% и специфичностью 50%.

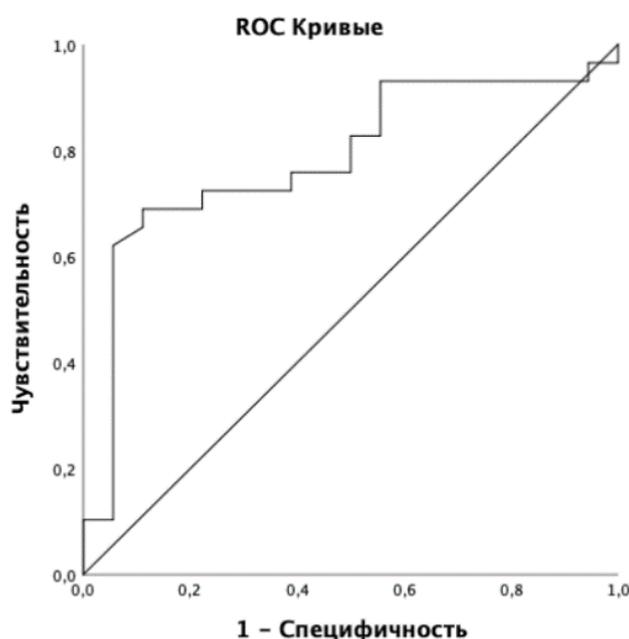


Рисунок 11 – ROC-кривая прогнозирования неблагоприятно исхода в зависимости от уровня общего кортизола в последние сутки проведения ЭКМО.

$AUC=0,78$; $p=0,001$

Представленные данные отчетливо свидетельствуют о формировании у умерших пациентов резистентности к кортизолу. По мере ухудшения состояния пациентов, у которых в итоге произошел летальный исход, выраженность резистентности к кортизолу существенно нарастала, достигая максимума к моменту развития летального исхода. Полученные данные отчетливо свидетельствует о высокой роли резистентности к кортизолу в танатогенезе у пациентов при проведении ЭКМО.

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. [65] 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 клинико-лабораторных признаков НДКС; отрицается оценка эффективности лечения гидрокортизоном (положительный гемодинамический ответ на введение гидрокортизона) без диагностического теста с синтетическим адренкортикотропным гормоном.

Наша гипотеза состояла в том, что разработанный индекс кортикорезистентности позволит выделить категорию пациентов с высоким риском развития кортикорезистентности в будущем; позволит рекомендовать выделенную категорию пациентов рассмотреть в рамках НДКС с сосудистой недостаточностью до применения ЭКМО. Учитывая существующее разночтение во мнениях об уровне общего кортизола в диагностике НД при КС, а также учитывая, что полученный нами результат по прогнозированию неблагоприятно исхода в зависимости от уровня общего кортизола в последние сутки проведения ЭКМО (выше 509 нмоль/л) соответствует верхней границе референсного значения уровня кортизола было принято решение для расчета индекса кортикорезистентности основываться на общепринятом верхнем референсным значением – 536 нмоль/л.

Индекс кортикорезистентности (ИКР) рассчитывали, основываясь на верхней границе (536 нмоль/л) референсных значений общего кортизола (171–536 нмоль/л) в плазме крови:

$$\text{ИКР} = 536 \text{ (нмоль/л)} / \text{значение общего кортизола у пациента (нмоль/л)}.$$

Ниже будут рассмотрены результаты ИКР как у пациентов, выживших/невыживших, так и у пациентов, получавших гидрокортизон в связи с сосудистой недостаточностью.

Далее будут рассмотрены эти же пациенты на ЭКМО (n=47), но с позиции:

- 1) наличия/отсутствия надпочечниковой дисфункции;
- 2) наличия/отсутствия тиреоидной дисфункции;
- 3) наличия/сочетания надпочечниковой и тиреоидной дисфункций и без надпочечниковой и тиреоидной дисфункций.

3.4. Клиническое наблюдение 1

Больная К., 32 года, поступила в клинику первичной госпитализации на 10 сутки заболевания с диагнозом: «Внебольничная двусторонняя пневмония» в связи с нарастающей одышкой и устойчивой лихорадкой до 39°C. При поступлении уровень сознания соответствовал оглушению, шкала комы Глазго – 13 баллов. При осмотре дыхание самостоятельное, частота дыхательных движений (ЧДД) 40–45 раз в минуту, SpO₂ при пульсоксиметрии 65–70% на фоне инсуффляции увлажненного кислорода со скоростью 10 л/мин. По лабораторным данным: рН 7,43; PaCO₂ 30,7 мм рт. ст.; PaO₂ 44,9 мм рт. ст.; дефицит оснований - 3,2 ммоль/л; HCO₃ 22,0 ммоль/л; гемоглобин 118 г/л; калий 3,3 ммоль/л; натрий 142 ммоль/л; лактат 2,2 ммоль/л. Пациентка была интубирована и переведена на ИВЛ. Гемодинамика после перевода на ИВЛ была нестабильной, поддерживалась норадреналином в дозе 0,05–0,1 мкг/кг/мин. Артериальное давление 120/70–130/75 мм рт. ст. ПЦР содержимого ротоглотки выявила вирус гриппа H1N1, начата терапия осельтамивиром в дозе 150 мг/сут. На 6 сутки (16-е сутки с начала болезни), учитывая прогрессирование дыхательной дисфункции, нарастание гипоксемии при увеличении (FiO₂) во вдыхаемой газовой смеси до 100% и ПДКВ до 12 см H₂O, было принято решение об инициации ВВ-ЭКМО с последующим переводом в этот же день в центр ЭКМО (ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России).

На момент поступления в центр ЭКМО состояние пациентки было крайне тяжелое, сознание медикаментозно угнетено пропофолом, введение которого постепенно прекратили. По шкале APACHE II состояние соответствовало

18 баллам, по шкале SOFA – 9 баллам. Проводилась ИВЛ через интубационную трубку в режиме ViLevel с параметрами: ЧДД 12 раз в минуту, инспираторное давление 26 см H₂O, ПДКВ 12 H₂O (дыхательный объем на этом фоне 380–440 мл.), FiO₂ 50%. Параметры ВВ-ЭКМО: минутный объем искусственного кровообращения 3,7 л/мин, обороты 2460 мл/мин, FiO₂ 3–4 л/минуту. SpO₂ при этом 96–98%. Гемодинамика была нестабильной, поддерживалась норадреналином 0,25 мкг/кг/мин, АД 100–110/40–50 мм рт. ст., ЧСС 90–110 уд. в мин. Установлен назогастральный зонд, получено застойное желудочное содержимое. При аускультации перистальтика вялая. Диурез адекватен объему инфузионной терапии. По лабораторным данным: лейкоциты $11,1 \times 10^9$ /л, нейтрофилы $8,9 \times 10^9$ /л, тромбоциты 143×10^9 /л, гемоглобин 98 г/л, гематокрит 28,3%, С-реактивный белок 149,9 мг/л, креатинин 63,5 мкмоль/л, калий 3,9 ммоль/л, натрий 148 ммоль/л, глюкоза 9,9 ммоль/л, прокальцитонин <0,5 нг/мл. Уровень кортизола и АКТГ в плазме крови до начала введения гидрокортизона составил (С0) 406 ммоль/л и 13 нг/дл, соответственно. По результатам КТ органов грудной клетки выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония с субтотальным поражением левого легкого (Рисунок 12).

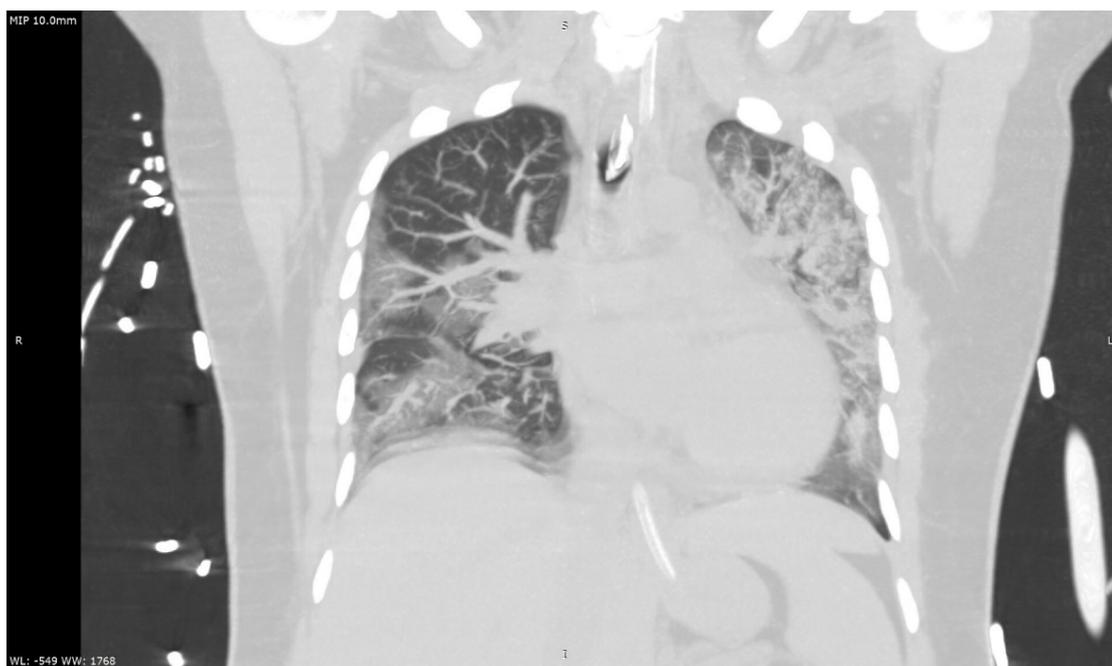


Рисунок 12 – КТ грудной клетки в день поступления в центр ЭКМО

Таким образом, тяжесть состояния пациентки в момент поступления была обусловлена дыхательной дисфункцией вследствие вирусной (вирус гриппа H1N1) двусторонней полисегментарной пневмонии и РДС, а также сосудистой недостаточностью. Пациентке продолжили проведение всего комплекса необходимой интенсивной терапии – инфузионной, антикоагулянтной, антисекреторной терапии и комбинированного энтерально-парентерального питания. Антибактериальную терапию не назначали в связи с выделением ПЦР вируса гриппа и нормальным уровнем прокальцитонина. Была продолжена терапия осельтамивиром в дозе 150 мг/сут. В связи с сосудистой недостаточностью, проявляющейся потребностью в норадреналине $\geq 0,2$ мкг/кг/мин (C0), несмотря на нормальный уровень натрия, к терапии был добавлен гидрокортизон в начальной дозе 300 мг (100 мг в/в болюсно, далее по 50 мг каждые 6 часов).

На первые сутки (C1) и весь период проведения ЭКМО уровень сознания вне седации был ясным, пациентка была правильно ориентирована в месте, времени и личной ситуации. Параметры ВВ-ЭКМО не изменяли, при проведении ИВЛ постепенно уменьшили количество навязанных респиратором вдохов до 8 в минуту. На фоне введения гидрокортизона в дозе 200 мг/сутки доза норадреналина была снижена до 0,13–0,15 мкг/мин/мин. Пациентка начала усваивать энтеральное питание, диурез был адекватным объему инфузионной терапии. Уровень С-реактивного белка увеличился до 149 мг/л, лейкоцитов – до $12,9 \times 10^9$ /л, прокальцитонин оставался менее 0,5 нг/мл. Параметры биохимического анализа крови были в пределах нормы. Уровень кортизола и АКТГ в плазме составил 176 ммоль/л и 12 нг/дл, соответственно.

На вторые сутки (C2) проведения ЭКМО пациентка была переведена в спонтанный режим ИВЛ – PSV. Потребность в норадреналине снизилась до 0,1–0,12 мкг/кг/мин на фоне терапии гидрокортизоном в прежней дозе (200 мг/сут.). В остальном состояние было прежним. Уровень С-реактивного белка на вторые сутки составил 79 мг/л; лейкоциты – $12,9 \times 10^9$ /л.

На третьи сутки (C3) клиническое состояние пациентки оставалось относительно стабильным. На фоне прежней дозы гидрокортизона потребность

в норадреналине снизилась до 0,05–0,09 мкг/кг/мин. Рентгенологически была отмечена положительная динамика в виде уменьшения инфильтративных изменений в легких. В динамике уровень С-реактивного белка возрос до 245 мг/л; лейкоцитов – до 15×10^9 /л. По данным микробиологического исследования мокроты были выделены *Acinetobacter baumannii* и *Candida albicans*. Была начата антибактериальная терапия (Меронем, тигацил амикацин под контролем микробиологического статуса и наблюдения клинического фармаколога). Уровень кортизола и АКТГ в плазме составил 129 ммоль/л и 13,9 нг/дл.

На пятые сутки (С5) балльная шкала SOFA снизилась до 7 баллов. Начато постепенное снижение параметров ЭКМО, и в течение нескольких часов удалось уменьшить объем искусственного кровообращения до 2,5 л/мин и прекратить введение кислорода. Было продолжено отлучение пациентки от ИВЛ – давление поддержки было снижено до 10–12 см H₂O, ПДКВ – до 10 см H₂O. Потребность в норадреналине к 5 суткам наблюдения снизилась до 0,05 мкг/кг/мин. Пациентка усваивала питание, диурез был адекватным объему инфузионной терапии. Маркеры воспаления снизились: уровень С-реактивного белка составил 143 мг/л; лейкоцитов – $12,3 \times 10^9$ /л. Показатели биохимического анализа крови оставались в пределах нормы. Уровень кортизола и АКТГ были 223 ммоль/л и 14,3 нг/мл соответственно.

На 6 сутки состояние пациентки улучшилось, балльная шкала SOFA составила 6 баллов. ВВ-ЭКМО было прекращено, пациентка успешно деканюлирована. ИВЛ продолжена в режиме PSV. Гемодинамика стабилизировалась, инфузия норадреналина прекращена. Содержание С-реактивного белка снизилось до 114 мг/л; лейкоцитов – до $10,9 \times 10^9$ /л. Параметры биохимического анализа крови были в пределах нормы. Уровень кортизола и АКТГ составил 252 ммоль/л и 16,8 нг/дл соответственно. Динамика этих параметров отражена на Рисунке 13.

На третьи сутки после отлучения от ВВ-ЭКМО (9-е сутки от момента поступления в центр ЭКМО) состояние продолжало улучшаться. Пациентку стали переводить на самостоятельное дыхание через трахеостомическую канюлю

с инфузией кислорода 5–8 л/мин. Было начато снижение дозы гидрокортизона по 25–50 мг в сутки под контролем уровня артериального давления.



Рисунок 13 – Динамика уровня АКТГ и общего кортизола в плазме крови при проведении ВВ-ЭКМО. Референсные значения АКТГ 4,7–48,8 пг/мл

На 7-е сутки после отлучения от ВВ-ЭКМО (13-е сутки от момента поступления в центр ЭКМО) гидрокортизон был отменен. Пациентка была переведена в пульмонологическое отделение с последующей выпиской из ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. На момент выписки пациентка была в удовлетворительном состоянии, находилась в ясном сознании, на самостоятельном дыхании.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует пациентку, находившуюся в КС и потребовавшую проведения ЭКМО.

После коррекции гипоксии при помощи ЭКМО обращала на себя внимание артериальная гипотензия без лабораторных признаков бактериального воспаления. Учитывая нормальные показатели сократительной способности миокарда, причиной артериальной гипотензии явилась сосудистая недостаточность. Несмотря на отсутствие гипонатриемии, наиболее вероятной причиной сосудистой недостаточности была заподозрена НД. Повышенный уровень кортизола был интерпретирован как развившийся феномен резистентности к кортизолу. В этой связи была начата терапия гидрокортизоном. Это позволило стабилизировать гемодинамику в течение нескольких суток. Уже на фоне стабилизирующейся

гемодинамики появились лабораторные признаки бактериального воспаления, и была начата антибактериальная терапия. Состояние продолжало стабилизироваться. Это позволило прекратить вазопрессорную поддержку и ЭКМО, а затем и постепенно отменить гидрокортизон.

Артериальная гипотензия у пациентов, находящихся в КС и требующих проведения ЭКМО, наиболее вероятно развивается вследствие сосудистой недостаточности. Сепсис является наиболее частой причиной развития сосудистой недостаточности. Однако причиной сосудистой недостаточности, реализовавшейся до развития септических осложнений, как это было в продемонстрированном наблюдении, вероятно, является НД. Назначение гидрокортизона позволяет корригировать сосудистую недостаточность и стабилизировать гемодинамику, что и произошло в представленном наблюдении. Трудность диагностики надпочечниковой недостаточности заключается в том, что гипонатриемия может еще не успеть сформироваться, а повышение уровней С-реактивного белка и лейкоцитов может быть обусловлено другими причинами, например, вирусным повреждением и непосредственно использованием высокоагрессивных методов интенсивной терапии, таких, как ЭКМО. Повышение уровня кортизола в плазме может быть вследствие развития феномена резистентности к кортизолу.

Таким образом, представленное наблюдение доказывает то, что развитие у пациента, находящегося в КС и требующего проведения ЭКМО, артериальной гипотензии вследствие сосудистой недостаточности, не обусловленной развитием сепсиса, является показателем для начала терапии гидрокортизоном.

ГЛАВА 4. ТИРЕОИДНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ МЕМБРАННОЙ ОКСИГЕНАЦИИ

4.1. Характеристика пациентов в зависимости от наличия/отсутствия тиреоидной дисфункции

При оценке клинично-лабораторных данных ТД диагностировали на С2 и С3 проведения ЭКМО, что позволяло начать терапию Л-Т4. Прежде чем назначали Л-Т4, компенсировали НД, при ее наличии и на вторые сутки после начала лечения гидрокортизоном начинали терапию Л-Т4 (Таблица 30). Достоверных различий по возрасту выявлено не было.

Таблица 30 – Сравнение группы II-1 (ТД+) и II-2 (ТД-) по демографическим показателям, спектру сопутствующей патологии, основному заболеванию непосредственно перед подключением ЭКМО

Параметры	Группа II-1 (ТД+), n=20	Группа II-2 (ТД-), n=27	P
Возраст, лет, Ме (Q1–Q3)	45 (32–50)	49 (37–57,5)	0,1
Пол, м/ж, n	12/8	17/11	0,83
SOFA, Ме (Q1–Q3)	12 (10–12)	12 (8–13)	0,9
APACHE, Ме (Q1–Q3)	23 (20–31)	22 (18–25)	0,2
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме (Q1–Q3)	26,6 (23,4–28)	26,6 (24,9–30,1)	0,2
Сопутствующая патология:			
- гипертоническая болезнь, n (%)	4 (20%)	5 (18,5%)	0,89
- сахарный диабет 2 типа, n (%)	2 (10%)	1 (3,7%)	0,38
- болезнь Паркинсона, n (%)	1 (5%)	–	
- бронхиальная астма, n (%)	1 (5%)	–	
- геморрагический шок, n (%)	–	1 (3,7%)	
- лейкоз, n (%)	1 (5%)	–	
- антифосфолипидный синдром, n (%)	1 (5%)	–	
- криптогенная эпилепсия, n (%)	–	1 (3,7%)	
- субарахноидальное кровоотечение, n (%)	1 (5%)	–	
Причина острой дыхательной недостаточности, не корригируемая ИВЛ:			
- бактериальная пневмония, n (%)	4 (20%)	6 (22,2%)	0,85
- вирусная пневмония, n (%)	16 (80%)	12 (44,4%)	0,028
Причина острой сердечно-сосудистой недостаточности:			
- миокардит, n (%)	3	0	–
- острый инфаркт миокарда, n (%)	0	2 (7,4%)	–
- остановка сердечной деятельности, n (%)	0	2 (7,4%)	–

Продолжение Таблицы 30

Параметры	Группа II-1 (ТД+), n=20	Группа II-2 (ТД-), n=27	P
Перевод из клиники первичной госпитализации, n (%)	20 (100%)	19 (70,4%)	–
Длительность от начала заболевания до: - поступления в ОРИТ, сут., Ме (Q1–Q3) - начала ЭКМО, сут., Ме (Q1–Q3),	3 (2–5) 7 (4–14)	1 (2) 1 (2)	0,03 0,01
Длительность ИВЛ до подключения к ЭКМО, сут., Ме (Q1–Q3)	6 (3–9)	2 (1–4)	0,02
Длительность наблюдения, сут., Ме (Q1–Q3)	9 (5–14)	6 (4–8)	0,08

Группы сравнивались по всем критериям, во всех исследовательских точках (исследовательская точка 1 – день инициации ЭКМО; исследовательская точка 2 – третьи сутки (С3) наблюдения; исследовательская точка 3 – последние сутки проведения ЭКМО).

На момент инициации ЭКМО пациенты с ТД (группа II-1) не различались по шкале SOFA и APACHE II по сравнению с пациентами без ТД (группа II-2). Количество дней от момента заболевания до поступления в ОРИТ, инициации ЭКМО было статистически значимо выше в группе II-1 (ТД+) по сравнению с группой II-2 (ТД-). Период проведения ИВЛ до момента инициации ЭКМО был длительнее у пациентов группы II-1 (ТД+) по сравнению с группой II-2 (ТД-). Это обусловлено преобладанием в группе II-1 (ТД+) патологий, исходно не связанных с дыхательной дисфункцией (геморрагический шок, декомпенсация сахарного диабета, лейкоз, антифосфолипидный синдром, субарахноидальное кровоизлияние) (Таблица 30). Пациентов с вирусной пневмонией достоверно значимо больше было в группе II-1 (ТД+) по сравнению с группой II-2 (ТД-).

4.2. Коррекция тиреоидной дисфункции при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации

ЭКМО не является самостоятельным лечебным мероприятием, а всего лишь органозаместительным методом, дающим время для поддержания адекватного кровообращения и/или оксигенации органов и тканей, и проведения

патогенетически обоснованной терапии, направленной на восстановление поврежденных органов или систем [53]. При этом ЭКМО оказывает самостоятельное дополнительное негативное влияние на функционирование органов и систем, которое проявляется эндотелиальной дисфункцией и каскадом воспалительных реакций при развитии коагулопатии, гиперцитокинемии, активации системы комплемента в результате контакта крови с искусственным контуром кровообращения. Наблюдается феномен давления сдвига, гемолиза, а также многих других патофизиологических механизмов, триггером которых является ЭКМО [207]. Поэтому следует обратить внимание, что длительность основного заболевания, тяжесть состояния пациентов, требующих проведения, помимо фармакотерапии и ИВЛ высокоагрессивного метода интенсивной терапии – ЭКМО, и наблюдаемые при этом изменения в системе «гипофиз – щитовидная железа» (снижение уровня Т4 и/или Т3, низконормальный или сниженный уровень ТТГ) могут быть рассмотрены как изменения нейроэндокринной системы организма, требующие гормональной коррекции. Возможно, своевременная и адекватная коррекция ТД может позволить заменить утраченную функцию регуляции ГГТ-оси и пережить КС. ТД была диагностирована в течение первых трех суток у 20 (42,5%) из 47 пациентов, которым потребовалось применение ЭКМО. При выявлении ТД на С2 и С3 проведения ЭКМО начинали терапию (Л-Т4). При выявлении НД назначали гидрокортизон и на вторые сутки после начала лечения гидрокортизоном начинали терапию Л-Т4. Частота применения допамина была выше в группе II-1 (ТД+) - 6/20 (30%) и II-2 (ТД-) 3/27 (11,1%), $p=0,004$.

Группы сравнивались по всем критериям, во всех исследовательских точках (исследовательская точка 1 – день инициации ЭКМО; исследовательская точка 2 – третьи сутки (С3) наблюдения; исследовательская точка 3 – последние сутки проведения ЭКМО). Результаты межгруппового сравнения, которые при межгрупповом сравнительном анализе продемонстрировали статистически достоверные отличия ($p<0,05$), представлены в Таблице 31.

Таблица 31 – Сравнение групп II-1 и II-2 по лабораторным данным в исследовательской точке 1 (день инициация ЭКМО), исследовательской точке 2 (третьи сутки (С3) ЭКМО), исследовательской точке 3 (последние сутки проведения ЭКМО)

Параметры	Группа II-1 (ТД+), n=20	Группа II-2 (ТД-), n=27	Р
<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, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	203 (111–252)	97 (87–103)	0,01
Общий билирубин, ммоль/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
ТТГ, мЕД/л, Ме (Q1–Q3)	0,38 (0,21–1,5)	1,23 (0,27–2,5)	0,02
Т4, пмоль/л, Ме (Q1–Q3)	8,7 (7–13,1)	14,4 (11–15,7)	0,03
Т3, пмоль/л, Ме (Q1–Q3)	2,3 (1,6–2,9)	2,3 (2–2,75)	0,6
<i>Исследовательская точка 2, третьи сутки (С3) ЭКМО</i>			
Общий кортизол, нмоль/л, Ме (Q1–Q3)	706 (489–1627)	416 (137,9–722)	0,019
ТТГ, мЕД/л, Ме (Q1–Q3)	0,39 (0,13–0,65)	1,57 (0,2–2,94)	0,01
св. Т4, пмоль/л, Ме (Q1–Q3)	11,7 (10,3–12,1)	13 (11–20,7)	0,014
св. Т3, пмоль/л, Ме (Q1–Q3)	2,1 (1,7–2,5)	2,9 (1,7–3,8)	0,04
<i>Исследовательская точка 3, последние сутки проведения ЭКМО</i>			
Общий билирубин, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	28 (18–72)	11,9 (5,9–19,8)	0,001
Общий кортизол, нмоль/л, Ме (Q1–Q3)	1300 (432–2305)	652 (431–1128)	0,03
ТТГ, мЕД/л, Ме (Q1–Q3)	0,37 (0,11–0,64)	1,14 (0,16–3,1)	0,03
Т4, пмоль/л, Ме (Q1–Q3)	12,6 (11,2–13,7)	14,5 (10,7–18,4)	0,09
Т3, пмоль/л, Ме (Q1–Q3)	1,6 (1,4–2,3)	2,9 (1,9–3,7)	0,02
Примечание: Референсные значения – ТТГ 0,4–4,0 мЕД/л; св. Т4 12–22 пмоль/л; св. Т3 3,1–6,8 пмоль/л			

Значения проанализированных лабораторных критериев, для которых межгрупповые отличия не достигли уровня статистической достоверности ($p > 0,05$), приведены в Приложении Б (Таблица Б.1).

В группе II-1 в исследовательской точке 1 (день инициации ЭКМО) и 3 (последние сутки проведения ЭКМО) был достоверно выше билирубин, а также креатинин в исследовательской точке 1 (день инициации ЭКМО). Также в исследовательской точке 1 (день инициации ЭКМО) потребность в норадреналине в группе II-1 (ТД+) была достоверно значительно выше. Это свидетельствует о статистически более частом развитии не только органной (печеночной и почечной) дисфункции, но сосудистой недостаточности у пациентов с ТД, находящихся в КС

и требовавших применения ЭКМО. В группе II-1 был достоверно выше уровень С-реактивного белка, лейкоцитов. Эти данные следует интерпретировать как наличие более тяжелых септических осложнений у пациентов с ТД и связать выявленную сосудистую недостаточность с сепсисом. Безусловно, воспаление и сепсис являются наиболее весомым этиологическим фактором, который непосредственно связан с повреждением диэнцефальных структур и развитием вторичной и/или третичной ТД [109]. 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 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 14).

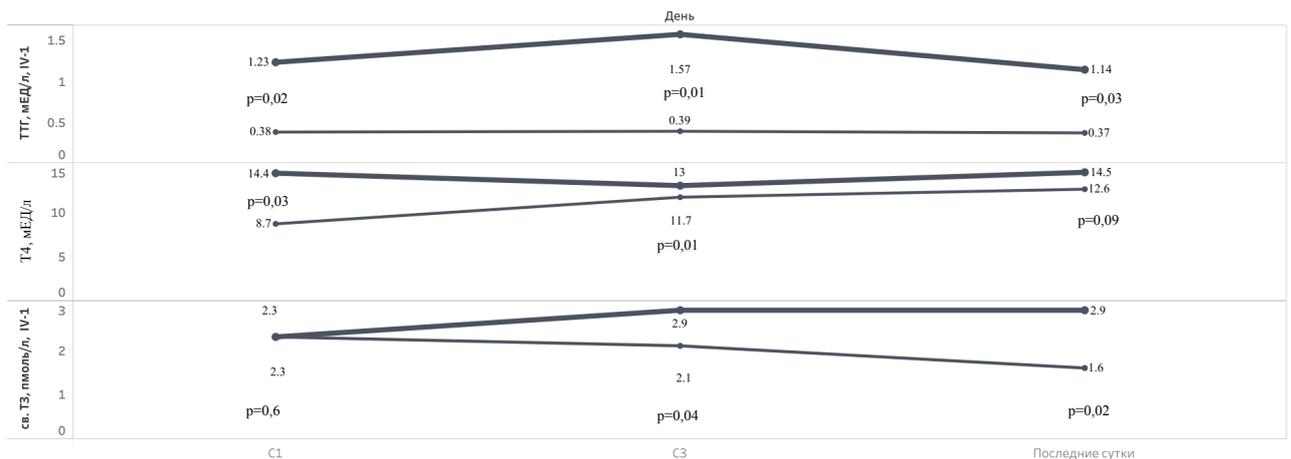


Рисунок 14 – Сравнение групп II-1(ТД+), сплошная тонкая линия и II-2 (ТД-), (сплошная толстая линия) по уровню ТТГ, св,Т4, св.Т3 в исследовательской точке 1 (день инициация ЭКМО), исследовательской точке 2 (третьи сутки (С3) ЭКМО), исследовательской точке 3 (последние сутки проведения ЭКМО)

В Таблице 32 представлен спектр, частота и сроки развития осложнений, развившихся у пациентов в группах II-1 (ТД+) и II-2 (ТД-) при проведении ЭКМО.

В группе II-1 (ТД+) по сравнению с группой II-2 (ТД-) частота почечной дисфункции в ходе проведения ЭКМО были достоверно выше. Полученные данные свидетельствуют о том, что клинические проявления ТД ассоциированы с развитием ПОД [271].

Таблица 32 – Осложнения в группах II-1 (ТД+) и II-2 (ТД-) во время проведения ЭКМО

<i>Частота осложнений и сроки их развития в группе II-1, n=20</i>		
Типы осложнений	Частота развития, n (%)	Сроки развития, сутки Me (Q1–Q3)
Сердечная дисфункция	20 (100%)	4 (3,5)
Желудочно-кишечная дисфункция	20 (100%)	4 (2–5,5)
Почечная дисфункция*	13 (65%)	2 (1–3)
Общая летальность, n (%) **	13 (65%)	–
<i>Частота осложнений и сроки их развития в группе II-2, n=27</i>		
Типы осложнений	Частота развития, n (%)	Сроки развития, сутки Me (Q1–Q3)
Сердечная дисфункция	2 (7,4%)	5
Желудочно-кишечная дисфункция	3 (11,1)	4 (3,5)
Почечная дисфункция*	5 (18,5)	2
Общая летальность, n (%) **	16 (59,2%)	–
Примечание: *p <0,05; **p=0,68		

4.3. Сравнительный анализ пациентов в зависимости от исхода

Была проанализирована динамика уровня ТТГ, св. Т4, св. Т3 в плазме крови у пациентов в зависимости от исхода (выжившие/умершие пациенты). На Рисунках 15–17 показан межгрупповой сравнительный анализ уровня гормонов.

Уровень ТТГ в плазме крови был достоверно ниже референсных значений у умерших по сравнению с выжившими пациентами (Me 0,35 и 1,2 соответственно) в последние сутки проведения ЭКМО. Полученный результат свидетельствует о том, что у пациентов, находящихся в КС и требующих проведения ЭКМО, развивается ТД или наблюдается тенденция к ее развитию, вероятно, вследствие

повреждения регуляции гипоталамо-гипофизарной оси на диэнцефальном уровне. У умерших пациентов имел место более отчетливый тренд угнетения регуляции гипоталамо-гипофизарной оси на диэнцефальном уровне. Причинно-следственные взаимосвязи между вторичной/ третичной ТД и летальностью у пациентов при проведении ЭКМО установить сложно.

На Рисунке 16 представлены результаты св. Т4 в плазме крови, которые достоверно отличались ($p < 0,05$) при сравнении выживших и умерших пациентов.

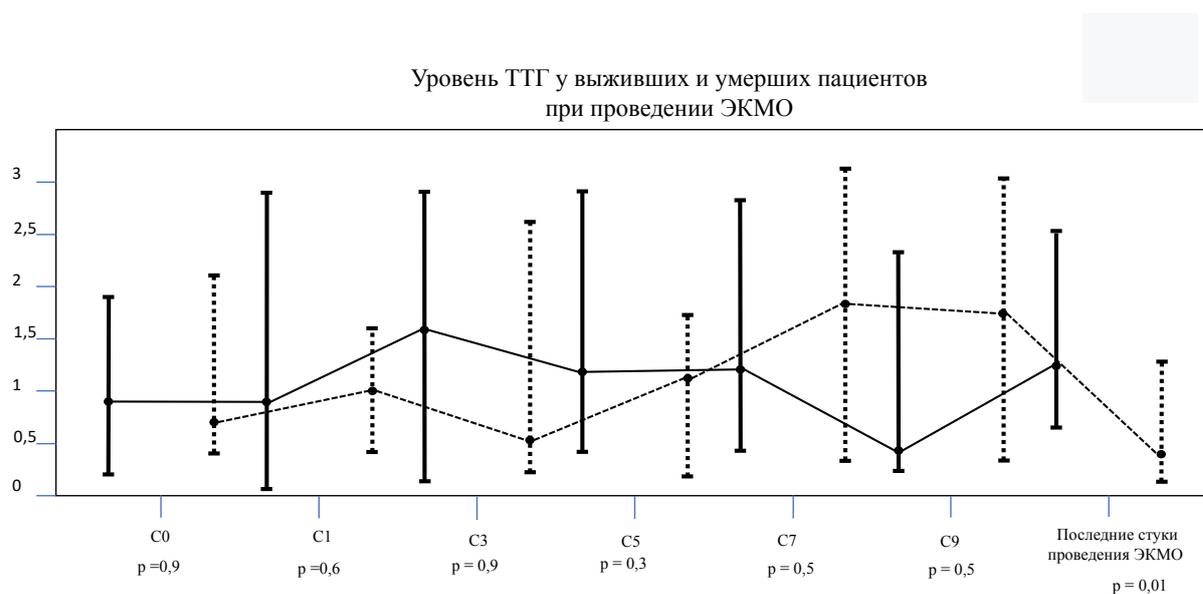


Рисунок 15 – Уровень ТТГ у выживших (сплошная линия) и умерших (прерывистая линия) пациентов при проведении ЭКМО. Референсные значения уровня ТТГ: 0,4–4,0 мЕД/л

Св. Т4 был достоверно значимо ниже у умерших пациентов на C0 (Ме 12,9 и 15,5 пмоль/л; $p=0,03$), на C1 (Ме 11,7 и 11,7 пмоль/л; $p=0,03$) и в последние сутки проведения ЭКМО (Ме 16,6 и 11,8 пмоль/л; $p=0,009$). При этом в C1 и последние сутки проведения ЭКМО у умерших пациентов св. Т4 был ниже референсных значений, что объясняется развитием вторичной или третичной ТД. Полученный результат подтверждает точку зрения о том, что так называемый синдром низкого Т4, развивающийся у пациентов в КС, не носит адаптивного характера, а является проявлением формирования вторичной или третичной ТД, а также нельзя исключать и повреждение самого органа – щитовидной железы [105].

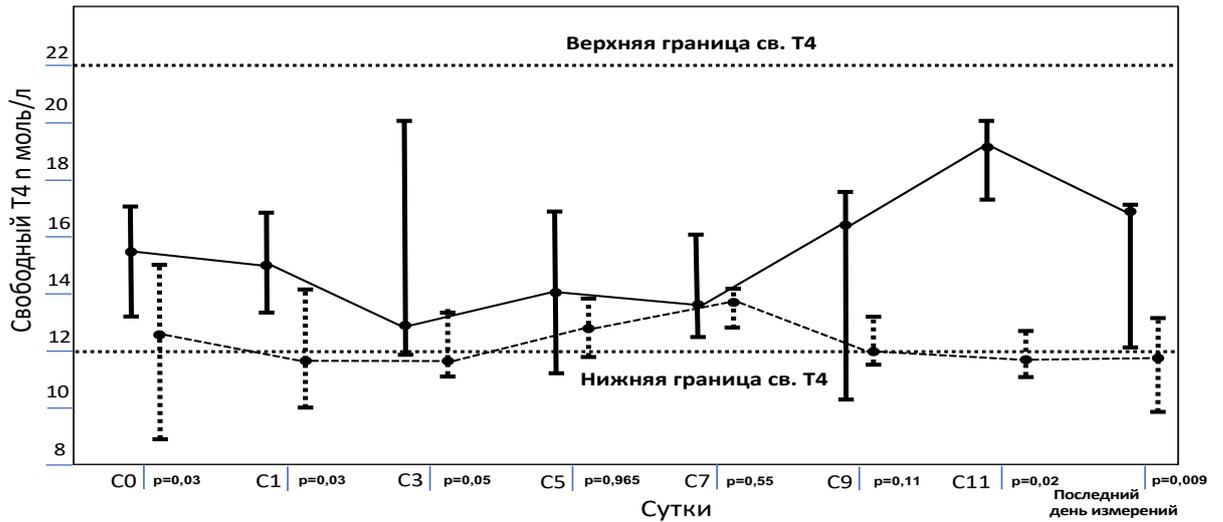


Рисунок 16 – Уровень св. Т4 у выживших (сплошная линия) и умерших (прерывистая линия) пациентов при проведении ЭКМО.
Референсные значения уровня св. Т4: 12–22 пмоль/л

На Рисунке 17 представлены данные уровня св. Т3 в плазме крови у выживших и умерших пациентов при проведении ЭКМО.

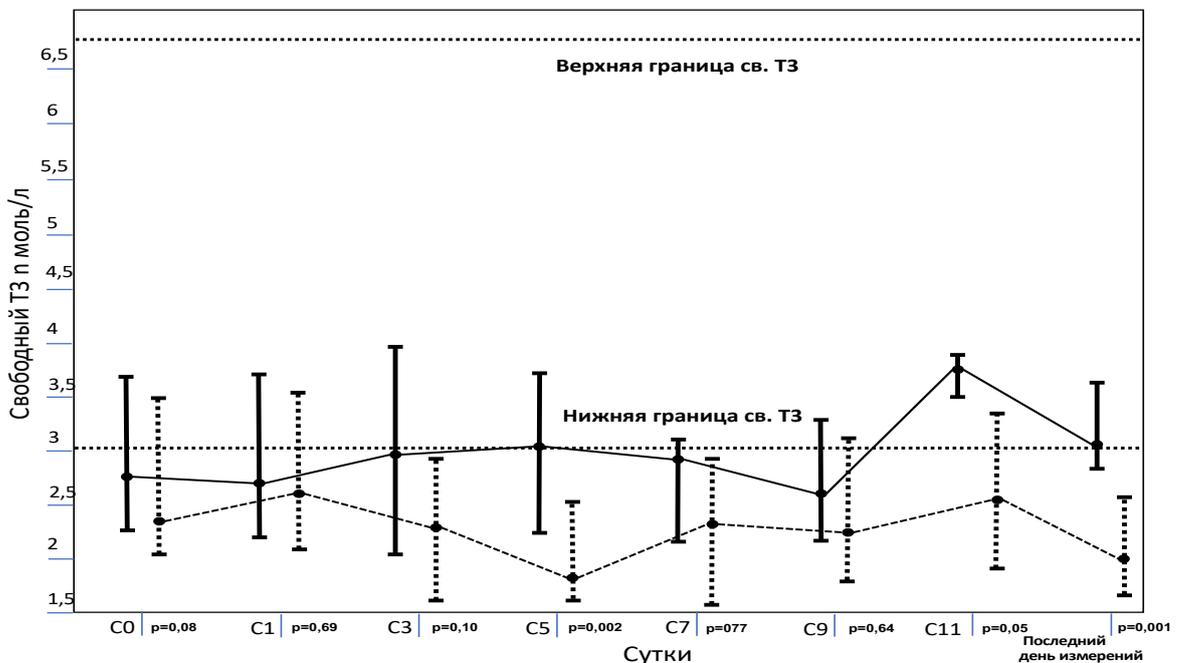


Рисунок 17 – Уровень св. Т3 у выживших (сплошная линия) и умерших (прерывистая линия) пациентов при проведении ЭКМО.
Референсные значения уровня св. Т3: 3,1–6,8 пмоль/л

У умерших пациентов имело место достоверно значимое снижение св. ТЗ на С5 (Ме 1,88 и 3,1 пмоль/л) и в последние сутки проведения ЭКМО (Ме 2 и 3,1 пмоль/л), что не отличалось от результатов ранее проведенных наблюдений [195]. Таким образом, синдром низкого ТЗ у пациентов, требующих проведения ЭКМО, нельзя считать адаптивным, а следует трактовать как проявление вторичной и третичной ТД.

В последние сутки проведения ЭКМО мы наблюдали рост уровня свТЗ у выживших пациентов.

Корреляционный анализ. Наблюдалась обратная взаимосвязь уровня лактата артериальной крови со св. ТЗ ($r_s = -0,519$, $p = 0,001$); ТТГ ($r_s = -0,529$, $p = 0,001$); св. Т4 ($r_s = -0,344$; $p = 0,035$) в день отлучения/смерти на ЭКМО, $n = 47$. Статистически значимая обратная корреляция выявлена в день отлучения/смерти на ЭКМО балльной оценки шкалы SOFA с уровнем ТТГ ($r_s = -0,42$, $p = 0,003$); св. Т4 ($r_s = -0,35$, $p = 0,015$); св. ТЗ ($r_s = -0,37$, $p = 0,01$), $n = 47$.

Также был проведен сравнительный анализ уровней ТТГ, св. ТЗ, св. Т4 в плазме крови в группах пациентов без лечения и с лечением допамином (38/9) в день инициации (С0) ЭКМО и в последние сутки наблюдения. Статистически значимой разницы между пациентами без лечения и с лечением допамином выявлено не было : С0 ТТГ (0,89 (0,51–2,55) – 1,66 (0,26–1,7), $p=0,8$); св. Т4 (15,1 (11,5–17,1) – 13,6 (9,3–15,6), $p=0,5$); св. ТЗ (2,64 (2,1–3,6) – 2,6 (2–3,5), $p=0,7$); последние сутки наблюдения ТТГ (0,57 (0,17–3,12) – 1,14 (0,2–1,93), $p=0,8$); св. Т4 (12,4 (11,6–15,9) – 12,8 (9,2–16,8), $p=0,9$); св. ТЗ (2,1 (1,9–3,2) – 2,6 (1,8–4,01) $p=0,3$).

При КС применение экзогенного допамина и дексаметазона может спровоцировать развитие центрального гипотиреоза [217; 273]. В проведенном нами исследовании, согласно критериям исключения, дексаметазон не применялся. Различий по уровню ТТГ и ТГ между группами получавших и не получавших допамин выявлено не было. Возможно, это связано с кратковременностью введения допамина и/или ограниченным количеством пациентов, получавших его в исследовании.

ГЛАВА 5. СОЧЕТАНИЕ ТИРЕОИДНОЙ И НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ МЕМБРАННОЙ ОКСИГЕНАЦИИ

5.1. Характеристика пациентов в зависимости от наличия/отсутствия тиреоидной и надпочечниковой дисфункции

Выше были представлены данные о НД и ТД при проведении ЭКМО. Для изучения влияния НД и ТД на течение заболевания и его исходы у пациентов, находящихся в КС и требовавших применения ЭКМО, эти варианты эндокринной дисфункции рассматривали изолированно друг от друга. Такое моделирование клинической ситуации необходимо для определения роли каждой из эндокринной дисфункций в отдельности. Однако в реальных клинических случаях может формироваться сочетание как НД, так и ТД. Такое сочетание, безусловно, изменяет тяжесть состояния пациентов и, возможно, исход заболевания. Это обуславливает необходимость изучения сочетания НД и ТД у пациентов, находящихся в КС и требовавших применения ЭКМО.

В ходе сравнительного анализа достоверных различий по полу и возрасту выявлено не было (Таблица 33).

Таблица 33 – Демографические данные пациентов в группе III-1 (НД+, ТД+) и группе III-2 (НД-, ТД-), нуждавшихся в применении ЭКМО

Параметры	Группа III-1 (НД+, ТД+), n=17	Группа III-2 (НД-, ТД-), n=15	P
Возраст, лет Me (Q1–Q3)	46 (39–51)	49 (45–57)	0,2
Пол, мужчины/женщины, n	10/7	12/6	0,19

5.2. Коррекция тиреоидной и надпочечниковой дисфункции при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации

Мы проанализировали, какое количество пациентов с ТД было выше в изученных группах: с/без сосудистой недостаточности (группа III-1 (НД+) и

группа III-2 (НД-). В группе III-1 (НД+) достоверно значимо было выше сочетание надпочечниковой и тиреоидной дисфункций при критических состояниях – 17 (58,6%) из 29 пациентов, по сравнению с группой III-2 (НД-) – 3 (16,7%) из 18 пациентов, $p=0,018$. Данный результат свидетельствует о том, что ТД КС часто ассоциируется с НД у пациентов, у которых значение при поступлении по шкале SOFA выше 12 баллов и имеется длительный анамнез основного заболевания. Отсутствие нарушений в системе гипоталамус-гипофиз – надпочечники – ткань-мишень менее вероятно приведет к тиреоидной дисфункции.

В Таблице 34 представлены только те показатели, которые при межгрупповом сравнительном анализе продемонстрировали статистически достоверные отличия ($p < 0,05$). Значения проанализированных лабораторных критериев, для которых межгрупповые отличия не достигли уровня статистической достоверности ($p > 0,05$), приведены в Приложении В (Таблица В.1).

Таблица 34 – 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	Р
<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, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	201 (110–250)	84 (72–100)	0,01
Общий билирубин, ммоль/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
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>			
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1–Q3)	0,3 (0,09–0,5)	0,04 (0,01–0,15)	0,001
Креатинин, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	189 (107–213)	74 (69–99)	0,01
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

Продолжение Таблицы 34

Параметры	Группа III-1 (НД+, ТД+), n=17	Группа III-2 (НД-, ТД-), n=15	P
<i>Исследовательская точка 2, третьи сутки (С3) ЭКМО</i>			
св. Т4 (пмоль/л), Me (Q1–Q3)	11,4 (11–12,5)	12,1 (10,7–19,4)	0,01
св. Т3 (пмоль/л), Me (Q1–Q3)	1,9 (1,6–2,6)	2 (1,5–3,1)	0,02
<i>Исследовательская точка 3, последние сутки проведения ЭКМО</i>			
Креатинин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	194 (103–204)	84 (62–104)	0,01
Общий билирубин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	29 (19–65)	12 (5,7–17)	0,001
Общий кортизол, нмоль/л, Me (Q1–Q3)	1278 (430–2302)	637 (427–998)	0,03
ТТГ, мЕД/л, Me (Q1–Q3)	0,35 (0,09–0,63)	2,4 (0,58–3,48)	0,03
св. Т4 (пмоль/л), Me (Q1–Q3)	11,7 (10,6–14,5)	13,7 (11,4–17,6)	0,1
св. Т3 (пмоль/л), Me (Q1–Q3)	1,7 (1,5–2,1)	2,7 (2–3,1)	0,2
Примечание: Референсные значения – ТТГ 0,4–4,0 мЕД/л; св. Т4 12–22 пмоль/л; св. Т3 3,1–6,8 пмоль/л			

В группе III-1 (НД+, ТД+) в исследовательской точке 1 (день инициации ЭКМО) и 3 (последние сутки проведения ЭКМО) был достоверно выше билирубин, а также креатинин в исследовательской точке 1 (день инициации ЭКМО). Также в исследовательской точке 1 (день инициации ЭКМО) и 2 (третьи сутки (С3) ЭКМО) потребность в норадреналине в группе III-1 (НД+, ТД+) была достоверно значительно выше. Это свидетельствует о статистически более частом развитии органной (печеночной и почечной) дисфункции у пациентов при сочетанной эндокринопатии, находящихся в КС и требовавших применения ЭКМО. В группе III-1 (НД+, ТД+) были достоверно выше уровень С-реактивного белка, лейкоцитов (Таблица 34). Полученные результаты демонстрируют, что у пациентов в сепсисе и септическом шоке сочетание НД с ТД вероятно всего, 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.

Уровень ТТГ в плазме крови был достоверно значимо более низким в группе III-1 (НД+, ТД+) по сравнению с группой III-2 (НД-, ТД-) в исследовательской точке 1 (день инициации ЭКМО) (0,34 (0,28–2,25) и 2,5 (0,5–3,7) мЕД/л соответственно) и в исследовательской точке 3 (последние сутки проведения

ЭКМО) (0,35 (0,09–0,63) и 2,4 (0,58–3,48) мЕд/л). Следует отметить, что у пациентов, имевших клинические проявления гипотиреоза и нуждавшихся в назначении Л-Т4, уровень ТТГ был ниже референсных значений (Рисунок 18).

Достоверно значимые различия наблюдались между группой III-1 (НД+, ТД+) и III-2 (НД-, ТД-) по уровню св. Т4 и св. Т3 в исследовательской точке 1 (день инициации ЭКМО) и исследовательской точке 2 (третьи сутки (С3) ЭКМО). Уровень св. Т4 в группе III-1 (НД+, ТД+) по сравнению с группой III-2 (НД-, ТД-) был ниже референсных значений в исследовательской точке 1 (день инициации ЭКМО) (9,1 (9–14) и 13,4 (10–15) пмоль/л), в исследовательской точке 2 (третьи сутки (С3) ЭКМО) (11,4 (11–12,5) и 12,1 (10,7–19,4) пмоль/л). Содержание св. Т3 статистически значимо было ниже в группе III-1 (НД+, ТД+) по сравнению с группой III-2 (НД-, ТД-) в исследовательской точке 1 (день инициации ЭКМО) (2,13 (1,9–2,5) и 2,6 (1,9–2,8) пмоль/л), в исследовательской точке 2 (третьи сутки (С3) ЭКМО) (1,9 (1,6–2,6) и 2 (1,5–3,1) пмоль/л). 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-) выявлено не было (Рисунок 18).

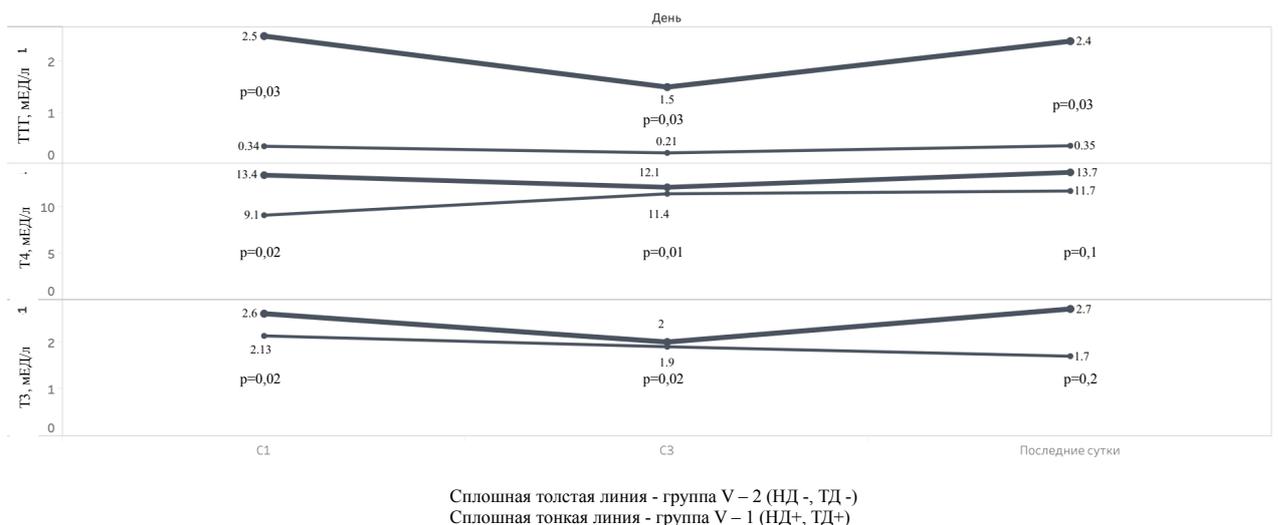


Рисунок 18 – Сравнение групп III-1 (НД+, ТД+), сплошная тонкая линия и III-2 (НД-, ТД-), сплошная толстая линия по уровню ТТГ, св. Т4 и св. Т3 в исследовательской точке 1 (день инициации ЭКМО), исследовательской точке 2 (третьи сутки (С3) ЭКМО), исследовательской точке 3 (последние сутки проведения ЭКМО)

5.3. Сравнительный анализ пациентов в зависимости от исхода

В Таблице 35 представлен спектр, частота и сроки развития осложнений, развившихся у пациентов в группах III-1 (НД+, ТД+) и III-2 (НД-, ТД-) при проведении ЭКМО.

В группе III-1 (НД+, ТД+) общая летальность по сравнению с группой III-2 (НД-, ТД-) не различались.

Таким образом, сопоставимый исход в отношении летальности в группе III-1 (НД+, ТД+) имевший статистически значимое преобладание ПОД по сравнению с III-2 (НД-, ТД-), демонстрирует эффективность проведенной гормональной терапии. Также следует отметить, что необходимы дальнейшие масштабные исследования у пациентов с сочетанием НД и ТД.

Таблица 35 – Осложнения в группах III-1 (НД+, ТД+) и III-2 (НД-, ТД-) во время проведения ЭКМО

<i>Частота осложнений и сроки их развития в группе III-1 (НД+, ТД+), n= 17</i>		
Типы осложнений	Частота развития, n (%)	Сроки развития, сутки Ме (Q1–Q3)
Сердечная дисфункция	17 (100%)	4 (3,5)
Желудочно-кишечная дисфункция	17 (100%)	4 (2–5,5)
Почечная дисфункция*	1 (5,9%)	2 (1–3)
Общая летальность, n (%) *	13 (76,5%)	–
<i>Частота осложнений и сроки их развития в группе III-2 (НД-, ТД-), n=15</i>		
Типы осложнений	Частота развития, n (%)	Сроки развития, сутки Ме (Q1–Q3)
Сердечная дисфункция	1 (5,6%)	5
Желудочно-кишечная дисфункция	3 (16,7%)	3 (2)
Почечная дисфункция*	2 (11,1%)	2
Общая летальность*	10 (66,6%)	
Примечание: * p > 0,05		

Ниже представлено клиническое наблюдение, иллюстрирующее надпочечниковую и тиреоидную дисфункцию у роженицы с внебольничной пневмонией, потребовавшей применения ВВ-ЭКМО.

5.4. Клиническое наблюдение 2

Больная Л., 33 года, на 26–27 неделе беременности заболела, когда появилось недомогание, кашель, насморк, боль в горле, повышение температуры тела до 37,5–38°C. Лечилась дома в течение двух недель, и в связи с неэффективностью проводимого лечения была госпитализирована в Лор-отделение. При поступлении в клинику первичной госпитализации: «Острый гнойный правосторонний средний отит. Беременность первая, многоплодная, в результате вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпоральное оплодотворение и подсадка эмбриона), 28–29 недель, дихориальная диамниотическая двойня». Назначена антибактериальная и противовирусная терапия: цефепим, клацид и тамифлю.

На третьи сутки госпитализации (18-е сутки болезни) состояние пациентки резко ухудшилось, она была переведена на ИВЛ. Гемодинамика после перевода на ИВЛ была нестабильной, поддерживалась норадреналином в дозе 0,1 мкг/кг/мин. АД 115–125/60–70 мм рт. ст. При рентгенографии органов грудной клетки выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония. В связи с прогрессирующей внутриутробной гипоксией плодов выполнена операция: экстренная лапаротомия, кесарево сечение в нижнем маточном сегменте. Извлечены два живых плода. В послеоперационном периоде, учитывая наличие герпетических высыпаний в области каймы губ, к терапии добавлен ацикловир. Начат курс иммуноглобулином.

На четвертые сутки госпитализации (19-е сутки болезни) состояние пациентки крайне тяжелое, проводится ИВЛ, седация. Проводили интенсивную терапию в условиях реанимационного отделения. В анализе крови: общий белок 49,9 г/л, альбумин 30,5 г/л, С-реактивный белок 20,7 мг/л, креатинин 71,9 мкмоль/л, АСТ 110 Ед/л, АЛТ 41 Ед/л, общий билирубин 10,2 мкмоль/л, лейкоциты 11.3×10^9 /л, D-димер 3469 мг/мл, калий 3,99 ммоль/л, натрий 138,6 ммоль/л. Анализ ликвора: бесцветный, прозрачный, белок 0,16 г/л. При микробиологическом исследовании мокроты был выявлен *Acinetobacter baumannii*, при вирусологическом – вирус гриппа H1N1. Была скорректирована антибактериальная

терапия – назначены меропенем и колистин, продолжена противовирусная терапия осельтамивиром, седативная, инфузионная, антисекреторная терапия.

На 5-е сутки госпитализации (20-е сутки болезни), учитывая прогрессирование дыхательной дисфункции, нарастание гипоксии, было принято решение об инициации ВВ-ЭКМО с последующим переводом санавиацией в центр ЭКМО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

На момент поступления в центр ЭКМО (C0) состояние пациентки крайне тяжелое, по шкале APACHE II соответствовало 20 баллам, по шкале SOFA – 12 баллов. Сознание медикаментозно угнетено, 4 балла по шкале RASS. Проводили седацию дексметомедином, кветиапином и прегаболином, аналгезию – морфином, миорелаксацию – пипекуронием.

Гемодинамика нестабильная, проводили инфузию норадреналином в дозе 0,25–0,35 мкг/кг/мин. АД: 110–120/60–70 мм рт. ст., ЧСС 50–60 уд/мин. ЭКГ – ритм синусовый. ЭхоКГ – нарушение систолической и диастолической функций не выявлено, фракция выброса 67%. Продолжалась ИВЛ (в режиме SIMV, с параметрами: частота дыхательных движений 14 в минуту, положительное давление в конце выдоха 14 см вод. ст., фракция O₂ 40 %, дыхательный объем 350 мл, сатурация O₂ 98–100%) и ВВ-ЭКМО (параметры ВВ-ЭКМО: минутный объем искусственного кровообращения 4,4 л/мин, обороты 2900 мл/мин, FiO₂ 4 л/минуту; SpO₂ при этом 96%).

Живот мягкий, перистальтика крайне вялая. Стула не было в течение трех предшествующих суток. По назогастральному зонду получен сброс желудочного содержимого. Мочеиспускание по уретральному катетеру, соответствовало объему вводимой жидкости. Температура 37,1 °С.

По лабораторным данным: лейкоциты 12.2×10^9 /л, гемоглобин 93 г/л, тромбоциты 208×10^9 /л, прокальцитонин <0,5, натрий 134 ммоль/л. АКТГ 3 пг/дл, кортизол 1837 нмоль/л, что было интерпретировано как кортикорезистентность (Рисунок 19, Рисунок 20).



Рисунок 19 – Динамика уровня АКТГ в плазме крови при проведении ЭКМО. Референсные значения АКТГ 4,7–48,8 пг/мл



Рисунок 20 – Динамика уровня общего кортизола при проведении ЭКМО

Уровень ТТГ и св. Т3 были снижены – 0,02 мЕД/л и 2,64 пмоль/л соответственно, а уровень св. Т4 – в пределах нормы (15,6 пмоль/л) (Рисунок 20, Рисунок 21). В связи с сосудистой недостаточностью и потребностью в норадреналине $\geq 0,2$ мкг/кг/мин (C0) к терапии был добавлен гидрокортизон в начальной дозе 300 мг (100 мг в/в болюсно, далее по 50 мг каждые 6 часов).

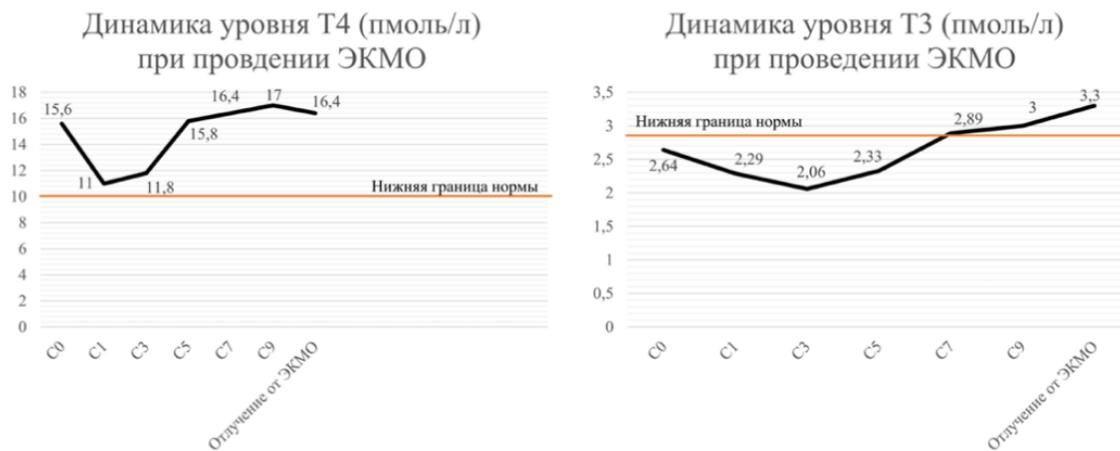


Рисунок 20 – Динамика уровня св. Т4 и св. Т3 в плазме крови при проведении ЭКМО. Референсные значения уровня св. Т4 (12–22 пмоль/л) и св. Т3 3,1–6,8 пмоль/л



Рисунок 21 – Значение уровня ТТГ в плазме. Норма 0,4–4,0 мЕД/л

По данным КТ-исследования головного мозга было выявлено субарахноидальное кровоизлияние, по данным КТ-исследования грудной, брюшной полости и таза – двусторонняя субтотальная пневмония (Рисунок 22).

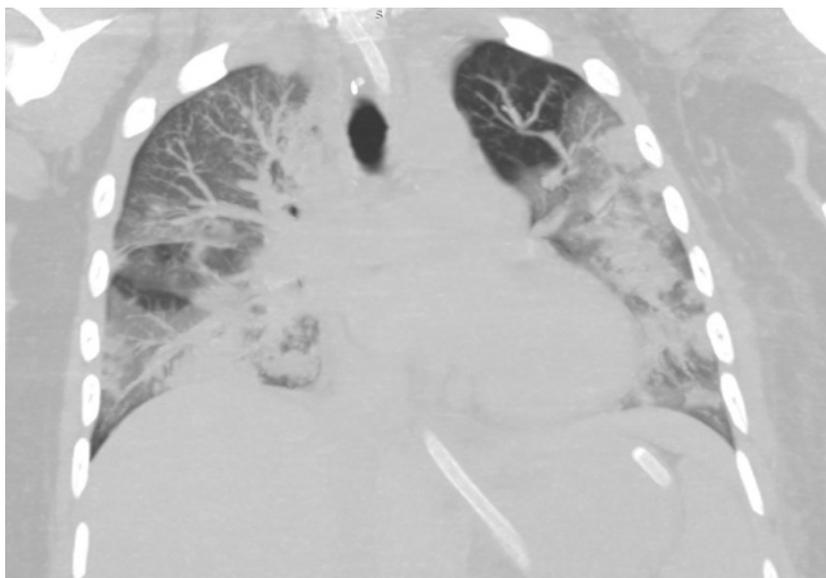


Рисунок 22 – Компьютерная томография грудной клетки на ЭКМО на С0

На первые сутки (С1) проведения ЭКМО на фоне прекращения седации сознание восстановилось. Гемодинамика нестабильная, на фоне введения гидрокортизона в суточной дозе 200 мг наблюдалось снижение дозы норадреналина – 0,07–0,1 мкг/мин/мин. АД: 110–120/60–70 мм рт. ст., ЧСС 50–60 уд/мин. Продолжалась ИВЛ и ВВ-ЭКМО в прежних параметрах.

Живот мягкий, перистальтика крайне вялая. Стула не было в течение четырех предшествующих суток. По назогастральному зонду получен сброс желудочного содержимого. Мочеиспускание по уретральному катетеру, соответствовало объему вводимой жидкости. Температура 37,1 °С.

Также было начато пробное энтеральное питание полуэлементной смесью путем непрерывного введения с помощью энтеромата, при этом выполнялась оценка сброса желудочного содержимого. Сброс по назогастральному зонду был через 3 часа – 270 мл, через 6 часов от момента энтерального питания – 400 мл. Начата прокинетическая терапия (эритромицин, метоклопрамид), однако через 12 часов от момента начала питания сброс по назогастральному зонду сохранялся – 500 мл. Учитывая гастростаз, резистентный к проводимой прокинетической терапии (аналогичная картина наблюдалась с момента поступления в первичный госпиталь), был проведен анализ клинико-лабораторных данных с целью диагностики наличия/отсутствия ТД.

По результатам анализа крови уровень С-реактивного белка составил 104 мг/л; лейкоцитов $11,3 \times 10^9$ /л; лактата 2,6 ммоль/л. Уровень АКТГ и кортизола сохранялись в прежних значениях: 2 нг/дл и 1704 нмоль/л.

На С3 тяжесть состояния пациентки по шкале SOFA составила 11 баллов. В ясном сознании, однако с целью синхронизации с аппаратом ИВЛ проводилась седация кветиапином, прегаболином. На фоне введения 200 мг/сут гидрокортизона гемодинамика стабилизировалась, норадреналин отменен. АД 152/78 мм рт. ст., ЧСС 54 уд в мин. ИВЛ и ЭКМО в прежних параметрах. Парез ЖКТ сохранялся. Мочеотделение по уретральному катеру, 3700 мл.

По результатам анализа крови уровень С-реактивного белка 109 мг/л; лейкоцитов $12,5 \times 10^9$ /л; лактата 1,4 ммоль/л. На фоне низкого уровня АКТГ содержание кортизола снизилось в три раза, что на фоне отмены норадреналина расценивалось как разрешение кортикорезистентности: 1 нг/мл; 641,00 нмоль/л, соответственно.

В связи с развитием брадикардии (ЧСС 55–60 ударов в мин), отсутствием лихорадки на фоне сепсиса и пареза желудочно-кишечного тракта, а также с учетом уровней ТТГ 0,02 мЕД/л; св. Т3 2,64 пмоль/л, св. Т4 11,8 пмоль/л была диагностирована ТД и начата терапия Л-Т4, из расчета 3 мкг/кг/в сутки, 150 мкг, 2 раза в сутки, далее по 100 мкг 2 раза в сутки. Ежедневно проводили оценку температуры тела, ЧСС, усвоения воды, раз в двое суток уровень ТТГ, св. Т4, св. Т3. Л-Т4 вводили в гастральный зонд, в 6 утра и в 18 часов. Введение гидрокортизона продолжено в прежней дозе.

На 4 сутки проведения ЭКМО пациентка в ясном сознании. С целью синхронизации с аппаратом ИВЛ была проведена седация кветиапином, прегаболином. Гемодинамика стабильная, доза гидрокортизона составила 50 мг/сутки, при этом уровень натрия в плазме крови составил на протяжении 4-х суток 152–144 ммоль/л. Параметры ИВЛ и ЭКМО сохранялись прежними. Пробное энтеральное питание пациентка усвоила полностью. На фоне проводимой терапии Л-Т4 200 мкг в сутки – сброс 370 мл в сутки, ЧСС 57–61 уд. в мин., температура

тела $36,9^{\circ}$ С. Диурез сохранен. По результатам анализа крови уровень С-реактивного белка составил 50,6 мг/л; лейкоцитов – $20,2 \times 10^9$ /л.

На С5 сознание ясное. Тяжесть состояния пациентки по шкале SOFA составила 9 баллов. В связи со стабилизацией гемодинамики гидрокортизон был отменен. На фоне проводимой терапии Л-Т4 200 мкг в сутки была купирована брадикардия, кишечная дисфункция, продолжено энтеральное питание, наблюдалась субфебрильная лихорадка.

По результатам анализа крови уровень С-реактивного белка 79 мг/л; лейкоцитов $14,2 \times 10^9$ /л; лактата 1,7 ммоль/л. Уровень АКТГ (10 нг/мл) возрос до референсных значений на фоне 296 нмоль/л кортизола. На фоне терапии Л-Т4 уровень ТТГ возрос до 0,17 мЕД/л, св. Т3 до 2,33 нмоль/л, но сохранялся ниже нормы, при этом св. Т4 достиг референсных значений – 15,8 нмоль/л.

На седьмые и девятые сутки (С7 и С9) отмечалась положительная динамика. Тяжесть состояния пациентки по шкале SOFA составила 7/5 баллов. Наблюдалась положительная динамика в увеличении дыхательного объема: SIMV, частота дыхательных движений 14 в минуту, положительное давление в конце выдоха 13 см вод. ст., фракция O_2 40 %, дыхательный объем 400 мл, сатурация O_2 98–100% и ВВ-ЭКМО в прежних параметрах.

На фоне проводимой терапии Л-Т4 150 мкг /сут, на С7 сброса по назогастральному зонду нет, ЧСС 68–76 уд в мин., температура тела $37,1^{\circ}$ С; на С9 – стул, ЧСС 63–77 уд в мин., температура тела $37,3^{\circ}$ С.

На С9 сутки параметры ВВ-ЭКМО: минутный объем искусственного кровообращения 3,3 л/мин, обороты 2600 мл/мин, FiO_2 4 л/минуту. SpO_2 при этом 98%.

По результатам анализа крови на С7 и С9 уровень С-реактивного белка 69/54 мг/л; лейкоцитов $12,12,4 \times 10^9$ /л; лактата 1,3-1 ммоль/л. Наблюдался рост уровня АКТГ (28,1–29 нг/мл), кортизола (347–452 нмоль/л), ТТГ (0,18–0,19 мЕД/л), св. Т4 (16,4–17 пмоль/л), св. Т3 (2,89–3 пмоль/л).

На С10 ИВЛ был продолжен в режиме SIMV со следующими параметрами: частота дыхательных движений 14 в минуту, положительное давление в конце

выдоха 12 см. вод. ст., фракция O₂ 40 %, дыхательный объем 500–550 мл, сатурация O₂ 97–100% и ВВ-ЭКМО (минутный объем искусственного кровообращения 2,4 л/мин, обороты 2100 мл/мин, FiO₂ 4 л/минуту. SpO₂ при этом 99%.

В последние сутки проведения ЭКМО (С11) по шкале SOFA тяжесть состояния пациента оценивалась на 4 балла. По результатам анализа крови уровень С-реактивного белка – 59 мг/л; лейкоцитов $11,2 \times 10^9$ /л; лактата 0,9 ммоль/л. Показатели гормонального статуса были в тех же пределах. Проводилась терапия Л-Т4 в суточной дозе 100 мкг.

После отлучения от ЭКМО титрация дозы Л-Т4 проводилась на основании оценки ТТГ, св. Т4, св. Т3 раз в неделю; через 28 дней Л-Т4 был отменен.

На 18-е сутки от момента поступления в центр ЭКМО пациентка была переведена в пульмонологическое отделение с последующей выпиской из ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует важность своевременного выявления и адекватной коррекции эндокринопатии КС у роженицы с тяжелым течением внебольничной пневмонии, потребовавшей проведение ВВ-ЭКМО.

Таким образом, при наличии нескольких состояний, каждое из которых способно вызвать тяжелый эндокринный дефицит, следует почти «a priori» назначать заместительную гормональную терапию. Прежде всего, это касается гидрокортизона и Л-Т4. Как было показано в нашем наблюдении, при длительном анамнезе заболевания, приведшего к развитию КС и применению ЭКМО, нестабильной гемодинамике, требующей применения вазопрессоров; гипонатриемии, гастростазе; синусовой брадикардии без кардиальной патологии; неадекватной температурной реакции на развитие септического шока; низком уровне ТТГ; низком уровне св. Т3 и св. Т4 в плазме крови необходимо рассматривать надпочечниковую (не ориентируясь на показатели уровня АКТГ и кортизола) и тиреоидную дисфункции и проводить заместительную терапию гидрокортизоном и, соответственно, Л-Т4.

ГЛАВА 6. НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ УПРАВЛЕНИИ ТЕМПЕРАТУРОЙ ТЕЛА

6.1. Характеристика пациентов в зависимости от наличия/отсутствия надпочечниковой дисфункции

В исследование, посвященное изучению эндокринопатий и их влияния на исходы у пациентов, находящихся в КС и требовавших применение УТТ, вошли 59 пациентов, последовательно поступавших в отделение анестезиологии и реаниматологии №2 ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. В исследование вошли все пациенты, находящиеся в КС и требовавшие применения УТТ, в соответствии с критериями включения и исключения.

Общие характеристики пациентов на УТТ представлены в Главе 2.

Режимами УТТ явились: управляемая гипотермия (УГ, n=43 (72,9%)) и управляемая нормотермия (УН, n=16 (27,1%)). Общая длительность УТТ составила 4 (3–7) сут.

Тяжесть состояния пациентов, нуждавшихся в проведении УТТ, была обусловлена ПОД. Наиболее частой причиной развития органной дисфункции у пациентов, находящихся в КС, является сепсис. Однако в анализируемой группе пациентов сосудистая недостаточность (сердечно-сосудистая дисфункция), почечная, печеночная и кишечная дисфункции развивались на 2-е сутки после начала УТТ, тогда как бактериальные осложнения и сепсис – гораздо позднее, на 5-6-е сутки после начала УТТ. Это свидетельствует о том, что причиной ПОД, развивающейся во время начальных сроков проведения УТТ, не является сепсис.

В Таблице 36 представлен спектр, частота и сроки развития осложнений у пациентов, находящихся в КС после начала проведения УТТ.

Таблица 36 – Частота, структура осложнений и время их развития у 59 пациентов, находящихся в КС после начала УТТ

Типы осложнений	Частота развития, n (%)	Сроки развития после начала УТТ, сутки, Me (Q1–Q3)
Сосудистая недостаточность, потребность в вазопрессорах более 0,2 мкг/кг/мин	45 (76,3%)	1 (0–2)
Латеральная дислокация структур мозга более 10 мм	9 (15,3%)	0,5 (0)
Критический вазоспазм (индекс Линдегарда более 6)	5 (8,5%)	0,5 (0)
Эпилептический статус	3 (5,1%)	0
Несахарный диабет	3 (5,1%)	1,5 (1–2)
Повторное интракраниальное кровоизлияние	4 (6,8%)	5 (4–6)
ТЭЛА	2 (3,4%)	1
Резистентная гемодинамически значимая брадикардия, потребовавшая установки ЭКС	2 (3,4%)	2
Пневмония	25 (42,4%)	5 (3–7)
Инфекция ЦНС	4 (6,8%)	5 (7)
Сепсис	19 (32,2%)	6 (5–7)
Почечная дисфункция	24 (40,7%)	2 (1–3,5)
Печеночная дисфункция	13 (22%)	2 (1)

В Таблице 37 группы сравнены по демографическим данным, сопутствующей патологии и параметрам, отражающим тяжесть состояния на момент начала проведения УТТ. На момент начала УТТ балльная оценка по шкале SOFA между исследуемыми группами не различалась. Пациенты группы IV-2, без сосудистой недостаточности, были гемодинамически стабильными и не имели показаний к назначению гидрокортизона. 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 37 – Сравнение групп IV-1 и IV-2 по демографическим показателям, спектру сопутствующих патологий и тяжести состояния непосредственно перед началом проведения УТТ

Параметры	Группа IV-1 (НД+), n=45	Группа IV-2 (НД-), n=14	P
Возраст, лет, Me (Q1–Q3)	54 (40–63)	51 (35–67)	0,7
Пол, мужчины/женщины, n	26/19	12/2	0,057
SOFA, Me (Q1–Q3)	8 (5–9)	7 (6–8)	0,05
Индекс массы тела, кг/м ² , Me (Q1–Q3)	27,9 (25,2–31,4)	28,4 (25,9–29,6)	0,8

Продолжение Таблицы 37

Параметры	Группа IV-1 (НД+), n=45	Группа IV-2 (НД-), n=14	p
Сопутствующая патология:			
- гипертоническая болезнь, n (%)	23 (51,1%)	6 (42,9%)	0,59
- аортокоронарное шунтирование, n (%)	1 (2,2%)	0	–
- гепатит С, n (%)	2 (4,4%)	0	–
- сахарный диабет 2 типа, n (%)	5 (11,1%)	2 (14,2%)	0,74
- болезнь Паркинсона, n (%)	2 (4,4%)	1 (7,1%)	0,68
Показания к нормотермии, n=16:			
- ЧМТ, n (%)	2 (4,4%)	1 (7,1%)	0,68
- ишемический инсульт, n (%)	1 (2,2%)	1 (7,1%)	0,37
- аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние, n (%)	4 (8,9%)	0	–
- геморрагический инсульт, n (%)	5 (11,1%)	2 (21,4%)	0,74
Показания к гипотермии, n=43:			
- злокачественный ишемический инсульт, n (%)	10 (22,2%)	7 (%)	0,12
- геморрагический инсульт, n (%)	4 (8,9%)	2 (7,1%)	0,56
- гипоксическо-ишемическое повреждение мозга после остановки кровообращения, n (%)	2 (4,4%)	1 (7,1%)	0,68
- ЧМТ, n (%)	4 (8,9%)	0	–
- венозный инсульт, n (%)	8 (17,8%)	0	–
- вазоспазм и вторичная ишемия после аневризматического субарахноидального кровоизлияния, n (%)	3 (6,7%)	0	–
- геморрагическое пропитывание очага ишемии при ишемическом инсульте, n (%)	2 (4,4%)	0	–
Управляемая нормотермия, n (%)	12 (26,7%)	4 (28,6%)	0,88
Управляемая гипотермия, n (%)	33 (73,3%)	10 (71,4%)	0,88
Перевод из клиники первичной госпитализации, n (%)	20 (44,4%)	4 (35,7%)	0,29
Сутки от момента заболевания до инициации УТТ, сут., Me (Q1–Q3)	2 (1–4)	1	0,001

6.2. Коррекция надпочечниковой дисфункции при управлении температурой тела

Пациенты были распределены на две группы: группа IV-1 (НД+) – пациенты с сосудистой недостаточностью, нуждающиеся для стабилизации АД в норадреналине в дозе $\geq 0,2$ мкг/кг/мин; группа IV-2 (НД-) – пациенты без сосудистой недостаточности, не было необходимости во введении вазопрессорных препаратов, так как САД было более 65 мм рт. ст. или для поддержания такого уровня САД было необходимо введение норадреналина в дозе $<0,2$ мкг/кг/мин.

Группа IV-1 и IV-2 были сравнены по лабораторным данным в исследовательской точке 1 (непосредственно перед началом (C0) УТТ); исследовательской точке 2 (первые сутки (C1) УТТ); исследовательской точке 3 (C2 УТТ); исследовательской точке 4 (C3 УТТ); исследовательской точке 5 (C5 УТТ); исследовательской точке 6 (последние сутки проведения УТТ). В Таблице 38 приведены только те лабораторные показатели, которые при межгрупповом сравнительном анализе продемонстрировали статистически достоверные отличия ($p < 0,05$). Значения проанализированных лабораторных критериев, для которых межгрупповые отличия не достигли уровня статистической достоверности ($p > 0,05$), приведены в Приложении Г (Таблица Г.1).

Таблица 38 – Сравнение групп IV-1 (НД+) и IV-2 (НД-) по лабораторным данным в исследовательской точке 1 (непосредственно перед началом (C0) УТТ); исследовательской точке 2 (первые сутки (C1) УТТ); исследовательской точке 3 (C2 УТТ); исследовательской точке 4 (C3 УТТ); исследовательской точке 5 (C5 УТТ); исследовательской точке 6 (последние сутки проведения УТТ)

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, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	40 (19–79)	18 (12,7–27)	0,03
АКТГ, пг/мл, Ме (Q1–Q3)	8,3 (4–12)	10,4 (4–22,8)	0,23
Общий кортизол, нмоль/л, Ме (Q1–Q3)	466 (250–729)	748 (398–928)	0,04
Прокальцитонин: < 0,5 нг/мл, n (%)	45 (100%)	14 (100%)	–
0,51–2 нг/мл, n (%)	0	0	
2,1–10 нг/мл, n (%)	0	0	
более 10,1 нг/мл, n (%)	0	0	
Фракция выброса, %, Ме (Q1–Q3)	61 (57,7–63)	59 (56–63)	0,3
<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

Продолжение Таблицы 38

Параметры	Группа IV-1 (НД+), n=45	Группа IV-2 (НД-), n=14	Р
<i>Исследовательская точка 2, первые сутки (С1) УТТ</i>			
АЛТ, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	57,5 (29,5–120)	14 (12–32)	0,003
АКТГ, пг/мл, Ме (Q1–Q3)	6,5 (3–10)	4 (2,5–13,4)	0,63
Общий кортизол, нмоль/л, Ме (Q1–Q3)	425 (204–694)	571 (521–735)	0,12
Прокальцитонин:			
< 0,5 нг/мл, n (%)	33 (73,3%)	5 (35,8%)	0,2
0,51–2 нг/мл, n (%)	12 (26,7 %)	9 (64,2%)	0,2
2,1–10 нг/мл, n (%)	0	0	
более 10,1 нг/мл, n (%)	0	0	
Фракция выброса, %, Ме (Q1–Q3)	61 (58,7–62,3)	59 (55,5–63)	0,3
<i>Исследовательская точка 3, С2 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, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	35 (23,7–75)	17 (15–19)	0,03
Прокальцитонин:			
< 0,5 нг/мл, n (%)	30 (%)	5 (35,8%)	0,2
0,51–2 нг/мл, n (%)	15 (%)	9 (64,2%)	0,2
2,1–10 нг/мл, n (%)	0	0	
более 10 нг/мл, n (%)	0	0	
Фракция выброса, %, Ме (Q1–Q3)	63 (56–65)	61 (54–67)	0,3
<i>Исследовательская точка 4, С3 УТТ</i>			
АЛТ, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	295 (58–614)	19 (18–28)	0,02
АСТ, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	119 (42–212)	17 (12,7–31,7)	0,002
Прокальцитонин:			
< 0,5 нг/мл, n (%)	45 (100%)	14 (100%)	–
0,51–2 нг/мл, n (%)	0	0	
2,1–10 нг/мл, n (%)	0	0	
более 10,1 нг/мл, n (%)	0	0	
АКТГ, пг/мл, Ме (Q1–Q3)	8,7 (5–14)	10,9 (4–29,3)	0,8
Общий кортизол, нмоль/л, Ме (Q1–Q3)	392 (204–729)	441 (187–637,7)	0,6
<i>Исследовательская точка 5, С5 УТТ</i>			
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1–Q3)	0,15 (0,08–0,3)	0,05	0,03
Лактат, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	1,8 (1,4–2)	1,5 (1,2–2,3)	0,5
АКТГ, пг/мл, Ме (Q1–Q3)	11,3 (8,6–15,8)	7,8 (4–13,5)	0,13
Общий кортизол, нмоль/л, Ме (Q1–Q3)	485 (329–880)	666 (653–1456)	0,03
Прокальцитонин:			
< 0,5 нг/мл, n (%)	28 (62,2)	7 (35,8%)	0,2
0,51–2 нг/мл, n (%)	17 (37,8)	7 (64,2%)	0,1
2,1–10 нг/мл, n (%)	0	0	
более 10,1 нг/мл, n (%)	0	0	

Продолжение Таблицы 38

Параметры	Группа IV-1 (НД+), n=45	Группа IV-2 (НД-), n=14	p
<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
Лактат, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	1,7 (1,4–2,3)	1,6 (1,2–2,2)	0,7
АЛТ, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	63 (28–275,5)	23 (13,5–36)	0,02
АСТ, ммоль/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
Общий кортизол, нмоль/л, Ме (Q1–Q3)	392 (278–590)	565 (209,7–1082)	0,04
АКТГ, пг/мл, Ме (Q1–Q3)	11,6 (8,6–15,6)	14,5 (4–27,3)	0,24
Прокальцитонин: <0,5 нг/мл, n (%)	29 (64,4%)	7 (50%)	0,6
0,51–2 нг/мл, n (%)	16 (35,6%)	7 (50%)	0,53
Фракция выброса, %, Ме (Q1–Q3)	61 (53–64)	59 (55–64)	0,4
Примечание: Референсные значения – АКТГ 4,7–48,8 пг/мл; общий кортизол 171–536 нмоль/л			

В группе IV-1 был достоверно выше уровень натрия (150 (144–161) ммоль/л) и хлора (118 (109–122) ммоль/л) в исследовательской точке непосредственно перед началом УТТ (С0); исследовательской точке 2 (первые сутки (С1) УТТ) – 155 (145–164) ммоль/л и 115 (107–125) ммоль/л соответственно. Гипернатриемия была обусловлена более частым использованием гипертонического раствора в группе IV-1. В группе IV-1 печеночная дисфункция, проявлявшаяся повышением уровней АЛТ, АСТ, имела место на всем протяжении наблюдения, и ее частота была достоверно выше, чем в группе IV-2. Уровень С-реактивного белка в исследовательской точке 6 (последние сутки проведения УТТ) был достоверно выше в группе IV-1. Уровень кортизола был выше референсных значений в группе IV-2 и достоверно отличался от группы IV-1 (Рисунок 23).

Медиана фракции выброса по Тейхольцу в группе IV-1 (НД+) не отличалась от таковой у пациентов в группе IV-2 (НД-). Таким образом, фракция выброса в группе IV-1 (НД+) была в пределах допустимых нормативных показателей, что, следовательно, не являлось причиной артериальной гипотензии.

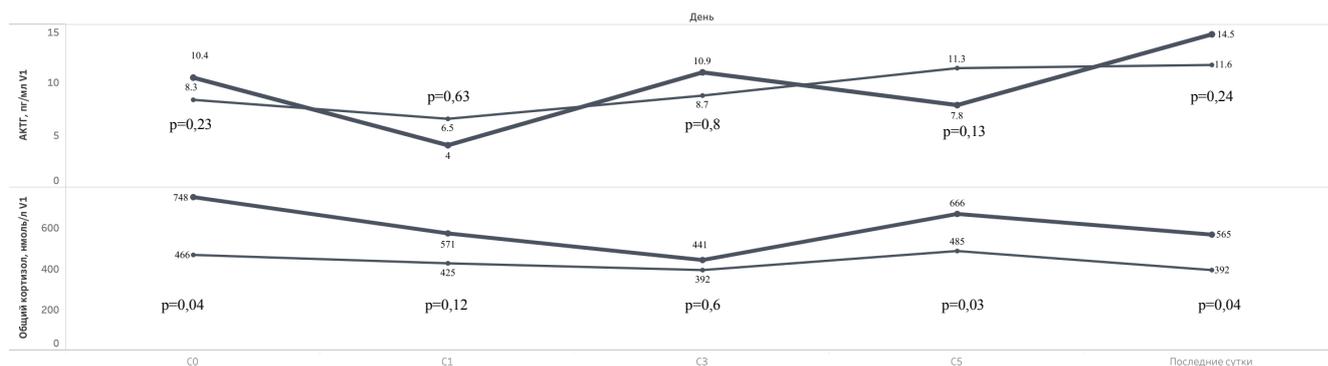


Рисунок 23 – Сравнение групп IV-1 (НД+) (сплошная толстая линия) и IV-2 (НД-) (сплошная тонкая линия) по лабораторным данным в исследовательской точке 1 (непосредственно перед началом (C0) УТТ); исследовательской точке 2 (первые сутки (C1) УТТ); исследовательской точке 3 (C2 УТТ); исследовательской точке 4 (C3 УТТ); исследовательской точке 5 (C5 УТТ); исследовательской точке 6 (последние сутки проведения УТТ)

В Таблице 39 приведен спектр, частота и сроки развития осложнений, появившихся у пациентов групп IV-1 (НД+) и IV-2 (НД-) во время проведения УТТ.

Таблица 39 – Частота осложнений и сроки их развития в группе IV-1 (НД+) и группе IV-2 (НД-)

Типы осложнений	Группа IV-1 (НД+), n=45	Группа IV-2 (НД-), n=14	P
Сердечная дисфункция	37 (82,2)	5 (35,7)	0,001
Латеральная дислокация структур мозга более 10 мм, n (%)	7 (15,5%)	2 (14,2%)	0,9
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	0	1	
Критический вазоспазм (индекс Линдегарда более 6), n (%)	4 (8,8%)	1 (7,1%)	0,83
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	0	1	
Эпилептический статус, n (%)	2 (4,4%)	1 (7,1%)	0,68
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	0	0	
Несахарный диабет, n (%)	3 (6,7%)	0	–
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	2 (3)	–	
ТЭЛА, n (%)	1 (2,2%)	1 (7,1%)	0,37
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	1	3	
Резистентная гемодинамически значимая брадикардия, потребовавшая установки ЭКС, n (%)	2 (4,4%)	0	–
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	2	–	
Пневмония, n (%)	20 (44,4%)	5 (35,7%)	0,56
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	4 (3–6)	5 (3–6)	

Продолжение Таблицы 39

Типы осложнений	Группа IV-1 (НД+), n=45	Группа IV-2 (НД-), n=14	p
Антифосфолипидный синдром, n (%)	2 (4,4%)	0	–
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	1 (0)	–	
Инфекция ЦНС, n (%)	3 (6,7%)	1 (7,1%)	0,56
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	5 (6)	4	
Желудочно-кишечная дисфункция, n (%)	43 (95,5%)	4 (28,6%)	0,001
Сроки развития, сутки Me (Q1–Q3)	1 (2–3)	6 (8)	
Почечная дисфункция, n (%)	17 (37,8%)	5 (35,7%)	0,88
Сроки развития, сутки Me (Q1–Q3)	3 (2–5)	4 (7,5)	
Печеночная дисфункция, n (%)	10 (22,2%)	3 (21,4%)	0,95
Сроки развития, сутки, Me(Q1–Q3)	3 (2–6)	4 (6)	
Панкреатит, n (%)	1 (2,2%)	0	–
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	3	–	
Септический шок, частота развития, n (%)	14 (24,4)	1(7,1)	0,07
Общая летальность, n (%)	15 (33,3%)	5 (35,7%)	0,86

В Таблице 40 представлены сроки развития сосудистой недостаточности в группе IV-1, потребовавшей применения гидрокортизона.

Таблица 40 – Сроки развития сосудистой недостаточности, потребовавшей применения вазопрессоров $\geq 0,02$ мкг/кг/мин и гидрокортизона

Сутки развития после начала УТТ	Группа IV-1 (n=45)
Инициация УТТ, C0, n (%)	14 (31,1%)
C1, n (%)	9 (20%)
C2, n (%)	21 (46,7%)
C3, n (%)	1 (2,2%)

Обращает на себя внимание то, что сосудистая недостаточность развивалась раньше других органных дисфункций и сепсиса. Из этого следует, что сепсис не является причиной развития сосудистой недостаточности и других органных дисфункций, развивающихся в ранние сроки после начала УТТ. В группе IV-1 (НД+) у 5 (35,7%) пациентов удалось добиться стабилизации состояния и коррекции септических осложнений, чего не было в группе IV-2 (НД-). При этом различий в частоте встречаемости септического шока и летальности выявлено не было.

Таким образом, у пациентов, находящихся в КС и требовавших применения УТТ вследствие тяжести их состояния, обусловленной повреждением ЦНС, развивается НД, которую трудно или невозможно определить, основываясь на клинико-лабораторной картине. У части пациентов в первые сутки КС происходит сосудистая недостаточность без признаков органной дисфункции, которая требует назначения гидрокортизона. Далее у этих пациентов прогнозируемо развивались различные осложнения: органные дисфункции, сепсис, септический шок. Но несмотря на развитие различных осложнений в группе IV-1 (НД+), нам удавалось стабилизировать тяжесть состояния. В группе IV-1 (НД+) летальность была сопоставима с группой IV-2 (НД-). Наиболее вероятно, это обусловлено использованием гидрокортизона, который получали пациенты группы IV-1 (НД+) в связи с развившейся сосудистой недостаточности в ранние сроки после начала УТТ, в условиях отсутствия сепсиса. Анализируемые группы принципиально отличались друг от друга тем, что пациенты группы IV-1 получали гидрокортизон, а пациенты группы IV-2 этот препарат не получали. Других достоверных отличий в ведении пациентов этих групп выявлено не было. Следует еще раз отметить диагностические трудности, возникающие при верификации НД у пациентов с сосудистой недостаточностью (артериальной гипотензией) в тех ситуациях, когда гипонатриемия не развивается по какой-либо нейроэндокринной причине. Такие клинические ситуации возникают, например, при использовании гипертонического раствора натрия хлорида для коррекции внутричерепной гипертензии у нейрореанимационных пациентов.

Таким образом, у пациентов, которым проводят УТТ, развитие сосудистой недостаточности, проявляющейся артериальной гипотензией на фоне нормального или повышенного сердечного выброса, после исключения сепсиса следует интерпретировать как наличие НД. Наблюдаемый гемодинамический ответ на введение гидрокортизона в виде снижения потребности в норадреналине является ключевым в оценке эффективности проводимой заместительной гормональной терапии. Своевременное назначение эффективной дозы гидрокортизона (300 мг/сут) позволяет добиться регресса сосудистой

недостаточности и других органических дисфункций и достичь сопоставимые результаты в отношении общей летальности по сравнению с пациентами без сосудистой недостаточности. Необходимы дальнейшие исследования.

6.3. Сравнительный анализ пациентов в зависимости от исхода

Из 59 пациентов летальный исход развился у 20 (33,9%) пациентов. Были сравнены умершие и выжившие пациенты и проанализированы особенности преморбидной патологии, тяжесть основного заболевания, особенности проведения УТТ, динамика уровня АКТГ, кортизола, ТТГ, св. Т3, св. Т4 и течения реанимационного этапа лечения. Параметры межгрупповых отличий у выживших и умерших пациентов ($p < 0,05$) приведены в Таблице 41.

Таблица 41 – Сравнение выживших и умерших пациентов, находящихся в КС при проведении УТТ

Параметры	Выжившие, n=39	Умершие, n=20	p
SOFA, Me (Q1– Q3)	8 (5–10)	8 (7–11)	0,2
APACHE II, Me (Q1– Q3)	22 (16–26)	22 (17,2–24,7)	0,7
Возраст, Me (Q1– Q3)	51 (38–56)	63 (58–75)	0,005
Индекс массы тела, кг/м ² , Me (Q1– Q3)	29 (27,3–31,2)	24,8 (24,2–26,2)	0,034
Управляемая гипотермия, n (%)	25 (64,1%)	18 (90%)	0,034
Управляемая нормотермия, n (%)	14 (35,9%)	2 (10%)	0,034

По результатам оценки состояния пациентов на момент поступления в ОРИТ между выжившими/умершими пациентами различий выявлено не было. Проведенный анализ продемонстрировал, что умершим пациентам чаще проводили управляемую гипотермию и они были старшей возрастной группой (Таблица 41).

Проведенный ROC-анализ (Рисунок 24) продемонстрировал, что в популяции пациентов, находящихся в КС и требовавших проведения УТТ, возраст старше 50 лет ассоциирован с развитием летального исхода с чувствительностью 85% и специфичностью 60%.

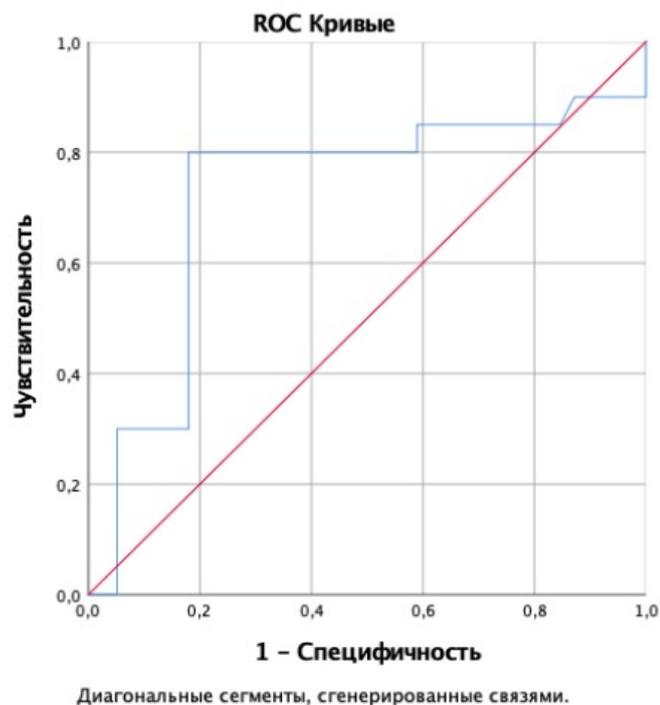


Рисунок 24 – ROC-кривая прогнозирования летального исхода у пациентов, находящихся в КС и требовавших применения УТТ в зависимости от возраста.
AUC=0,722; p=0,005

Также по результатам ROC-анализа было показано, что в популяции пациентов, находящихся в КС и требовавших применения УТТ, ИМТ ниже 24,8 кг/м² ассоциирован с развитием летального исхода с чувствительностью 90% и специфичностью 70% (Рисунок 25).

Выживаемость у пациентов с ожирением (Me 29 кг/м²) была выше по сравнению с умершими пациентами (Me 24,8 кг/м²). Ранее меньшая летальность была отмечена у пациентов с избыточной массой тела при проведении УТТ [243]. Авторы назвали этот феномен «obesity paradox» – «парадокс ожирения», но патофизиологически объяснить его не смогли. Подобный результат был получен и в нашем исследовании. Нам тоже не удалось найти ответ на вопрос о причинах более высокой летальности у пациентов без ожирения.

Среди умерших пациентов (n=20) доля тех больных, которым проводили УТ n=18 (90%), была существенно выше по сравнению с теми, кому проводили УН – n=2 (10%). По нашему мнению, это связано с тем, что изначально более тяжелым

пациентам выбирали УГ в качестве режима УТТ, а не потому, что сама по себе УГ ассоциирована с более высокой летальностью.

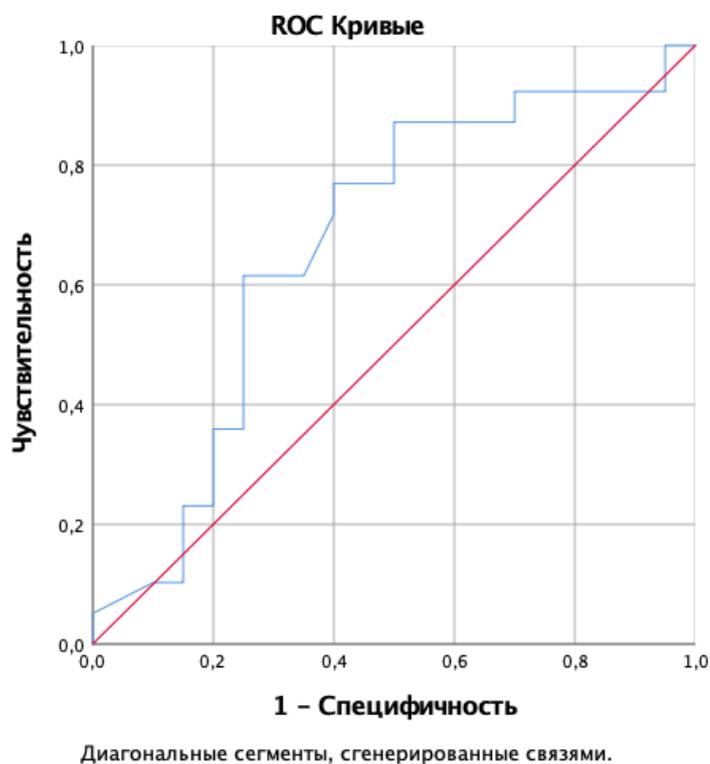


Рисунок 25 – ROC-кривая прогнозирования летального исхода у пациентов, находящихся в КС в зависимости от ИМТ при применении УТТ.
AUC=0,669; p=0,03

У 20 умерших пациентов причинами смерти были: септический шок, n=10 (50%); ТЭЛА, n=1 (5%); геморрагические осложнения, n=2 (10%); отек мозга, n=4 (20%), интракраниальное кровоизлияние, n=3 (15%) (Таблица 42).

Таблица 42 – Причины летального исхода у пациентов, находящихся в КС при проведении УТТ

Параметры	Умершие пациенты, n=20
Септический шок, n (%)	10 (50%)
Отек мозга, n (%)	4 (20%)
Интракраниальное кровоизлияние, n (%)	3 (15%)
Геморрагические осложнения, n (%)	2 (10%)
Тромбоэмболия легочной артерии, n (%)	1 (5%)

С целью изучения особенностей течения НД у пациентов, находящихся в КС и требовавших применения УТТ, проанализирована динамика уровней АКТГ и кортизола у всех вошедших в исследование 59 пациентов. Эти данные будут представлены ниже. Затем будут представлены результаты сравнительного анализа динамики уровней АКТГ и кортизола у выживших и умерших пациентов. Однако, учитывая то, что часть вошедших в исследование пациентов получала гидрокортизон, прежде всего необходимо проанализировать влияние гидрокортизона на уровни АКТГ и кортизола в плазме крови пациентов, которым проводили УТТ. С этой целью был проведен однофакторный дисперсионный анализ. Проведенный однофакторный дисперсионный анализ продемонстрировал отсутствие влияния экзогенного гидрокортизона на уровень АКТГ и кортизола в плазме крови. Введение экзогенного гидрокортизона не влияло на уровень эндогенного кортизола и АКТГ у пациентов в критическом состоянии ($p > 0,1$).

Сравнение уровня кортизола в плазме крови у выживших и умерших пациентов представлено на Рисунке 26.

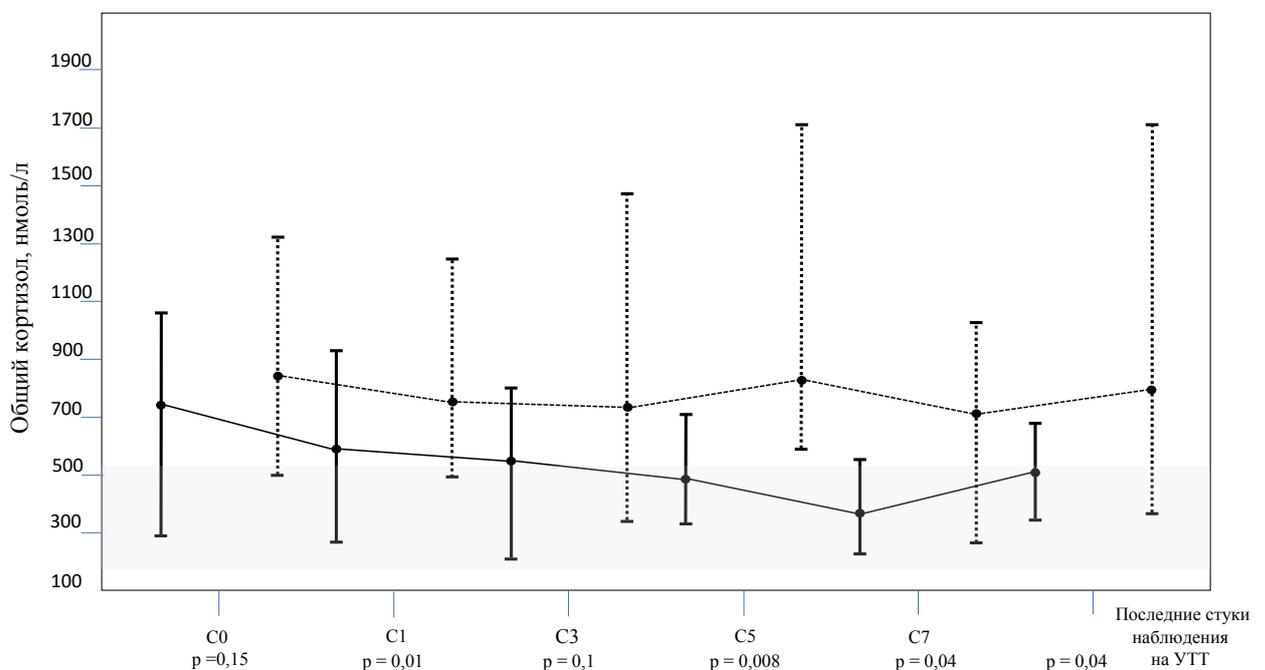


Рисунок 26 – Уровень общего кортизола у выживших (сплошная линия) и умерших пациентов (прерывистая линия) при проведении УТТ. Референсные значения уровня общего кортизола 171–536 нмоль/л

Уровень плазменного кортизола был достоверно выше у умерших пациентов на протяжении большей части периода проведения УТТ – на первые, пятые, седьмые и последние сутки. При этом обращает на себя внимание то, что у выживших пациентов медиана уровня кортизола приближена к верхнему уровню референсных значений, а у умерших пациентов, напротив, значение третьего квартиля почти вдвое превышает верхний уровень референсных значений кортизола. Эти очень важные результаты необходимо, вероятно, интерпретировать следующим образом: во-первых, повышенный уровень кортизола, полученный при анализе всех 59 пациентов, вошедших в исследование, главным образом обусловлен уровнем кортизола умерших пациентов; во-вторых, существенно повышенный уровень кортизола при проведении УТТ обусловлен, наиболее вероятно, не столько стресс-ответом, сколько феноменом резистентности к кортизолу. Стресс-ответ является механизмом, обеспечивающим в большинстве ситуаций выживание. Необходимы дальнейшие исследования. Кроме того, проблема кортикорезистентности у пациентов при УТТ не рассматривалась в литературе, что также требует дальнейших исследований.

Сравнение уровня АКТГ в плазме крови у выживших и умерших пациентов приведено на Рисунке 27.

При проведении УТТ во всех исследовательских точках уровень АКТГ оставался в пределах референсных значений и у умерших, и у выживших пациентов. В двух исследовательских точках – на третьи и в последние сутки проведения исследования – уровень АКТГ у умерших пациентов был достоверно выше, в пределах референсных значений, по сравнению с выжившими.

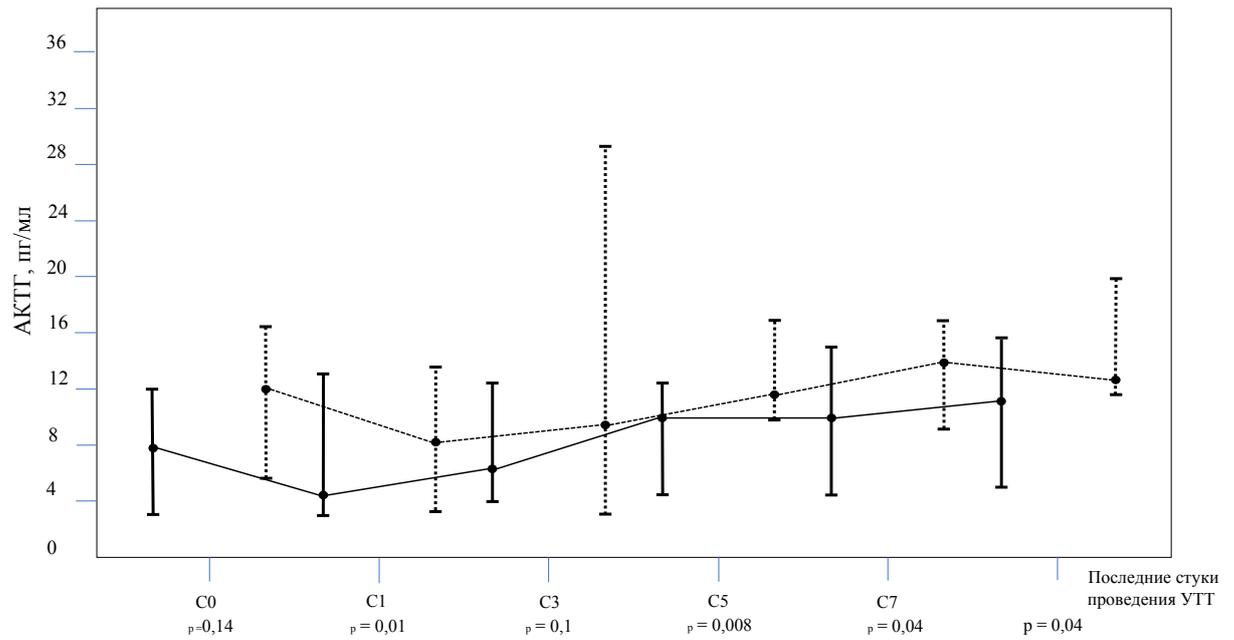


Рисунок 27 – Уровень АКТГ у выживших (сплошная линия) и умерших (прерывистая линия) пациентов при проведении УТТ. Референсные значения уровня АКТГ 4,7-48,8 пг/мл

ГЛАВА 7. ТИРЕОИДНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ УПРАВЛЕНИИ ТЕМПЕРАТУРОЙ ТЕЛА

7.1. Характеристика пациентов в зависимости от наличия/отсутствия тиреоидной дисфункции

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 43).

Таблица 43 – 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
Возраст, лет, Me (Q1–Q3)	54 (38–63,5)	55 (47–67)	0,4
Пол, мужчины/женщины, n (%)	22/19	16/2	0,009
APACHE II, Me (Q1–Q3)	23,5 (21–26)	25 (14–26)	0,2
SOFA, Me (Q1–Q3)	8 (5,8–11)	9 (6–9,5)	0,1
Индекс массы тела, кг/м ² , Me (Q1–Q3)	27,9 (25,7–31,2)	27,6 (24,2–29,9)	0,5
Сопутствующая патология:			
- гипертоническая болезнь, n (%)	20 (48,8%)	9 (21,9%)	0,93
- аортокоронарное шунтирование, n (%)	1 (2,4%)	0	–
- гепатит С, n (%)	2 (4,9%)	0	–
- сахарный диабет 2 типа, n (%)	4 (9,8%)	3 (16,7%)	0,45
- болезнь Паркинсона, n (%)	2 (4,9%)	1 (5,5%)	0,91
<i>Показания к нормотермии, n=16</i>			
- ЧМТ, n (%)	0	3 (16,7%)	
- ишемический инсульт, n (%)	0	2 (11,1%)	
- аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние, n (%)	3 (7,3%)	1 (5,5%)	0,8
- геморрагический инсульт, n (%)	5 (12,2%)	2 (11,1%)	0,9
<i>Показания к гипотермии, n=43:</i>			
- злокачественный ишемический инсульт, n (%)	9 (21,9%)	8 (44,4%)	0,07
- геморрагический инсульт, n (%)	6 (14,6%)	0	–
- гипоксически-ишемические повреждения мозга после остановки кровообращения, n (%)	1 (2,4%)	2 (11,1%)	0,16
- ЧМТ, n (%)	4 (9,8%)	0	–
- венозный инсульт, n (%)	8 (19,5%)	0	–

Продолжение Таблицы 43

Параметры	Группа V-1 (ТД+), n=41	Группа V-2 (ТД-), n=18	p
<i>Показания к гипотермии, n=43:</i> - вазоспазм и вторичная ишемия после аневризматического субарахноидального кровоизлияния, n (%)	3 (7,3%)	0	–
- геморрагическое пропитывание очага ишемии при ишемическом инсульте, n (%)	2 (4,9%)	0	–
<i>Управляемая нормотермия, n (%)</i>	8 (19,5%)	8 (44,4%)	0,047
<i>Управляемая гипотермия, n (%)</i>	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, Me (Q1–Q3)	2 (1–3)	1	0,001

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%) (Таблица 43). Показаний для проведения УГ было больше в группе V-1 – 33 (80,5%) пациента.

7.2. Коррекция тиреоидной дисфункции при управлении температурой тела

ТД была диагностирована у большинства пациентов 37/41 на 1–3 сутки (90,2%), которые нуждались в применении УТТ. При оценке клинико-лабораторных данных у подавляющего большинства пациентов при проведении УТТ ТД диагностировали и начинали терапию (Л-Т4) на С1, С2 и С3. Прежде чем назначали Л-Т4, исключали НД. При выявлении НД назначали гидрокортизон и на вторые сутки после начала лечения гидрокортизоном начинали терапию Л-Т4. В группе V-1 у 39 (95,1%) пациентов были как клинические проявления ТД, так и сниженный ТТГ, а у 2 (4,9%) пациентов – только клинические проявления ТД.

Группы были сравнены по всем критериям, в исследовательской точке 1 (непосредственно перед началом УТТ (С0); исследовательской точке 2 (первые сутки (С1 УТТ); исследовательской точке 3 (С2 УТТ); исследовательской точке 4

(С3 УТТ); исследовательской точке 5 (С5 УТТ); исследовательской точке 6 (последние сутки проведения УТТ).

В Таблице 44 представлены лабораторные данные на всех исследовательских точках. Приведены только те показатели, которые при межгрупповом сравнительном анализе продемонстрировали статистически достоверные отличия ($p < 0,05$). Значения проанализированных лабораторных критериев, для которых межгрупповые отличия не достигли уровня статистической достоверности ($p > 0,05$), приведены в Приложении Д (Таблица Д.1).

В группе V-1 (ТД+) был достоверно выше уровень натрия, хлора и АЛТ в исследовательских точках 1 (непосредственно перед началом УТТ (С0) и 2 (первые сутки (С1) УТТ), также печеночная дисфункция сохранялась в исследовательских точках 3 (С2 УТТ), 4 (С3 УТТ) и 6 (последние сутки проведения УТТ).

Таблица 44 – Сравнение групп V-1 (ТД+) и V-2 (ТД-) по лабораторным данным в исследовательской точке 1 (непосредственно перед началом УТТ (С0); исследовательской точке 2 (первые сутки (С1) УТТ); исследовательской точке 3 (С2 УТТ); исследовательской точке 4 (С3 УТТ); исследовательской точке 5 (С5 УТТ); исследовательской точке 6 (последние сутки проведения УТТ)

Параметры	Группа V-1 (ТД+), n=41	Группа V-2 (ТД-), n=18	p
<i>Исследовательская точка 1, непосредственно перед началом УТТ (С0)</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, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	37 (18,2–73)	19 (12,9–27)	0,04
ТТГ, (мЕД/л), Ме (Q1–Q3)	0,48 (0,2–1)	0,19 (0,05–2,1)	0,3
св. Т4, пмоль/л, Ме (Q1–Q3)	16,7 (14,1–18,5)	10,6 (10–11,2)	0,001
св. Т3, пмоль/л, Ме (Q1–Q3)	3 (2,7–4,1)	4,4 (3–7,2)	0,03
<i>Исследовательская точка 2, первые сутки (С1) 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, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	57 (31–118)	21 (19–43)	0,03
ТТГ, (мЕД/л), Ме (Q1–Q3)	0,4 (0,12–0,93)	0,27 (0,15–2)	0,5
св. Т4, пмоль/л, Ме (Q1–Q3)	15,7 (11,4–18,0)	14,5 (11,9–17,6)	0,3
св. Т3, пмоль/л, Ме (Q1–Q3)	3,0 (2,5–3,2)	3,6 (3–6,6)	0,03

Продолжение Таблицы 44

Параметры	Группа V-1 (ТД+), n=41	Группа V-2 (ТД-), n=18	p
<i>Исследовательская точка 3, С2 УТТ</i>			
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1–Q3)	0,23 (0,1–0,2)	0,07 (0,07–0,09)	0,02
АЛТ, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	23 (18–81)	18 (15–20,1)	0,03
<i>Исследовательская точка 4, С3 УТТ</i>			
АЛТ, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	275 (59–547)	20 (17–29)	0,02
АСТ, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	110 (54–201)	19 (13–31,7)	0,002
ТТГ, мЕд/л, Ме (Q1–Q3)	0,31 (0,11–1,09)	0,34 (0,16–2,3)	0,7
св. Т4, пмоль/л, Ме (Q1–Q3)	16 (12,8–18,4)	14,9 (13,6–18)	0,7
св. Т3, пмоль/л, Ме (Q1–Q3)	3,3 (3,01–4,6)	3,9 (2,3–4,3)	0,06
<i>Исследовательская точка 5, С5 УТТ</i>			
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1–Q3)	0,15 (0,08–0,23)	0,07 (0,01–0,09)	0,04
ТТГ, мЕд/л, Ме (Q1–Q3)	0,6 (0,1–0,9)	0,7 (0,4–3,2)	0,3
св. Т4, пмоль/л, Ме (Q1–Q3)	15,6 (11,5–16,8)	14 (13–15,5)	0,5
св. Т3, пмоль/л, Ме (Q1–Q3)	3,8 (3,1–4,7)	4,1 (2,9–4,7)	0,06
<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, ммоль/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
ТТГ, мЕд/л, Ме (Q1–Q3)	0,3 (0,08–0,6)	0,9 (0,74–1,04)	0,03
св. Т4, пмоль/л, Ме (Q1–Q3)	13,5 (11,9–17,7)	13,8 (11,8–17,7)	0,08
св. Т3, пмоль/л, Ме (Q1–Q3)	3,1 (2,6–4,1)	4,1 (3,7–4,4)	0,07
Примечание: Референсные значения – ТТГ 0,4–4,0 мЕд/л; св. Т4 12–22 пмоль/л; св. Т3 3,1–6,8 пмоль/л			

Потребность в норадреналине в группе V-1 (ТД+) была достоверно значительно выше в исследовательских точках 1 (непосредственно перед началом УТТ (С0), 2 (первые сутки (С1 УТТ), 3 (С2 УТТ) и в исследовательской точке 6 (последние сутки проведения УТТ). Это свидетельствует о статистически более частом развитии органной дисфункции (печеночной дисфункции и сосудистой недостаточности) у пациентов с ТД, находящихся в КС и требовавших применения УТТ. Частота применения допамина достоверно не различалась между группой V-1 (ТД+) - 9/41 (21,9%) и V-2 (ТД-) 1/18 (5,5%), p=0,3.

В последние сутки проведения УТТ уровень С-реактивного белка возрос и был достоверно выше в группе V-1 (ТД+) (131 (74–201) мг/л). Это свидетельствует о том, что эндокринная, в частности тиреоидная, дисфункция ассоциирована с развитием органных дисфункций, не связанных с появлением нозокомиальных

бактериальных осложнений, которые развиваются позднее – при проведении УТТ и так же, как и ТД, могут предшествовать развитию органических дисфункций.

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 28). 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 28). При этом ТТГ в обеих группах был низкий или ближе к нижней границе нормы.

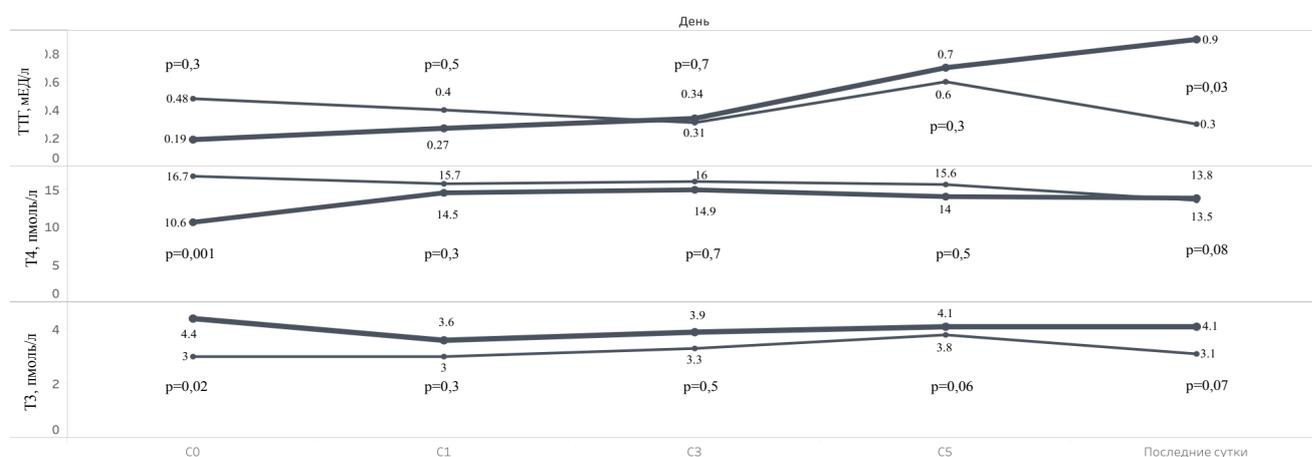


Рисунок 28 – Уровень ТТГ, св. Т4, св. Т3 у пациентов в группе V-1 (ТД+) (сплошная тонкая линия) и V-2 (ТД-) (сплошная толстая линия)

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 ЦНС) 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 ПОД, развитию септического шока. Это достоверно свидетельствует о том, что ТД и ПОД патогенетически ассоциированы друг с другом у пациентов в остром периоде повреждения головного мозга, находящихся в КС и требовавших применения УТТ.

В Таблице 45 приведен спектр, частота и сроки развития осложнений, развившихся у пациентов групп V-1 (ТД+) и V-2 (ТД-).

Таблица 45– Частота осложнений и сроки их развития в группе V-1 (ТД+) и группе V-2 (ТД-)

Типы осложнений	Группа V-1 (ТД+), n=41	Группа V-2 (ТД-), n=18	P
Сосудистая недостаточность, n (%)	39 (95,1%)	6 (33,3%)	0,001
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	1 (2)	1 (2)	
Сердечная дисфункция	41 (100%)	3 ()	-
Латеральная дислокация структур мозга более 10 мм, n (%)	6 (14,6 %)	3 (16,7%)	0,96
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	0	1	
Критический вазоспазм (индекс Линдегарда более 6), n (%)	4 (9,8%)	1 (5,6%)	0,59
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	0	1	
Несахарный диабет, n (%)	3 (7,3%)	0	–
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	2 (3)	–	
ТЭЛА, n (%)	1 (2,4%)	1 (5,6%)	0,54
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	1	3	
Резистентная гемодинамически значимая брадикардия, потребовавшая установки ЭКС, n (%)	2 (4,9%)	0	-
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	2	-	
Пневмония, n (%)	17 (41,5%)	8 (44,4%)	0,83
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	4 (3–6)	5 (3–6)	
Антифосфолипидный синдром, n (%)	2 (4,9%)	0	–
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	1 (0)	–	
Инфекция ЦНС, n (%)	3 (7,3%)	1 (5,6%)	0,8
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	5 (6)	4	
Сепсис, n (%)	17 (41,4%)	2 (11,1%)	0,71
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	6 (5–7)	7	
Желудочно-кишечная дисфункция, n (%)	41 (100%)	4 (22,2%)	-
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	1 (2–3)	6 (8)	
Почечная дисфункция, n (%)	16 (39%)	6 (33,3%)	0,67
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	3 (2–5)	4 (7,5)	
Печеночная дисфункция, n (%)	10 (24,4%)	3 (16,7%)	0,51
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	3 (2–6)	4 (6)	
Септический шок, частота развития, n (%)	14 (34,1%)	1 (5,6%)	0,02
Общая летальность, n (%)	13 (31,7%)	7 (38,9%)	0,45

Приведенные данные свидетельствуют о том, что сосудистая дисфункция развивалась и выявлялась достоверно чаще у пациентов с ТД (группа V-1) и

развивалась существенно раньше манифестации инфекционных осложнений (пневмония, инфекция ЦНС) и сепсиса. Это доказывает то, что, с одной стороны, причиной сосудистой недостаточности не всегда является все являются инфекционные осложнения, с другой стороны, ТД непосредственно предшествует манифестации ПОД, развитию септического шока. Это достоверно свидетельствует о том, что ТД и ПОД патогенетически ассоциированы друг с другом у пациентов в остром периоде повреждения головного мозга, находящихся в КС и требовавших применения УТТ.

Разрешение септического шока у пациентов в группе V-1 (ТД+) наблюдалось у 5/14 пациентов (35,7%).

Представленные данные (Таблица 45) свидетельствуют о том, что пациенты несмотря на тяжесть состояния пациентов с ТД, требовавшие достоверно более длительное лечение в условиях ОРИТ, имели сопоставимый исход в отношении летальности по сравнению с группой без ТД. Вероятно, это связано с тем, что пациенты этой группы получали своевременно заместительную терапию Л-Т4 и гидрокортизона (95,1%).

7.3. Сравнительный анализ пациентов в зависимости от исхода

В Таблице 46 представлены данные о видах УТТ и частоте выявления ТД.

Таблица 46 – Управляемая нормотермия и управляемая гипотермия и терапия Л-Т4 у выживших и умерших пациентов в период проведения УТТ

Параметры	Выжившие, n=39	Умершие, n=20	p
Управляемая гипотермия, n (%)	25 (64,1%)	18 (90%)	0,034
Управляемая нормотермия, n (%)	14 (35,9%)	2 (10%)	0,034
Терапия Л-Т4:	31 (79,4%)	12 (60%)	0,11
С1, n (%)	20 (51,3%)	8 (40%)	0,41
С2, n (%)	5 (12,8%)	3 (15%)	0,82
С3, n (%)	2 (5,1%)	1 (5%)	0,98
С4, n (%)	4 (10,2%)	-	

При проведении УТТ потребность в Л-Т4 не различалась между выжившими и умершими пациентами.

С целью изучения особенностей течения ТД при проведении УТТ была проанализирована динамика уровня ТТГ, св. Т4, св. Т3 у всех включенных в исследование 59 пациентов. Далее был проведен сравнительный анализ динамики уровня ТТГ, св. Т4, св. Т3 у выживших и умерших пациентов. При выявлении клиничко-лабораторных признаков ТД назначали Л-Т4, что учитывалось при интерпретации уровня ТТГ, св. Т4, св. Т3.

Медиана уровня св. Т3 при проведении УТТ была у нижней границы нормы за исключением 5-х суток, когда она была ниже нормы. Однако первый квартиль значений св. Т3 был ниже нормы на протяжении всего времени исследования. Это свидетельствует о развитии ТД, вторичной или третичной, как минимум, у четверти пациентов при проведении УТТ.

Была проанализирована динамика уровня ТТГ, св. Т4, св. Т3 в плазме крови у пациентов в зависимости от исхода (выжившие/умершие пациенты).

На Рисунке 29 представлены результаты между выжившими и умершими пациентами по уровню ТТГ при проведении УТТ.

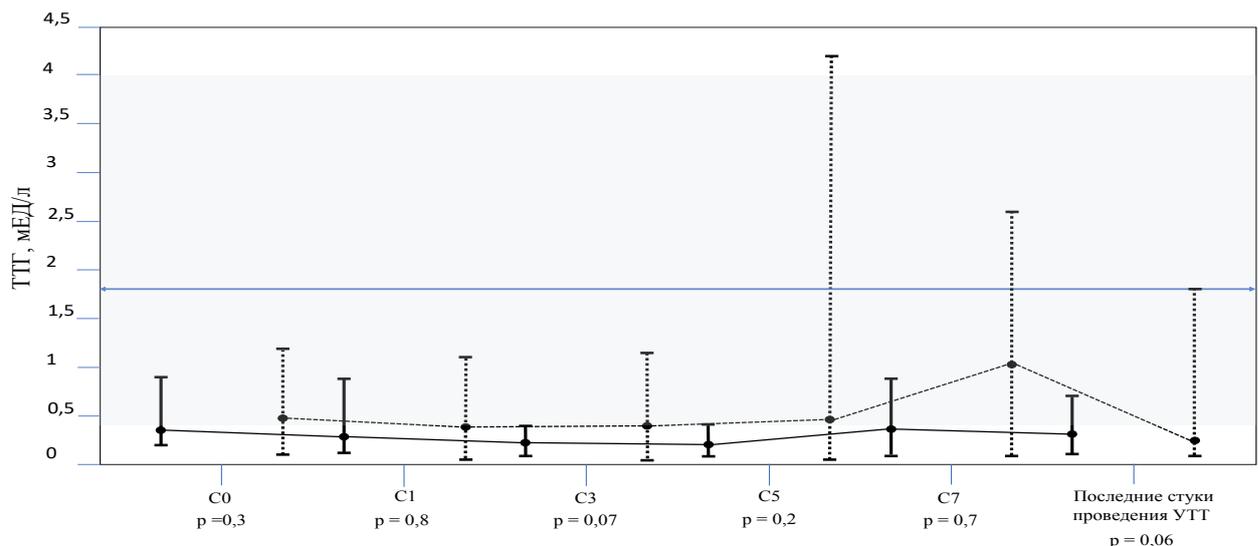


Рисунок 29 – Уровень ТТГ у выживших (сплошная линия) и умерших (прерывистая линия) пациентов при проведении УТТ.

Референсные значения уровня ТТГ 0,4–4,0 мЕД/л

Уровень ТТГ в плазме крови был ниже референсных значений на всем протяжении исследования у выживших пациентов и на 7-е, и в последние сутки проведения УТТ у умерших пациентов. Однако достоверных отличий между группами не было.

Достоверной разницы между выжившими и умершими пациентами по уровню св. Т4 выявлено не было (Рисунок 30).

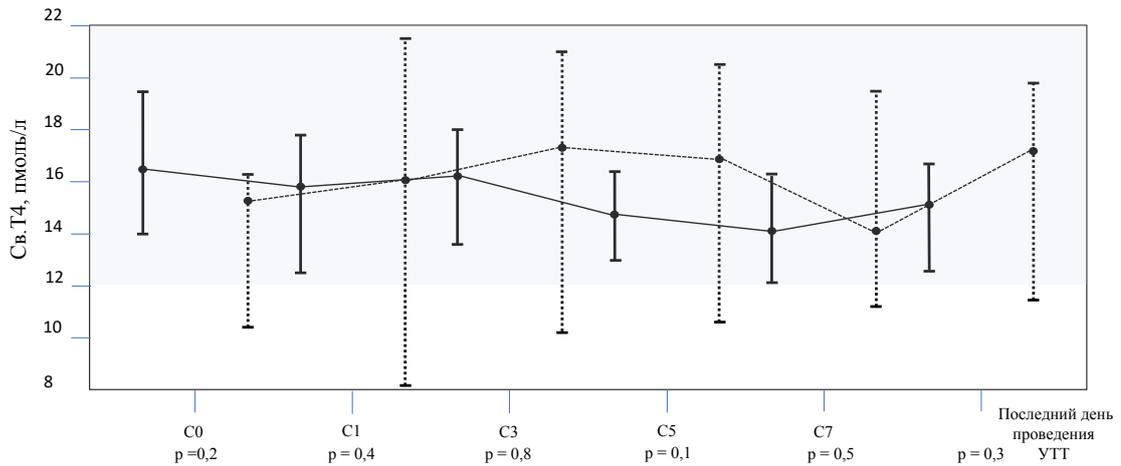


Рисунок 30 – Уровень Т4 у выживших (сплошная линия) и умерших (прерывистая линия) пациентов при проведении УТТ

Достоверной разницы между выжившими и умершими пациентами по уровню св. Т3 выявлено не было (Рисунок 31).

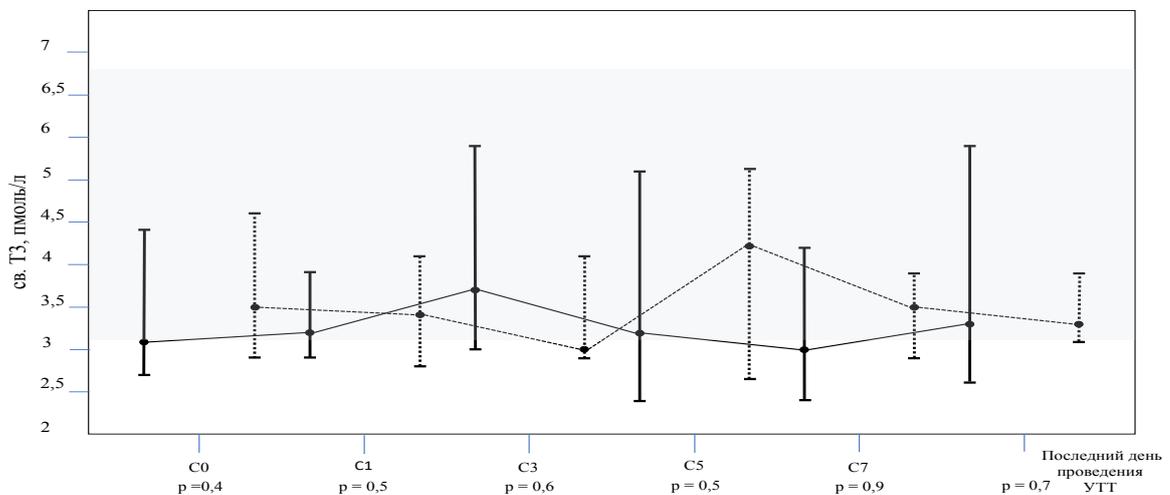


Рисунок 31 – Уровень Т3 у выживших (сплошная линия) и умерших (прерывистая линия) пациентов при проведении УТТ

Таким образом, в период проведения УТТ достоверно значимых различий по уровню ТТГ, св. Т4, св. Т3 между выжившими и умершими пациентами не было выявлено. Однако уровень ТТГ был ниже референсных значений как у выживших, так и умерших пациентов.

ГЛАВА 8. СОЧЕТАНИЕ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ И ТИРЕОИДНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ УПРАВЛЕНИИ ТЕМПЕРАТУРОЙ ТЕЛА

8.1. Характеристика пациентов в зависимости от наличия/отсутствия тиреоидной и надпочечниковой дисфункции

Выше были представлены данные о НД и ТД при проведении УТТ. С целью изучения влияния НД и ТД на течение заболевания и его исходы у пациентов, находящихся в КС и требовавших применения УТТ, эти варианты эндокринной дисфункции рассматривали изолированно друг от друга, что позволило изучить роль каждой из эндокринной дисфункции в отдельности. Однако у пациентов, которым требовалось применение УТТ, может формироваться сочетание НД и ТД. Такое сочетание, безусловно, изменяет тяжесть состояния пациентов и, возможно, исход заболевания.

Группы были сравнены по демографическим данным, спектру сопутствующих патологий и тяжести состояния пациентов непосредственно перед началом проведения УТТ.

Перед началом УТТ пациенты с НД+ТД (группа VI-1) имели достоверно более высокую балльную оценку по шкале SOFA по сравнению с пациентами без НД+ТД (группа VI-2), что, очевидно, свидетельствует о том, что такое сочетание эндокринопатий существенно утяжеляет состояние пациентов (Таблица 47).

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-). Частота встречаемости патологии и состояния, требующие применения УГ или УН не различались между группами (Таблица 47).

Таблица 47 – Сравнение групп VI-1 (НД+, ТД+) и VI-2 (ТД-, НД-) по демографическим показателям, спектру сопутствующих патологий и тяжести состояния непосредственно перед началом проведения УТТ

Параметры	Группа VI-1 (НД+, ТД+), n=39	Группа VI-2 (НД-, ТД-), n=12	P
Возраст, лет	54 (38–63)	52 (35–67)	0,3
АРАСНЕ II	23,5 (21–26)	25 (14–26)	0,2
SOFA, Me (Q1-Q3)	8 (6,5–11)	7 (6–8)	0,01
Индекс массы тела, кг/м ² , Me (Q1–Q3)	27,3 (25–31,2)	28 (25,4–29,6)	0,1
<i>Сопутствующая патология:</i>			
- гипертоническая болезнь, n (%)	20 (51,3%)	9 (75%)	0,1
- аортокоронарное шунтирование, n (%)	1 (2,6%)	0	–
- гепатит С, n (%)	2 (5,1%)	0	–
- сахарный диабет 2 типа, n (%)	4 (10,2%)	3 (25%)	0,19
- болезнь Паркинсона, n (%)	2 (5,1%)	1 (8,3%)	0,68
<i>Показания к нормотермии, n=14:</i>			
- ЧМТ, n (%)	0	2 (16,7%)	
- ишемический инсульт, n (%)	0	1 (8,3%)	
- аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние, n (%)	3 (7,7%)	1 (8,3%)	0,9
- геморрагический инсульт, n (%)	5 (12,8%)	2 (16,7%)	0,73
<i>Показания к гипотермии, n=37:</i>			
- злокачественный ишемический инсульт, n (%)	7 (17,9%)	4 (33,3%)	0,09
- геморрагический инсульт, n (%)	6 (15,4%)		
- гипоксически-ишемические повреждения мозга после остановки кровообращения, n (%)	1 (2,6%)	2 (16,7%)	0,06
- ЧМТ, n (%)	4 (10,2%)	0	–
- венозный инсульт, n (%)	8 (20,5%)	0	–
- вазоспазм и вторичная ишемия после аневризматического субарахноидального кровоизлияния, n (%)	3 (7,7%)	0	–
- геморрагического пропитывания очага ишемии при ишемическом инсульте, n (%)	2 (5,1%)	0	–
<i>Управляемая нормотермия, n (%)</i>	8 (20,5%)	4 (33,3%)	0,36
<i>Управляемая гипотермия, n (%)</i>	31 (79,5%)	8 (66,7%)	0,36
Перевод из клиники первичной госпитализации, n (%)	16 (41%)	2 (16,7%)	0,12
Сутки от момента заболевания до инициации УТТ, Me (Q1–Q3)	2 (1–3)	1	0,001

8.2. Коррекция надпочечниковой и тиреоидной дисфункции при управлении температурой тела

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 (С1) от момента начала УТТ, исследовательская точка 3 – третьи сутки (С2) от момента начала УТТ, исследовательская точка 4 – пятые сутки (С3) от момента начала УТТ, исследовательская точка 5 (С5), исследовательская точка 6 (последние сутки проведения УТТ). Экзогенный гидрокортизон реализовывает свои эффекты на третьи сутки. Так как назначение гидрокортизона в проводимой работе было на нулевые сутки, в первые и вторые сутки, оценка эффективности фармакологической компенсации НД проводилась также на С3 и С5. Выбор исследовательской точки 6 обусловлен фактом прекращения УТТ.

В основе межгруппового сравнения в различных исследовательских точках лежала динамическая оценка наличия/отсутствия органной дисфункции, потребности в вазопрессорах, электролитные и гормональные нарушения у пациентов с/без терапии гидрокортизоном. Затем интерпретировали полученные данные.

В Таблице 48 представлены только те показатели, которые при межгрупповом сравнительном анализе продемонстрировали статистически достоверные отличия ($p < 0,05$). Значения проанализированных лабораторных критериев, для которых межгрупповые отличия не достигли уровня статистической достоверности ($p > 0,05$), приведены в Приложении Е (Таблица Е.1).

В группе VI-1 (НД+, ТД+) был достоверно выше уровень натрия и хлора в исследовательских точках 1 (непосредственно перед началом (С0) УТТ) и 2 (первые сутки (С1) УТТ). Печеночная дисфункция 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. Таким образом, статистически более часто наблюдается развитие органной (печеночной, сосудистой) дисфункции у пациентов при сочетанной эндокринопатии, находящихся в КС и требовавших применения УТТ.

Таблица 48 – Сравнение групп VI-1 (НД+, ТД+) и VI-2 (НД-, ТД-) по лабораторным данным в исследовательской точке 1 (непосредственно перед началом УТТ (C0); исследовательской точке 2 (первые сутки (C1) УТТ); исследовательской точке 3 (C2 УТТ); исследовательской точке 4 (C3 УТТ); исследовательской точке 5 (C5 УТТ); исследовательской точкой 6 (последние сутки проведения УТТ)

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, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	41 (19–71)	14 (11–28)	0,03
ТТГ, (мЕД/л), Ме (Q1–Q3)	0,48 (0,2–1,1)	0,2 (0,07–1,9)	0,3
св. Т4, пмоль/л, Ме (Q1–Q3)	16 (14–19,4)	14,6 (10–16,2)	0,1
св. Т3, пмоль/л, Ме (Q1–Q3)	3,1 (2,5–4,1)	4,3 (3,2–6,0)	0,02
АКТГ, пг/мл, Ме (Q1–Q3)	8,2 (7,1–17,2)	11 (9,1–22,6)	0,3
Общий кортизол, нмоль/л, Ме (Q1–Q3)	451 (248–720)	757 (451–930)	0,04
<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, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	60 (41–118)	18 (15–45)	0,02
ТТГ, (мЕД/л), Ме (Q1–Q3)	0,4 (0,1–0,87)	0,35 (0,19–2,3)	0,8
св. Т4, пмоль/л, Ме (Q1–Q3)	15,7 (11,4–18,0)	14,2 (11,8–18)	0,3
св. Т3, пмоль/л, Ме (Q1–Q3)	3,3 (2,6–3,4)	3,3 (3,1–5,9)	0,3
АКТГ, пг/мл, Ме (Q1–Q3)	6,4 (3,2–11)	3,7 (2,3–14,2)	0,7
Общий кортизол, нмоль/л, Ме (Q1–Q3)	421 (201–654)	523 (501–721)	0,2
<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, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	29 (16–80)	17 (11–20)	0,02

Продолжение Таблицы 48

Параметры	Группа VI-1 (НД+, ТД+), n=39	Группа VI-2 (НД-, ТД-), n=12	P
<i>Исследовательская точка 4, С3 УТТ</i>			
АЛТ, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	188 (70–348)	18 (15–29)	0,001
АСТ, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	105 (59–187)	21 (11–35)	0,001
ТТГ, (мЕД/л), Ме (Q1–Q3)	0,29 (0,1–1,1)	0,3 (0,11–2,1)	0,5
св. Т4, пмоль/л, Ме (Q1–Q3)	17,1 (12,1–17,8)	13,4 (13,1–18,5)	0,2
св. Т3, пмоль/л, Ме (Q1–Q3)	3,2 (3–4,9)	3,3 (2,1–4,8)	0,7
АКТГ, пг/мл, Ме (Q1–Q3)	8,2 (6–15)	10,1 (6–29,1)	0,7
Общий кортизол, нмоль/л, Ме (Q1–Q3)	367 (201–723)	403 (189–678)	0,6
<i>Исследовательская точка 5, С5 УТТ</i>			
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1–Q3)	0,13 (0,06–0,25)	0,05 (0,02–0,07)	0,01
ТТГ, мЕД/л, Ме (Q1–Q3)	0,31 (0,11–1,09)	0,31 (0,19–3,1)	0,5
св. Т4, пмоль/л, Ме (Q1–Q3)	15 (12,2–18,4)	13,9 (13,1–18,9)	0,6
св. Т3, пмоль/л, Ме (Q1–Q3)	3,1 (3,1–4,4)	3,9 (2,7–4,2)	0,05
АКТГ, пг/мл, Ме (Q1–Q3)	11,2 (6,3–18,3)	5,9 (3,7–17,9)	0,14
Общий кортизол, нмоль/л, Ме (Q1–Q3)	472 (375–789)	740 (403–859)	0,23
<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
ТТГ, мЕД/л, Ме (Q1–Q3)	0,3 (0,05–0,61)	1 (0,73–1,57)	0,03
св. Т4, пмоль/л, Ме (Q1–Q3)	13,5 (11,1–16,2)	13,1 (12,2–18,1)	0,08
св. Т3, пмоль/л, Ме (Q1–Q3)	3,1 (2,7–3,9)	3,9 (3,2–4,7)	0,2
АКТГ, пг/мл, Ме (Q1–Q3)	11,1 (8,9–15,8)	12,9 (4,1–24,9)	0,4
Общий кортизол, нмоль/л, Ме (Q1–Q3)	474 (310–591)	701 (501–1112)	0,03
Примечание: Референсные значения – АКТГ 4,7–48,8 пг/мл; общий кортизол 171–536 нмоль/л; ТТГ 0,4–4,0 мЕД/л; св. Т4 12–22 пмоль/л; св. Т3 3,1–6,8 пмоль/л			

В группе VI-1 (НД+, ТД+) уровень св. Т3 в плазме крови достоверно значимо отличался в пределах референсных значений от группы VI-2 (НД-, ТД-) в исследовательских точках 1 (непосредственно перед началом (С0) УТТ) и 2 (первые сутки (С1) УТТ).

Уровень ТТГ в исследовательской точке 6 (последние сутки проведения УТТ) был ниже референсных значений в группе VI-1 (НД+, ТД+) и достоверно значимо отличался от группы VI-2 (НД-, ТД-).

При оценке гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы уровень плазменного кортизола в группе VI-2 (НД-, ТД-) был выше референсных значений и достоверно значимо отличался от группы VI-1 (НД+, ТД+). Таким образом, ТД и

НД у пациентов, находящихся в КС и требовавших применения УТТ, была вторичной или третичной в отличие от пациентов, находящихся в КС и требовавших применения ЭКМО, у которых ТД и НД развивались вследствие феномена резистентности и первичной эндокринной дисфункции.

8.3. Сравнительный анализ пациентов в зависимости от исхода

В Таблице 49 приведены спектр, частота и сроки развития осложнений, развившихся у пациентов групп VI-1 (НД+, ТД+) и VI-2 (НД-, ТД-) во время проведения УТТ.

Таблица 49 – Частота осложнений и сроки их развития в группе VI-1 (НД+, ТД+) и в группе VI-2 (НД-, ТД-)

Типы осложнений	Группа VI-1 (НД+, ТД+), n=39	Группа VI-2 (НД-, ТД-), n=12	p
Латеральная дислокация структур мозга более 10 мм, n (%)	6 (15,4%)	3 (25%)	0,36
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	0	1	
Критический вазоспазм (индекс Линдегарда более 6), n (%)	4 (10,3%)	0	-
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	0	1	
Эпилептический статус, n (%)	2 (5,1%)	1 (8,3%)	0,68
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	0	0	
Несахарный диабет, n (%)	3 (7,6%)	0	-
Сроки развития, сутки, Me(Q1–Q3)	2 (3)	-	
ТЭЛА, n (%)	1 (2,5)	1 (8,3%)	0,36
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	1	3	
Резистентная гемодинамически значимая брадикардия, потребовавшая установки ЭКС, n (%)	2 (5,1%)	0	-
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	2	-	
Пневмония, n (%)	17 (43,6)	4 (33,3%)	0,52
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	4 (3–6)	5 (3–6)	
Антифосфолипидный синдром, n (%)	2 (5,1%)	0	-
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	1 (0)	-	
Инфекция ЦНС, n (%)	3 (7,7%)	1 (8,3)	0,4
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	5 (6)	4	
Сепсис	17 (43,6)	2 (16,7)	0,09
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	6 (5–7)	7	

Продолжение Таблицы 49

Типы осложнений	Группа VI-1 (НД+, ТД+), n=39	Группа VI-2 (НД-, ТД-), n=12	p
Почечная дисфункция, n (%)	16 (41%)	4 (33,3%)	0,63
Сроки развития, сутки Me (Q1–Q3)	3 (2–5)	4 (6)	
Печеночная дисфункция, n (%)	10 (25,6%)	2 (16,7%)	0,52
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	3 (2–6)	4 (6)	
Панкреатит, n (%)	1 (2,4%)	0	-
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	3	-	
Септический шок, частота развития, n (%)	14 (35,9%)	1 (8,3)	0,067
Общая летальность, n (%)	12 (30,8%)	5 (41,7%)	0,22

В группе VI-1 (НД+, ТД+) мы не выявили достоверных различий по исследуемым параметрам по сравнению с группой VI-2 (НД-, ТД-). Необходимы дальнейшие исследования.

Таким образом, у пациентов, находящихся в КС и требовавших применения УТТ по поводу повреждения головного мозга различного генеза, наличие ТД сопровождающееся сосудистой недостаточностью обусловлено, прежде всего, патогенезом развития эндокринопатий. У пациентов, находящихся в КС и требовавших применения УТТ, НД и ТД вероятно развивается вследствие морфологического повреждения мозга и обусловлена вторичной и/или третичной эндокринной дисфункцией. Фактически у этой группы пациентов развивается пангипопитуитаризм.

Ниже представлены два клинических наблюдения: первое иллюстрирует пациента с НД и ТД при нетравматическом САК и необходимостью применения УН, второе – пациент с НД и ТД при геморрагическом инсульте и необходимостью применения УГ.

8.4. Клиническое наблюдение 3

Больной З., 57 лет, заболел остро, когда появилась сильная головная боль. Пациент госпитализирован в клинику первичной госпитализации. На момент поступления уровень сознания по шкале кома Глазго – 14 баллов, дезориентирован в пространстве и времени, дизартрия. Индекс массы тела 31,9 кг/м². Температура

36,9° С. Дыхание самостоятельное, инсуффляция увлажненным кислородом 3 л/мин, частота дыхательных движений 20/мин. SpO₂ при пульсоксиметрии 98%. ЧСС 70–80 уд/мин, АД 130–170/70–80 мм рт.ст. Диагностирована мешотчатая аневризма передней соединительной артерии и передней мозговой артерии (ПСА-ПМА) и САК. На вторые сутки пациент был переведен в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России с диагнозом «Нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние, мешотчатая аневризма левой ПСА-ПМА, Hunt Hess III» (Рисунок 32). Сопутствующая патология. Гипертоническая болезнь. Ожирение 1 степени по ВОЗ (ИМТ 33,2 кг/м²). По данным транскраниальной доплерографии скорость кровотока по церебральным артериям основания мозга были в пределах нормы. В день госпитализации было проведено оперативное вмешательство – микрохирургическое клипирование аневризмы ПСА-ПМА слева.

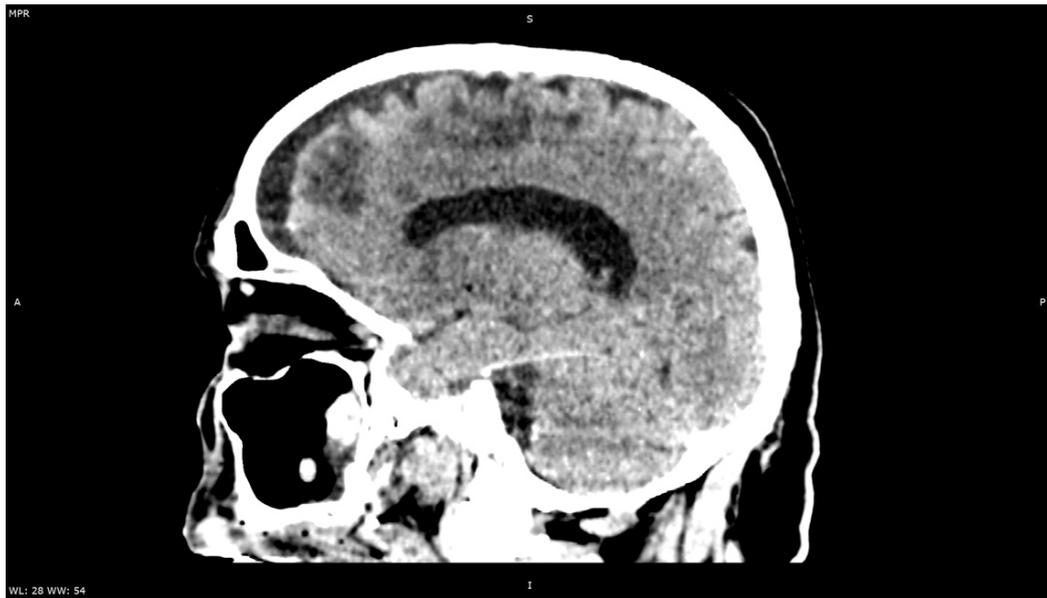


Рисунок 32 – Нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние, мешотчатая аневризма левой ПСА-ПМА, Hunt Hess III

После окончания операции пациент был переведен в ОРИТ на ИВЛ. Обращала на себя внимание нестабильная гемодинамика, потребовавшая введения норадrenalина в дозе 1,3–1,5 мкг/кг/мин. В связи с необходимостью введения высоких доз норадrenalина к терапии был добавлен гидрокортизон в начальной дозе 300 мг (100 мг в/в болюсно, далее по 50 мг каждые 6 часов). С целью

инвазивного мониторинга артериального давления была выполнена катетеризация лучевой артерии. АД 110–120/70–75 мм рт. ст., ЧСС 67–71 уд в мин. По назогастральному зонду получено застойное желудочное отделяемое. Кишечные шумы при аускультации отсутствовали. Развилась лихорадка до 40° С.

Показатели клинического и биохимического анализов крови были в пределах нормы. При контрольном КТ-исследовании головного мозга были выявлены послеоперационные изменения и незначительная дислокация срединных структур справа налево (Рисунок 33).

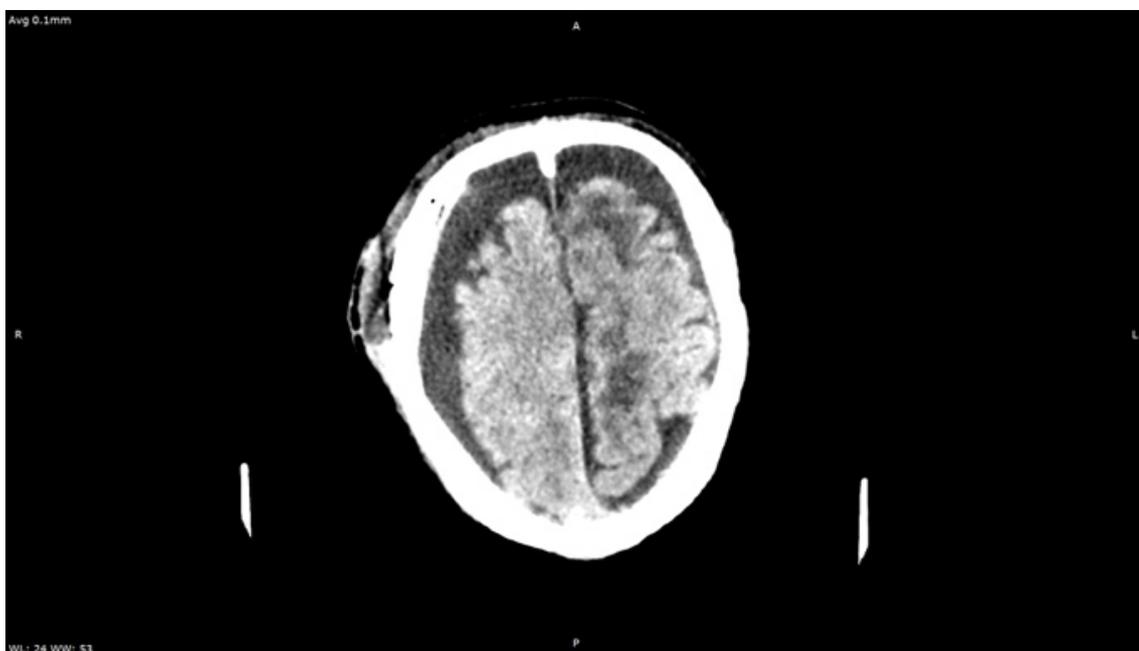


Рисунок 33 – КТ-исследование головного мозга, послеоперационные изменения и незначительная дислокация срединных структур справа налево

По лабораторным данным обращало на себя внимание повышение уровней С-реактивного белка до 60,1 мг/л, мочевины до 10,3 ммоль/л и креатинина до 133,2 мкмоль/л. Уровень натрия был в пределах нижней границы референсных значений – 137 ммоль/л. Уровни кортизола и АКТГ в плазме крови составили 1435 нмоль/л и 3 пг/дл, соответственно (Рисунок 34 и Рисунок 35).



Рисунок 34 – Динамика уровня кортизола в плазме крови в день поступления, на первые сутки (начало терапевтической нормотермии), на третьи сутки (завершение терапевтической нормотермии)

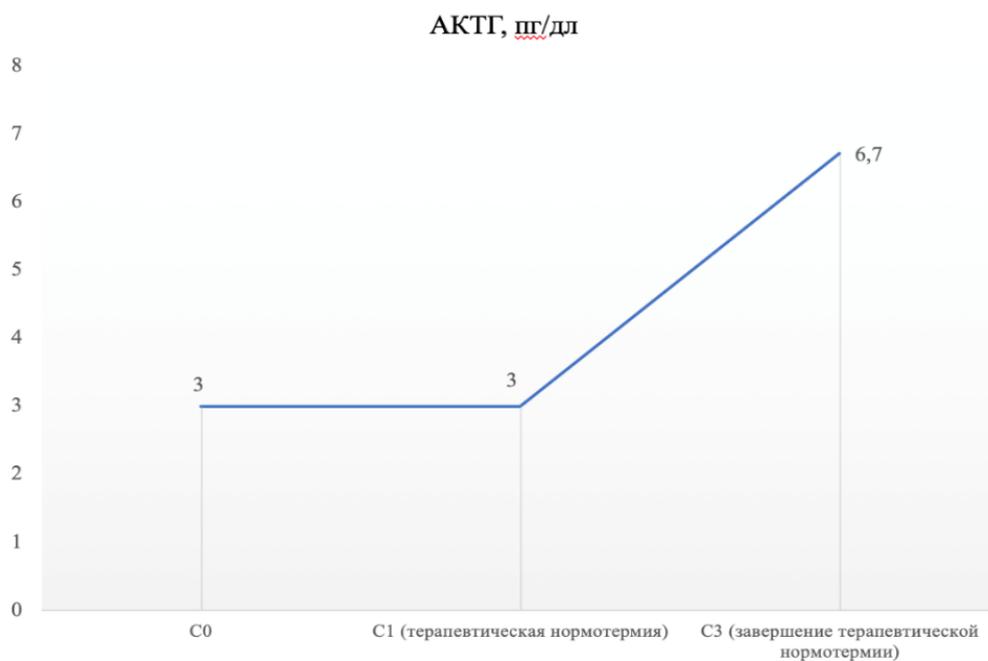


Рисунок 35 – Динамика уровня АКТГ в плазме крови в день поступления, на первые сутки (начало терапевтической нормотермии), на третьи сутки (завершение терапевтической нормотермии)

Уровень ТТГ в плазме крови составил 0,2 мЕД/л, св. Т4 17 пмоль/л, св. Т3 2,1 пмоль/л (Рисунки 36–38).

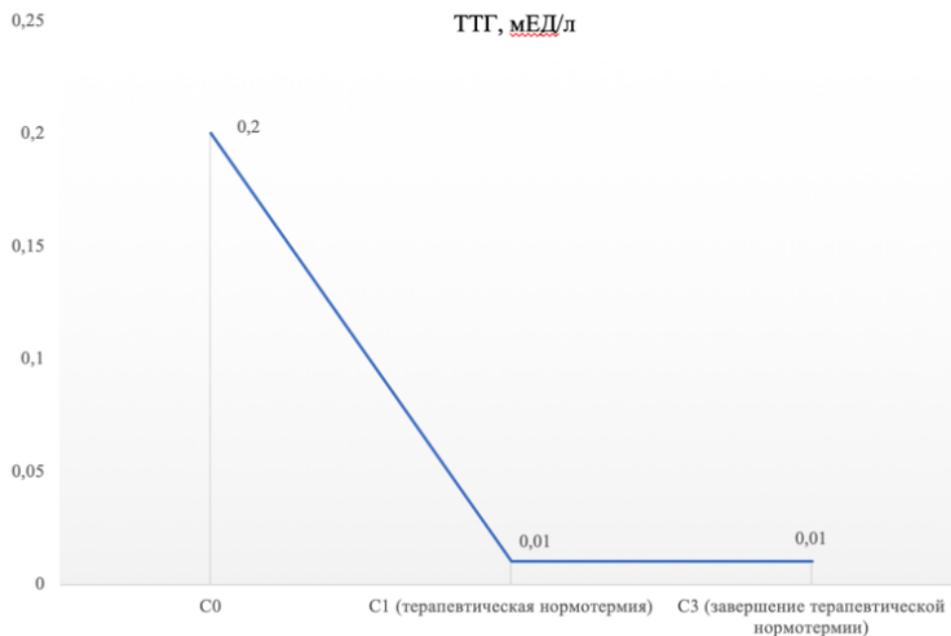


Рисунок 36 – Динамика уровня ТТГ в плазме крови в день поступления, на первые сутки (начало терапевтической нормотермии), на третьи сутки (завершение терапевтической нормотермии)

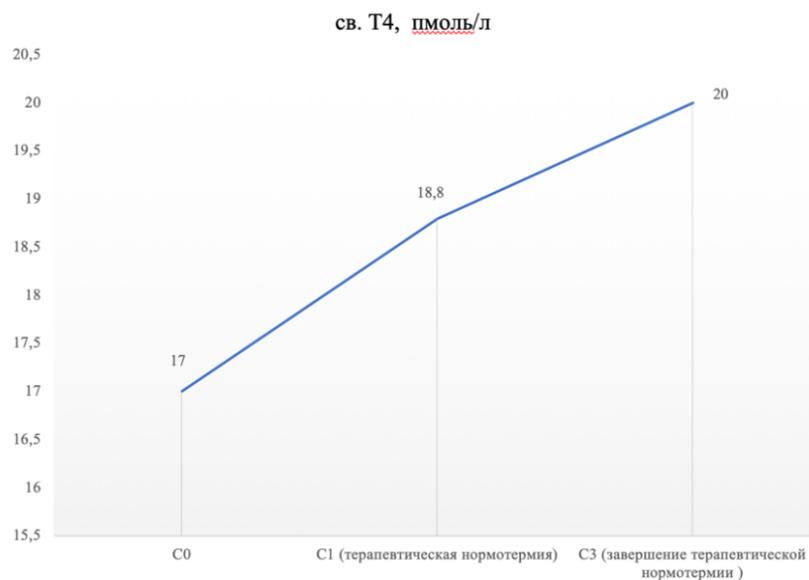


Рисунок 37 – Динамика уровня св. Т4 в плазме крови в день поступления, на первые сутки (начало терапевтической нормотермии), на третьи сутки (завершение терапевтической нормотермии)



Рисунок 38 – Динамика уровня св. ТЗ в плазме крови в день поступления, на первые сутки (начало терапевтической нормотермии), на третьи сутки (завершение терапевтической нормотермии)

Пациенту проводили противоотечную терапию гипертоническим раствором 3% натрия хлорида, инфузионную и антисекреторную терапию, продолжили мониторинг гемодинамики с поддержанием целевого уровня АД. В назогастральный зонд начато введение солевых растворов и парентеральное питание. Вместе с этим начата терапия, направленная на стимуляцию желудочно-кишечного тракта: введение вазелинового масла в назогастральный зонд, парентеральное введение метоклопрамида, эритромицина и прозерина, а также выполнение очистительных клизм. В связи с лихорадкой, резистентной к фармакологическим методам снижения температуры тела, начали УТТ в виде управляемой нормотермии (УН) при помощи наружного охлаждения системой BLANKETROL II (CSZ, USA). Целевая центральная температура составляла 36° С. В связи с эпизодами мышечной дрожи проводили седацию и обезболивание пропофолом и морфином, мышечную релаксацию рокурониумом.

На C1 (на 3 сутки болезни) использования УТТ состояние оставалось тяжелым, продолжена седация, обезболивание и миорелаксация в прежнем объеме. Выполнена пункционно-дилатационная трахеостомия, продолжена ИВЛ в режиме

SIMV со стандартными параметрами вентиляции и поддержанием необходимых целевых значений нормокапнии и нормооксии. Использование гидрокортизона в прежней дозе (300 мг) внутривенно позволило несколько стабилизировать гемодинамику и снизить дозу гидрокортизона до 1,1–1,3 мкг/кг/мин. Развилась синусовая брадикардия с ЧСС 48–52 уд/мин. По данным ЭхоКГ, фракция выброса 62%, нарушений локальной и глобальной сократимостей миокарда выявлено не было, полости сердца не расширены, клапанной патологии выявлено не было. В связи с сохранявшейся кишечной дисфункцией, резистентной к начатой накануне прокинетики терапии, а также с развившейся брадикардией, начали введение Л-Т4 в дозе 3 мкг/кг/в сутки (150 мкг 2 раза в сутки).

Показатели клинического анализа крови были в пределах нормы. Уровни мочевины и креатинина нормализовались, уровень С-реактивного белка оставался на прежнем уровне, прокальцитонин был менее 0,5 нг/мл. Уровень кортизола возрос до 1655 нмоль/л, уровень АКТГ сохранялся в прежних пределах 3 пг/дл (Рисунок 34 и Рисунок 35). Уровень ТТГ снизился до (0,01 мЕД/л), св. Т4 – до 18,8 пмоль/л, св. Т3 – до 2,1 пмоль/л (Рисунки 36–38).

На третьи сутки (С3) УТТ было завершено. Постепенно была прекращена седация, аналгезия, миорелаксация. Продолжена ИВЛ через трахеостомическую канюлю, количество навязанных вдохов было снижено до 8 в минуту. Гемодинамически пациент стабилизировался, инфузия норадреналина была прекращена на фоне продолжающейся терапии гидрокортизоном в дозе 200 мг/сут, внутривенно. Эпизодов брадикардии не было, ЧСС 60–65 уд/мин. Сброс застойного желудочного содержимого по назогастральному зонду прекратился, стали выслушиваться кишечные шумы. Дозу Л-Т4 снизили до 200 мкг/сут.

По лабораторным данным обращало на себя внимание нарастание маркеров воспаления: лейкоцитоз $26,8 \times 10^9$ /л, С-реактивный белок 284 мг/г, прокальцитонин 0,9 нг/мл. Рентгенологически была выявлена правосторонняя нижнедолевая пневмония. При микробиологическом исследовании мокроты была выделена *Klebsiella pneumoniae*, и начата антибактериальная терапия: цефоперазон-сульбактам и амикацин. Кортизол и АКТГ были в прежних пределах – 1514 нмоль/л

и 6,7 пг/дл, соответственно (Рисунок 34 и Рисунок 35). ТТГ оставался низким – 0,01 мЕД/л; св. Т4 достиг 20 пмоль/л, а св. Т3 – 1,9 пмоль/л (Рисунки 36–38).

В последующие дни состояние пациента постепенно стабилизировалось. После прекращения седации пациент восстановил сознание, движения были во всех конечностях. Максимальными значениями линейной скорости кровотока, зафиксированными на 7 сутки после операции, были 222/120 см/сек. Затем отмечался постепенный регресс линейной скорости кровотока. Гемодинамика в этот период была стабильной, что позволило на 4 сутки после операции снизить внутривенно вводимую дозу гидрокортизона до 50 мг/сут, а на 8 сутки – перевести пациента на энтеральное введение гидрокортизона. На 13 сутки после операции прием гидрокортизона был завершен.

Функционирование желудочно-кишечного тракта нормализовалось к 7 суткам после операции. Доза Л-Т4 была снижена до 100 мкг/сутки, и затем в течение последующих 5 суток была полностью отменена.

Через 72 часа после начала антибактериальной терапии отмечена положительная динамика в виде уменьшения уровней маркеров воспаления и регресса инфильтративных изменений в нижней доле правого легкого.

Пациент на С13 сутки после операции был переведен в нейрохирургическое отделение в стабильном состоянии, а на 23 сутки – выписан из стационара. При выписке состояние пациента по модифицированной шкале исходов Глазго составило 4 балла.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует пациента с аневризматическим САК, находящегося в КС, и с применением управляемой нормотермии. Развитие сосудистой недостаточности у пациента без признаков сепсиса было вызвано НД. Наблюдаемый в день поступления высокий уровень кортизола на фоне сосудистой недостаточности был обусловлен кортикорезистентностью и не мог являться критерием для принятия решения о назначении гидрокортизона. Назначение гидрокортизона позволило стабилизировать гемодинамику в течение трех суток.

Развившиеся параллельно с НД брадикардия и кишечная дисфункция были интерпретированы как проявления гипотиреоза. Низкие уровни ТТГ и св. ТЗ подтвердили правильность интерпретации клинических проявлений гипотиреоза. Начатая терапия Л-Т4 позволила достичь нормокардии и в комплексе с прокинетиками разрешения кишечной дисфункции. Очевидная трудность диагностики ТД у нейрореанимационного пациента во время проведения УТТ заключается в том, что брадикардию и парез ЖКТ интерпретируют как проявления повреждения мозга и/или эффекты УТТ, а гипотермию (один из наиболее ярких клинических проявлений ТД) – как достижение целевого значения УТТ.

Таким образом, своевременная и эффективная коррекция НД и ТД у нейрореанимационного пациента, находящегося в КС и нуждающегося в проведении УТТ, позволила достаточно быстро стабилизировать соматический статус пациента. Можно предположить, что при отсутствии проведения заместительной гормональной терапии соматический статус продолжал бы ухудшаться. Такая интерпретация роли эндокринной дисфункции в течении КС позволяет расценивать НД и ТД в качестве важнейших механизмов патогенеза КС. В условиях отсутствия своевременной и эффективной коррекции НД и ТД эти явления следует трактовать в качестве важнейших звеньев танатогенеза у пациентов, находящихся в КС.

8.5. Клиническое наблюдение 4

Пациентка К., 57 лет, заболела остро, когда развился гипертонический криз и угнетение сознания. Пациентка госпитализирована в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. На момент поступления состояние пациентки было тяжелое, по шкале APACHE II состояние соответствовало 18 баллам, по шкале SOFA – 5 баллам, шкале комы Глазго – 8 баллам. В связи с угнетением сознания пациентка была интубирована, начата ИВЛ в режиме SIMV с параметрами: частота дыхательных движений 14 в минуту, положительное давление в конце выдоха 6 см вод. ст., увеличением фракции O₂ 35%, дыхательный

объем 550–580 мл, сатурация O₂ 99%. АД 85/45–90/50 мм рт. ст., ЧСС 75–85 уд/мин. По ЭхоКГ фракция выброса составила 61%. Начата инфузия норадреналина в дозе 0,5–0,6 мкг/кг/мин. При проведении КТ-исследования головного мозга выявлена внутримозговая гематома варолиевого моста в острой фазе, объемом 7 см³. Патологии сосудов Виллизиева круга не обнаружено. Диагноз при поступлении был сформулирован следующим образом: «Геморрагический инсульт с кровоизлиянием в ствол мозга, объемом 7 см³». Сопутствующая патология: гипертоническая болезнь III стадии, 3 степени. Ожирение 1 степени по ВОЗ. Индекс массы тела 31,1 кг/м² (Рисунок 39).

В связи с угнетением сознания пациентки до комы и локализацией кровоизлияния не было показаний к оперативному вмешательству. Было принято решение о проведении управляемой гипотермии при помощи системы BLANKETROL II (CSZ, USA). Целевая центральная температура составляла 35° С. Индукция УГ была достигнута инфузией ледяного раствора Стерофундин в дозе 30 мл/кг, произведенной в течение 30 минут. В связи с эпизодами мышечной дрожи проводили седацию и обезболивание пропофолом и морфином, мышечную релаксацию рокурониумом. С противоотечной целью провели инфузию 3% гипертонического раствора натрия хлорида.

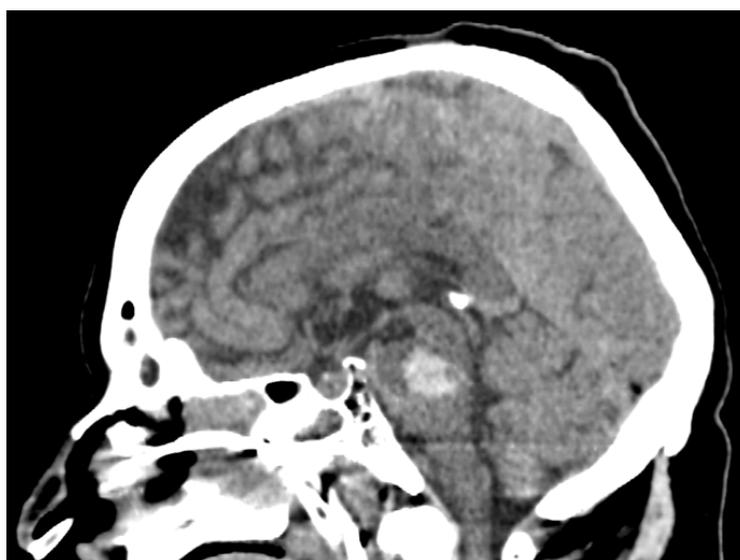


Рисунок 39 – КТ головного мозга пациентки в день поступления в клинику

Перед началом проведения управляемой гипотермии (C0) уровень гормонов находился в пределах референсных значений: уровень АКТГ 8,7 пг/дл, кортизола 343 нмоль/л, ТТГ 1,08 мЕД/л; св.Т4 15,4 пмоль/л; св. Т3 4,7 пмоль/л. Лабораторные данные: альбумин 38 г/л, С-реактивный белок 5 мг/л, креатинин 70 мкмоль/л, АСТ 24,4 Ед/л, АЛТ 16,8 Ед/л, общий билирубин 17,9 мкмоль/л, лейкоциты $13,9 \times 10^9$ /л, лимфоциты $0,6 \times 10^9$ /л, гемоглобин 127 г/л, эритроциты $3,9 \times 10^{12}$, тромбоциты 173×10^9 , МНО 1,05, АЧТВ 30,1, калий 3,3 ммоль/л, натрий 134 ммоль/л, хлор 108 мм, лактат 1 ммоль/л, прокальцитонин $<0,5$ нг/мл.

Учитывая нестабильную гемодинамику, потребность в норадреналине в дозе более 0,2 мкг/кг/мин, умеренную гипонатриемию на фоне использования гипертонического раствора натрия хлорида, сниженный (54 нмоль/л) уровень кортизола, отсутствие признаков сердечной дисфункции и признаков бактериальной инфекции клинико-лабораторная картина была интерпретирована как НД. Начата терапия гидрокортизоном в дозе 300 мг/сут (100 мг в/в болюсно, далее по 50 мг каждые 6 часов).

На С1 состояние сохранялось тяжелое, уровень седации RASS 4. Сохранялась нестабильная гемодинамика АД 137/70 мм рт ст., ЧСС 54 уд в мин. По результатам ЭКГ зафиксирована синусовая брадикардия (45–50 уд. в мин.), уровень тропонина в пределах референсных значений. Была продолжена ИВЛ в режиме SIMV с параметрами: частота дыхательных движений 14 в минуту, положительное давление в конце выдоха 6,5 см вод. ст., увеличением фракции O_2 40%, дыхательный объем 600 мл, сатурация O_2 98%.

При аускультации перистальтика не выслушивалась. Сброс по назогастральному зонду 1500 мл. При пробном введении электролитных растворов отмечался сброс по назогастральному зонду 500 мл застойного желудочного содержимого. Проводилось парентеральное питание.

Назначены прокинетики: эритромицин в дозе 200 мг 3 раза в сутки, в/в и метоклопрамид в дозе 10 мг, 4 раза в сутки, в/в. Также применялся ингибитор холинэстеразы – неостигмина метилсульфат – прозерин (1,5 мг 3 раза в сутки). Учитывая развитие НД, сохраняющуюся кишечную дисфункцию, гастростаз,

низконормальный уровень ТТГ и св. Т3, развитие синусовой брадикардии, было принято решение рассмотреть данную клинико-лабораторную картину, в том числе и как ТДКС.

Мочеотделение по уретральному катетеру за прошедшие сутки составило 6600 мл. У пациентки развился несахарный диабет, по уровню диуреза проводилась терапия десмопрессином.

Наблюдалась отрицательная динамика по уровню маркеров воспаления: С-реактивный белок 35 мг/л, лейкоциты $15,9 \times 10^9$ /л. Уровень натрия в плазме крови составил 141 ммоль/л. Почечной и печеночной дисфункции не наблюдалась.

Таким образом, на С1 на фоне проведения управляемой гипотермии уровни АКТГ (Рисунок 40) и кортизола (Рисунок 41) снижались и составили 4 пг/дл и 54 нмоль/л, соответственно. Уровень ТТГ снизился до нижней границы нормы – 0,45 мЕД/л, св. Т4 и св. Т3 в пределах референсных значений 13,3 пмоль/л и 3,2 пмоль/л соответственно (Рисунки 42–44). К терапии был добавлен левотироксин натрия (Л-Т4). Заместительная терапия Л-Т4 проводилась из расчета 3 мкг/кг/в сутки (150 мкг 2 раза в сутки) – стартовая доза. Учитывая нарастающую синусовую брадикардию (39–44 уд. в мин), было принято решение продолжить Л-Т4 в дозе (150 мкг 2 раза в сутки). Препарат вводился через назогастральный зонд в опорожненный желудок в измельченной форме, разведенный в физиологическом растворе в объеме 20 мл в 6 утра и в 18 часов. Зонд пережимался на 2 часа. В период проведения терапевтической нормотермии ежедневно проводили оценку ЧСС, усвоения энтерального питания, раз в двое суток определение уровней ТТГ, св. Т4, св. Т3, контроль уровня глюкозы (с коррекцией инсулином при гипергликемии выше 10,0 ммоль/л) и контроль уровня электролитов. Критерии снижения дозы левотироксина: при развитии лихорадки (температура тела выше $38,3^\circ \text{C}$, вне УТТ) доза левотироксина натрия снижалась на 50% от исходной дозы; при повышении ЧСС выше 60 ударов в минуту снижение дозы левотироксина осуществлялось по 25–50 мкг раз в сутки или раз в двое суток.

При повторном выполнении КТ-головного мозга отмечалось увеличение размеров гематомы в области варолиевого моста. Ввиду отрицательной динамики

по результатам КТ-головного мозга была продолжена управляемая гипотермия с целевыми показателями 35° С.

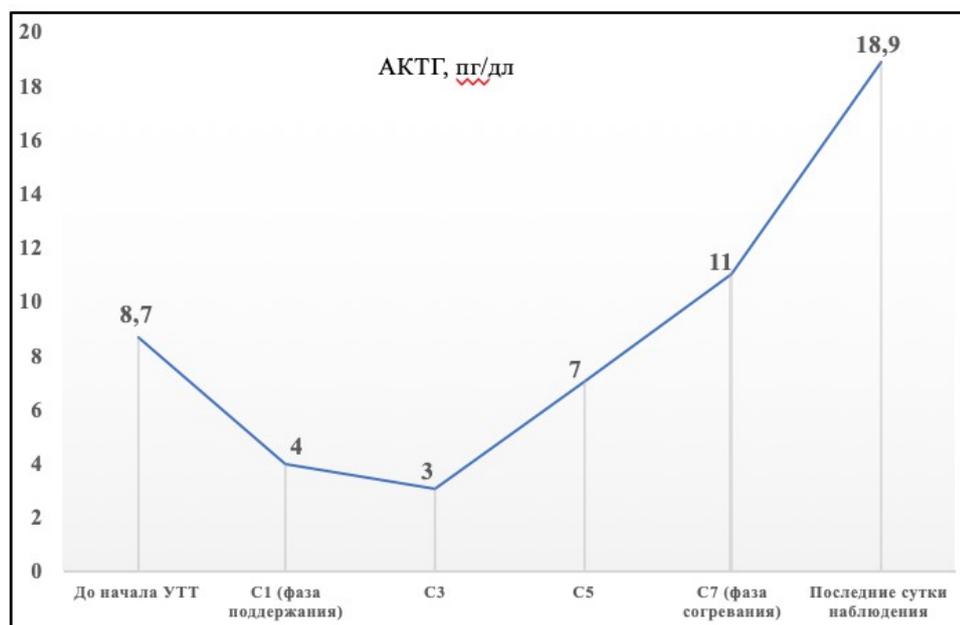


Рисунок 40 – Динамика уровня АКТГ в плазме крови в день поступления (до начала УТТ), на первые сутки (фаза поддержания), С3, С5, С7 (фаза согревания), прекращение УТТ

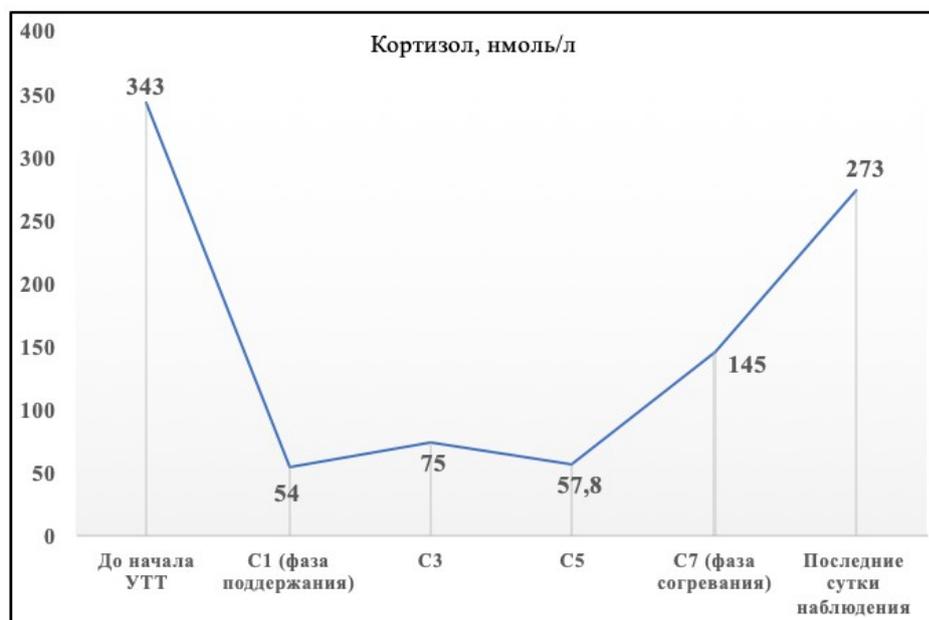


Рисунок 41 – Динамика кортизола в плазме крови в день поступления (до начала УТТ), на первые сутки (фаза поддержания), С3, С5, С7 (фаза согревания), прекращение УТТ

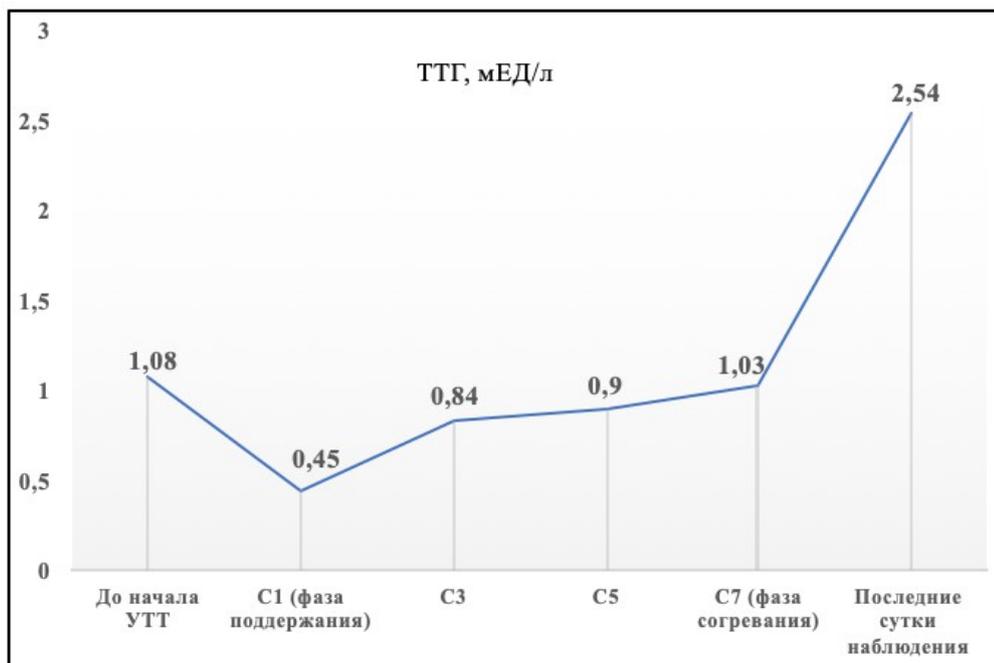


Рисунок 42 – Динамика уровня ТТГ в плазме крови в день поступления (до начала УТТ), на первые сутки (фаза поддержания), С3, С5, С7 (фаза согревания), прекращение УТТ

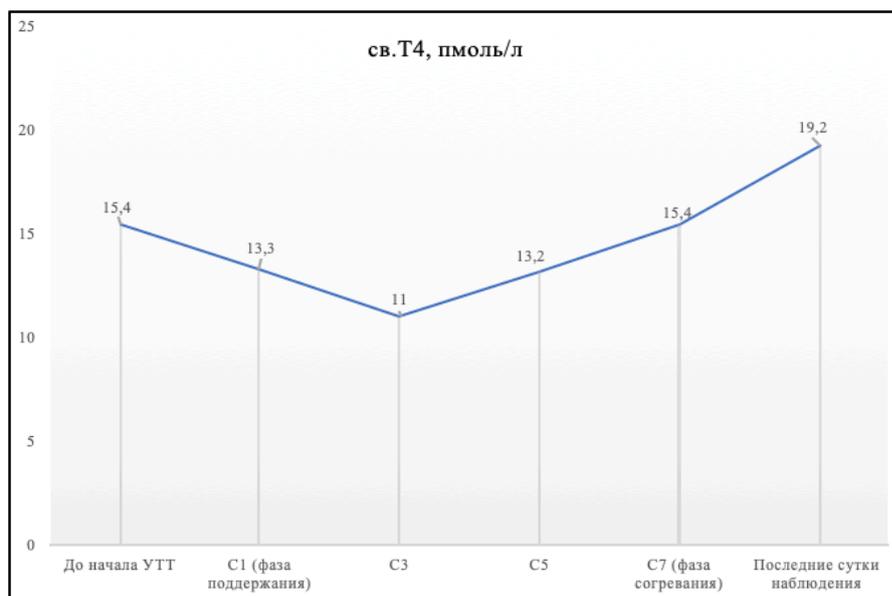


Рисунок 43 – Динамика уровня св. Т4 в плазме крови в день поступления (до начала УТТ), на первые сутки (фаза поддержания), С3, С5, С7 (фаза согревания), прекращение УТТ

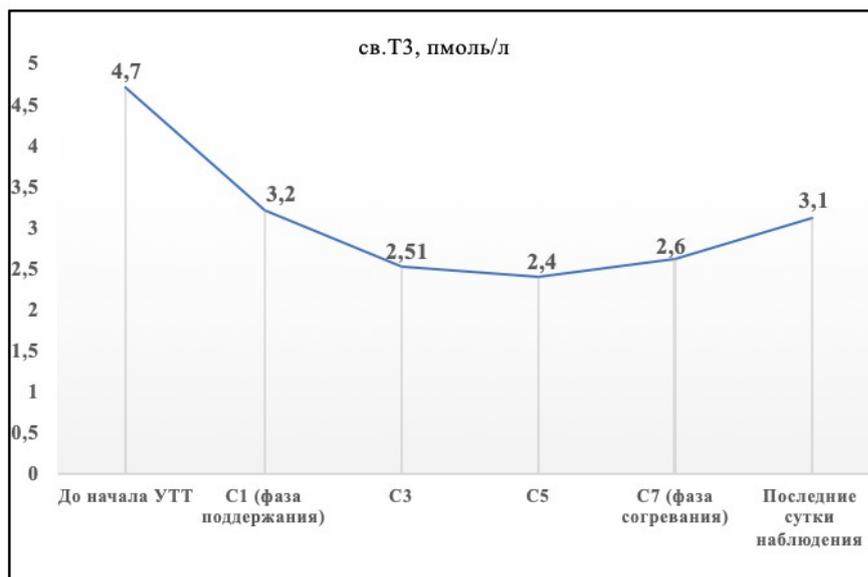


Рисунок 44 – Динамика уровня св. Т3 в плазме крови в день поступления (до начала УТТ), на первые сутки (фаза поддержания), С3, С5, С7 (фаза согревания), прекращение УТТ

На С3 состояние сохранялось тяжелое, уровень седации RASS 5. Сохранялась нестабильная гемодинамика АД 134/75 мм рт. ст., ЧСС 48 уд в мин. Продолжалась ИВЛ в режиме SIMV с параметрами: ЧДД 11 в минуту, положительное давление в конце выдоха 8 см вод. ст., увеличением фракции O₂ 40 %, дыхательный объем 600–700 мл, сатурация O₂ 99–100%.

При аускультации перистальтика вялая. Сброса не было. Терапия прокинетики и прозеринум была продолжена. Мочеотделение по уретральному катетеру, за прошедшие сутки 6900 мл. Лечение несахарного диабета было продолжено десмопрессином.

Рост уровня маркеров воспаления: С-реактивный белок 39 мг/л, лейкоциты $15,0 \times 10^9$ /л. Уровень натрия в плазме крови составил 142 ммоль/л. Уровни АКТГ и кортизола значимо не различались и сохранялись в прежних значениях: АКТГ составил 3 пг/дл; кортизол 75 нмоль/л, соответственно. Уровень ТТГ 0,84 мЕД/л, св. Т4 11 пмоль/л, св. Т3 2,51 пмоль/л. Л-Т4 продолжали в дозе 150 мкг 2 раза в сутки. На фоне введения 200 мг/сут гидрокортизона доза норадреналина снизилась до 0,05–0,08 мкг/кг/мин.

На С4 состояние сохранялось тяжелое, уровень седации RASS -5. Сохранялась нестабильная гемодинамика АД 128/74 мм рт. ст., ЧСС 59 уд в мин. Продолжалась ИВЛ в режиме SIMV с прежними параметрами. При аускультации перистальтика вялая. Сброса не было. Терапия прокинетики и прозерином была продолжена. Однократный стул. Было начато комбинированное питание.

Мочеотделение по уретральному катетеру, за прошедшие сутки 5000 мл на фоне приема десмопрессина.

На фоне введения 200 мг/сут гидрокортизона введение норадреналина было прекращено. Уровень натрия в плазме крови составил 145 ммоль/л.

Уровень маркеров воспаления составил: С-реактивный белок 49 мг/л, лейкоциты $10,5 \times 10^9$ /л. креатинин 74 мкмоль/л.

На С5 состояние сохранялось тяжелое, уровень седации RASS -5. Гемодинамика стабильная АД 136/79 мм рт. ст., ЧСС 64 уд в мин. Продолжалась ИВЛ в режиме SIMV с прежними параметрами. При аускультации перистальтика вялая. Сброса не было. Продолжена стимуляция ЖКТ. Однократный стул. Пациент переведен на энтеральное питание.

Мочеотделение по уретральному катетеру, за прошедшие сутки 3600 мл на фоне приема десмопрессина.

Уровень АКТГ и кортизола значительно не различались: АКТГ составил 5 пг/дл; кортизол 57,8 нмоль/л, соответственно. ТТГ 0,9 мЕД/л св. Т4 13,2 пмоль/л св. Т3 2,4 пмоль/л. Сохранялся рост уровня С-реактивного белка – 61 мг/л, лейкоцитов $16,3 \times 10^9$ /л.

Основываясь на целевых значениях среднего АД было начато снижение дозы гидрокортизона. Уровень натрия в плазме крови составил 151 ммоль/л.

С пятых суток была достигнута синусовая нормокардия на фоне Л-Т4 в дозе 150 мкг 2 раза в сутки. Суточная доза гидрокортизона составила 200 мг.

На С6 состояние сохранялось тяжелое, уровень седации RASS -5. Гемодинамика стабильная АД 130/73 мм рт. ст., ЧСС 62 уд в мин. Продолжалась ИВЛ в режиме SIMV с параметрами: ЧДД 13 в минуту, положительное давление

в конце выдоха 8 см. вод. ст., увеличением фракции O₂ 40%, дыхательный объем 550–620 мл, сатурация O₂ 99–100%.

При аускультации перистальтика выслушивается. Отмена прокинетической терапии, прозерина. Стул регулярный. Мочеотделение по уретральному катетеру, за прошедшие сутки 1500 мл без приема десмопрессина.

Учитывая синусовый ритм, усвоение энтерального питания, регулярный стул, доза Л-Т4 была снижена до 100 мкг/2 раза в сутки;

Наблюдался дальнейший рост уровня С-реактивного белка – 74 мг/л, лейкоцитов $18,3 \times 10^9$ /л. Уровень натрия в плазме крови составил 150 ммоль/л.

Суточная доза гидрокортизона составила 150 мг.

На С7 прекращена седативная терапия для оценки уровня сознания. Уровень сознания – кома I. Гемодинамика стабильная 120–140/60–75 мм рт ст., ЧСС 87 уд. в мин. Продолжалась ИВЛ в режиме SIMV с параметрами: ЧДД 14 в минуту, положительное давление в конце выдоха 9 см вод. ст., увеличением фракции O₂ 50%, дыхательный объем 550–580 мл, сатурация O₂ 98%. При аускультации перистальтика выслушивается. Стул регулярный. Мочеотделение по уретральному катетеру, за прошедшие сутки 3200 мл без приема десмопрессина.

В фазе согревания наблюдалось нарастание уровня АКТГ и кортизола: 11 пг/дл и 145 нмоль/л, соответственно. ТТГ 1,03 мЕД/л св. Т4 15,4 пмоль/л, св. Т3 2,6 пмоль/л. Уровень С-реактивного белка 90 мг/л, лейкоцитов $15,3 \times 10^9$ /л.

Доза Л-Т4 снижена до 100 мкг один раз в сутки. Суточная доза гидрокортизона составила 150 мг.

На С8 сутки шкала комы Глазго – 9 баллов, нарастание маркеров воспаления (С-реактивный белок 143,5 мг/л, прокальцитонин >0,5 нг/мл), источником которых являлась пневмония (*Escherichia coli* и *Stenotrophomonas maltophilia*), SOFA 6 баллов. Была начата антибактериальная терапия (сульперазон, амикацин).

Доза Л-Т4 составила 100 мкг в сутки. Суточная доза гидрокортизона составила 150 мг.

В последние сутки проведения УТТ (С9) уровень АКТГ возрос до 18,9 пг/дл, уровень кортизола до 273 нмоль/л. ТТГ 2,54 мЕД/л св. Т4 19,2 пмоль/л св. Т3 3,1 пмоль/л.

На 10 сутки уровень сознания по шкале комы Глазго 10 баллов. С десятых суток отмена Л-Т4. Суточная доза гидрокортизона составила 100 мг, а на С11 гидрокортизон был отменен.

Уровень ТТГ в фазе поддержания управляемой гипотермии снизился до нижней границы нормы, при этом в последние сутки УТТ ТТГ возрос до середины референсных значений. Содержание св. Т4 отражало проводимую заместительную терапию Л-Т4. Уровень св. Т3 в фазе поддержания снизился ниже нормы, а в фазе согревания возрос до референсных значений (Рисунки 42–44).

На С19 после разрешения двусторонней нижнедолевой пневмонии пациентка была переведена в профильное отделение. Качество жизни пациентки по шкале исходов Глазго составило 5 баллов.

Таким образом, учитывая длительность КС, вызванного повреждением головного мозга (двое суток), уровень общего кортизола и потребность в норадреналине, пациент находился в подострой фазе КС. Данная клинико-лабораторная картина характеризовала НДКС.

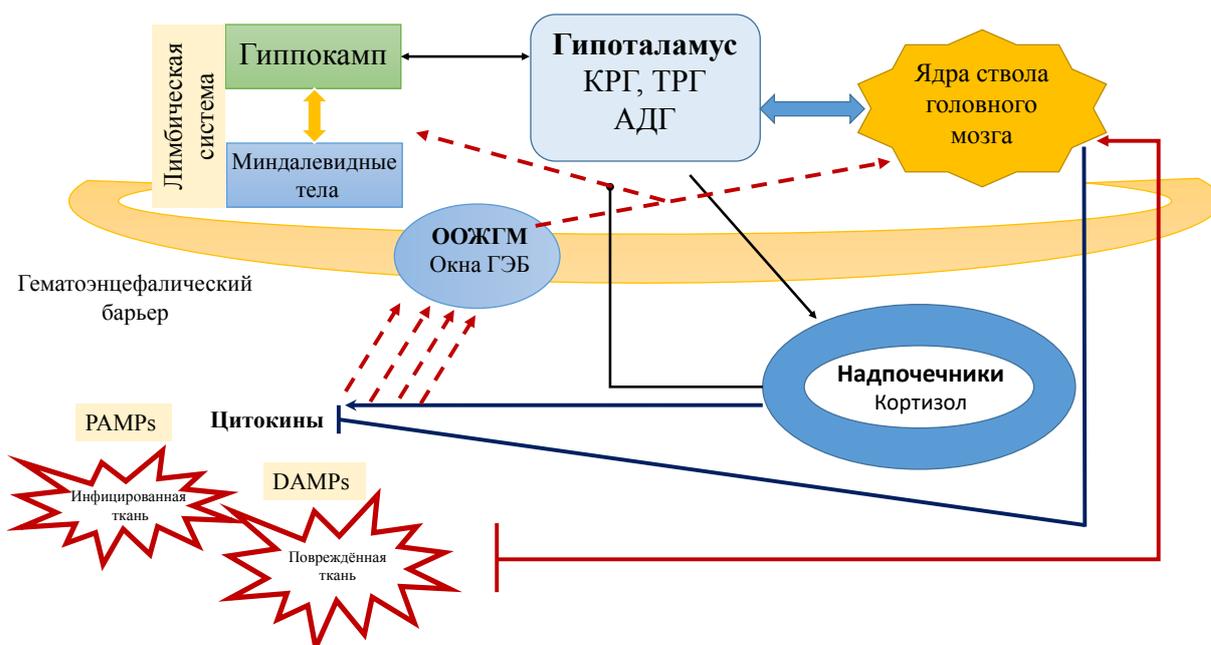
Развитие клинической картины гипотиреоза (брадикардия, кишечная дисфункция) на фоне низкого ТТГ и св. Т3 при проведении терапевтической нормотермии рассматривалась как ТД. Терапия Л-Т4 в дозе 300 мкг в сутки позволила достичь нормокардии, в комплексе с прокинетиками и антипаретической терапией для разрешения кишечной дисфункции. Также следует отметить, что при выявлении клинически значимой ТД прежде необходимо компенсировать НД. Титрация дозы Л-Т4 проводилась на основании клинической картины, как было указано выше. После прекращения УТТ титрация дозы Л-Т4 проводилась на основании клинической картины, оценки ТТГ, св Т4, св Т3 раз в неделю; на 8 сутки Л-Т4 в дозе 75 мкг был отменен.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует пациента с геморрагическим инсультом с кровоизлиянием в ствол мозга, находящимся в КС,

неоперабельным, с применением УГ, 35° С. Наблюдаемый в день поступления низконормальный уровень кортизола в плазме крови на фоне сосудистой недостаточности был обусловлен повреждением центров нейроэндокринной регуляции (диэнцефальная зона). Впоследствии мы наблюдали резкое снижение как уровня кортизола, так и ТТГ в фазе поддержания УГ. Данный факт рассматривался как угнетающее воздействие низких температурных режимов и применение лекарственных средств на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую и тиреоидную системы. Развитие сосудистой недостаточности без признаков сепсиса и септического шока и отсутствие кардиальной патологии следует рассматривать как НД. Назначение гидрокортизона позволило компенсировать сосудистую недостаточность к С4. Развитие клинической картины гипотиреоза (брадикардия, кишечная дисфункция) на фоне низкого ТТГ и св. Т3 при проведении управляемой гипотермии следует также рассматривать в том числе и как ТД в рамках ПОД.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное исследование посвящено проблеме эндокринопатий у пациентов, находящихся в КС и требующих проведения высокоагрессивных методов интенсивной терапии – ЭКМО и УТТ. Течение КС было представлено сквозь призму нейроэндокринной системы и рассматривалась с двух позиций: ПОД, сепсис – подострая фаза КС; первичное повреждение головного мозга различной этиологии – острая фаза КС. Пусковым механизмом развития многочисленных защитных реакций организма и формирование синдрома системы воспалительного ответа является рост уровня DAMPs и/или PAMPs (Рисунок 45).



Примечание: ООЖГМ – органы, окружающие желудочки головного мозга; КРГ – кортикотропин-релизинг гормон; АДГ – вазопрессин (антидиуретический гормон)

Рисунок 45 – Ключевые структуры, участвующие в передаче сигналов в мозг во время тяжелых инфекций [73]

Последующая оценка биомаркеров, включая С-реактивный белок, прокальцитонин и развитие органной дисфункции, позволяет рассмотреть течение КС в рамках сепсиса и его осложнений. В представленной работе нам удалось

показать эффективность своевременной заместительной гормональной терапии в зависимости от длительности КС, возраста, органной дисфункции, сепсиса. При острой фазе КС активизация ядер лимбической, гипоталамической и норадренергической систем приводит в том числе и к усилению синтеза и секреции АКТГ и, как следствие, кортизола в корковом веществе надпочечников [206]. При этом лимбическая система, а именно миндалевидные тела, через симпатическую нервную систему регулирует высвобождение катехоламинов в мозговом веществе надпочечников. Одно из важных взаимодействий между катехоламинами и кортизолом – восстановление гемодинамических нарушений в организме. Согласно I. Vanhorebeek et al., в случае не восстановления витальных функций в течение первых нескольких суток КС переходит из острой в подострую фазу [277]. В результате многообразных патофизиологических процессов при КС, приводящих к повреждению органов и систем, в том числе и дезоксирибонуклеиновой кислоты – нейронов в гиппокампе, гипоталамусе, ядрах вегетативной нервной системы, формируется синдром полиорганной дисфункции [50]. Развитие КС приводит как к истощению секреции катехоламинов, так и к десенситизации рецепторов к вазопрессорам, тем самым вызывая потребность в экзогенных катехоламинах для поддержания целевых показателей гемодинамики. С патофизиологической точки зрения, для выживания пациента, находящегося в КС, наибольшую значимость имеет функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси [123; 245]. В этой связи проведенное исследование было посвящено изучению НД и ТД у пациентов, нуждающихся в проведении ЭКМО или УТТ.

В формате данной работы этиопатогенетическая разнородность групп (ВВ-ЭКМО, ВА-ЭКМО) не являлась значимой, поскольку формирование и течение КС происходит типично вне зависимости от причин, их вызвавших [43]. Метод ЭКМО при этом скорее отражает тяжесть состояния, а не особенности влияния вариантов его подключения.

По данным различных авторов, при развитии КС частота НД составляет 30–70%, синдрома эутиреоидной патологии до 100% [123; 245]. В нашем исследовании частота НД у пациентов с ЭКМО составила 61,7%, у пациентов с УТТ – 76,3%, частота ТД у пациентов с ЭКМО – 42,6%, у пациентов с УТТ – 69,5%. Можно выделить несколько причин достаточно большого разброса данных о частоте развития НД и ТД у пациентов в КС. Во-первых, различные популяции реанимационных пациентов, будут иметь различные механизмы формирования НД и ТД. Этот аспект будет подробно рассмотрен далее. Во-вторых, большое значение в выявлении эндокринопатий, ассоциированных с развитием КС, имеет настороженность лечащей команды и осознание значимости этой проблемы.

Однако наибольшее значение в выявлении эндокринопатий, ассоциированных с КС, имеют диагностические подходы, которые используют для интерпретации клинической ситуации. Классические эндокринологические проявления НД и ТД у пациентов в КС часто маскируются проявлениями заболеваний, приведших к развитию КС или состояний, обусловленных непосредственно КС [66; 245; 256; 266; 280]. Признанием трудности диагностики эндокринопатий, ассоциированных с развитием КС, и одновременно подтверждением высокой значимости этой проблемы является формирование общепринятого подхода к пациентам с септическим шоком. Этот подход предполагает назначение всем пациентам с септическим шоком заместительной терапии гидрокортизоном вне зависимости от клинико-лабораторных данных [236].

Результаты проведенного нами исследования позволили разработать критерии и доказать, что комбинация артериальной гипотензии и гипонатриемии в качестве достоверных диагностических критериев НД, ассоциированной с КС, отражает глубину повреждения нейро-эндокринной системы и резистентность/неэффективность проводимой гормональной терапии. КС представляет собой чрезвычайно специфическое клиническое состояние, характеризующееся полиморфностью клинических проявлений и большим количеством вероятных причин, которые могут проводить к одним и тем же

клиническим проявлениям. Фактор времени и скорость принятия решений часто играют определяющее значение в исходе заболевания пациента, находящегося в КС. В этой связи простые и доступные диагностические критерии представляют крайне высокий интерес и колоссальную практическую значимость. Представленное исследование, доказавшее высокую диагностическую эффективность комбинации артериальной гипотензии и гипонатриемии в качестве критериев НД, является крайне важным, поскольку позволяет рассмотреть своевременность решения о назначении заместительной терапии гидрокортизоном.

Если проблема НД, ассоциированной с КС – НДКС, является трудной и во многом до сегодняшнего дня не решенной, но, тем не менее, общепризнанной, то проблема ТД, ассоциированной с КС, представляется еще более сложной. В течение последних двух десятилетий ведутся дискуссии относительно функции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси во время КС [80; 256]. Эти дискуссии лежат в плоскости обсуждения степени физиологичности таких изменений и необходимости их коррекции как таковой. В отличие от концепции НДКС в отношении функции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси в условиях КС, термин ТД, вызванной КС – ТДКС, отсутствует на сегодняшний момент времени в принципе, хотя участию ТГ в тканевой гипоксии при сепсисе в последние годы уделяется особое внимание [256].

Отсутствие описания феномена ТДКС как самостоятельного явления в медицине критических состояний неминуемо приводит к отсутствию общепризнанного клинико-лабораторного симптомокомплекса, на основании которого ТДКС могла бы быть своевременно диагностирована и скорректирована у пациентов в КС. В основе развития ТД, вызванной критическим состоянием, лежит повреждение/истощение системы гипоталамус – гипофиз, приводящее к нарушению функциональной активности как самой щитовидной железы, так и регуляции трансформации ТГ в клетке, что приводит к клиническим проявлениям гипотиреоза.

По этой же причине в настоящее время отсутствует даже приблизительное понимание частоты развития ТДКС. Представленное исследование позволило

предположить что совокупность таких клинических проявлений как брадикардия, не связанная с сопутствующей кардиальной патологией, пареза ЖКТ и спонтанная гипотермии или нормотермии при наличии инфекционных осложнений (перед подключением ЭКМО) и лабораторные данные вторичного гипотиреоза (угнетение уровня ТГ и низкого или у нижней границы нормы уровня ТТГ в крови) может отражать ТДКС в рамках ПОД.

На сегодняшний день сохраняется мнение, о том, что синдром эутиреоидной патологии на всех этапах развития КС является компенсаторным механизмом и не требует проведения заместительной терапии левотироксином натрия. Кроме того, назначение ТГ негативно отражается на сердечной деятельности. Такой диагностический подход к выявлению эндокринопатий, ассоциированных с КС, напоминает общепризнанный на сегодня подход к назначению гидрокортизона при септическом шоке, когда его диагноз является достаточным основанием для назначения заместительной гормональной терапии без необходимости исследования уровней АКТГ, кортизола, свободного кортизола и без необходимости проведения стимуляционных тестов с кортикотропином. За последние несколько лет концепция о влиянии ТГ на сердечную деятельность диаметрально изменилась [138; 251; 256].

Кроме того, наблюдаемое снижение уровней ТТГ, св. Т4 и св. Т3 в плазме крови в день отлучения пациента от ЭКМО является независимым предиктором неблагоприятного исхода. Согласно результатам исследований, полученных R.P. Peeters et al., снижение уровней ТТГ и ТГ ассоциировано с вероятным неблагоприятным исходом при тяжелой внебольничной пневмонии [46; 226]. Изменения, наблюдаемые в уровне ТГ и ТТГ, у пациентов при проведении ЭКМО свидетельствуют об истощении или о необратимых повреждениях таких структур мозга, как норадренергическая система, гипоталамус и лимбическая система [5], что в рамках проведенного нами исследования подтверждается наблюдаемой обратной взаимосвязью низких уровней ТТГ, св. Т4, св. Т3 как с высоким уровнем лактата, так и с высокой балльной оценкой шкалы SOFA. Лактат — это суррогатный маркер, являющийся одним из значимых показателей

генерализованной тканевой гипоксии [47]. Низкие уровни ТТГ и ТГ в плазме крови и их обратная взаимосвязь с уровнем лактата в артериальной крови в день отлучения/смерти на ЭКМО, вероятно всего, являются признаком повреждения ядер ЦНС, регулирующих поведение нейроэндокринной системы в КС. Наряду с вышеизложенным мы наблюдали восстановление системы гипофиз — щитовидная железа у выживших пациентов; т. е. мы можем сказать, что в период проведения ЭКМО повышение уровней ТГ и ТТГ в динамике является признаком благоприятного исхода.

Таким образом, результаты проведенного исследования являются концептуальными, новаторскими и меняющими не только подходы к диагностике ТД при КС, но и подходы к интерпретации состояния пациентов в КС, подчеркивая крайне высокую значимость проблемы эндокринопатий в этой популяции пациентов.

Одной из объективных трудностей проблемы НДКС и ТДКС является выраженная неоднородность популяции пациентов, находящихся в КС. Неоднородны этиология КС, ведущие патогенетические механизмы, через которые реализуется КС, используемые высокоагрессивные методы лечения. В этой связи неоднородны и исходы заболеваний в различных популяциях пациентов, находящихся в КС. Патологические механизмы развития эндокринопатий, ассоциированных с развитием КС, также разнятся в изучаемой популяции пациентов.

В зависимости от характера основного заболевания, приведшего к развитию КС, и сопутствующей патологии НД и ТД могут быть первичными, вторичными/третичными, обусловленными наличием резистентности тканей к синтезируемым гормональным препаратам, повреждением надпочечников и щитовидной железы [105; 197; 251]. Результаты представленного исследования позволили выявить, что в группе популяции пациентов с ЭКМО, имевших НД и гипонатриемию (подгруппа I-1a) в отличие от пациентов без НД (группа I-2) в последние сутки наблюдения уровень общего кортизола существенно возрос (1986 (1128–2375) (ИКР=0,27; менее 1 – повышение риска неблагоприятного

исхода) и 501 (302–1109), соответственно), что отразилось в высокой смертности среди пациентов с НД и гипонатриемией. Такая эндокринологическая ситуация была интерпретирована как формирование вторичной/третичной НД на начальных этапах проведения ЭКМО с дальнейшим развитием кортикорезистентности.

Механизмом развития ТД на протяжении всего времени проведения ЭКМО, вероятно, была вторичная/третичная ТД.

В популяции пациентов с УТТ механизм развития эндокринопатий заключался в формировании вторичной/третичной НД и ТД. Это явилось вполне закономерным, поскольку пациенты, нуждающиеся в проведении УТТ, имели острую неврологическую или нейрохирургическую патологию. Первичное повреждение диэнцефальной области обуславливало развитие эндокринопатий в популяции исследованных пациентов. Как правило, у этой категории пациентов, развивалась комбинация НД и ТД, что следует трактовать как пангипопитуитаризм.

Кортикорезистентность при УТТ, если и формировалась, то уже на завершающих этапах УТТ и, соответственно, исследования с учетом его дизайна. Пациентов на УТТ отличает от больных в период проведения ЭКМО время от момента развития КС до начала исследования отсутствие сепсиса, септических осложнений. Так, пациентов с УТТ включают в исследование в ранние сроки после развития КС, поскольку этот метод высокоагрессивного лечения всегда используют в острейшем периоде заболевания. В отличие от пациентов с УТТ, начало ЭКМО обычно происходит не в ранние сроки формирования КС, а позднее, когда уже успевает сформироваться резистентность периферических тканей к кортизолу.

Проблема кортикорезистентности не является новой для медицины КС [197]. Однако результаты проведенного исследования позволили определить две важные позиции в отношении кортикорезистентности у пациентов, находящихся в КС. Во-первых, существуют субпопуляции реанимационных пациентов, для которых кортикорезистентность является ведущим патофизиологическим механизмом НД. В представленном исследовании это были пациенты на ЭКМО. Во-вторых, кортикорезистентность может сформироваться на фоне предсуществующих

первичной, вторичной или третичной НД, что существенно затрудняет лабораторную интерпретацию эндокринного статуса у пациента, находящегося в КС.

Продемонстрированная в проведенном исследовании высокая значимость проблемы кортикорезистентности для пациентов, находящихся в КС, продиктовала необходимость и целесообразность создания объективного параметра, отражающего выраженность и динамику резистентности тканей к кортизолу. Нами был предложен и апробирован *индекс кортикорезистентности* (ИКР). ИКР является частным от деления уровня кортизола в плазме крови к уровню кортизола, соответствующему верхней границе его референсных значений. Представленное исследование показало, что изменение ИКР точнее отражает динамику кортикорезистентности. По результатам сравнительного анализа мы получили, что ИКР, как динамический показатель, подтверждает, что пациенты с явными признаками НДКС (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. Также данный результат подтверждает, что необходимо назначать гидрокортизон не только при развитии септического шока.

Рассмотрение НДКС в рамках КС, требующее проведения заместительной гормональной терапии гидрокортизоном, остается все еще не решенным на сегодняшний день. Назначение гидрокортизона при НДКС может быть затруднительным из-за ряда факторов: отсутствие диагностических критериев оценки НДКС; НДКС является динамическим процессом и может развиваться в любой момент при проведении интенсивной терапии; НДКС может характеризоваться не только снижением выработки кортизола, но развитием резистентности тканей-мишеней к кортизолу, что, в свою очередь, проявляется высоким уровнем кортизола в плазме крови – кортикорезистентностью [189; 216].

В целом по результатам Кокрейновского метаанализа можно сделать ключевой вывод, что наилучшие результаты при применении кортикостероидов (преимущественно гидрокортизона) у септических пациентов были достигнуты в тех случаях, когда исходная тяжесть состояния была высокой, пациенты требовали лечения в условиях ОРИТ и у них имелись значимые проявления дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, в первую очередь, респираторный дистресс-синдром и септический шок [103]. Применение гидрокортизона как «терапии отчаяния» при рефрактерном септическом шоке на фоне резистентности к вазопрессорам и нормоволемии, скорее, дискредитирует гидрокортизон [45]. Именно дисбаланс между про- и противовоспалительными маркерами и повышение уровня кортизола в крови, наблюдаемые при септическом шоке, с высокой вероятностью характеризуют наличие НДКС [195]. Не исключено, что причина неэффективности применения гидрокортизона при сепсисе обусловлена поздним началом его применения и, как следствие, продолжающимся усугублением тяжести состояния пациента.

По данным В. Peeters et al., КС уже подразумевает такую степень органного поражения и такую степень выраженности НД, что к моменту возникновения показаний к ЭКМО, безусловно, можно говорить о развитии подострой фазы КС, требующей применения заместительной гормональной терапии [206].

Разделение пациентов с НД в проведенном нами исследовании на две подгруппы в зависимости от наличия/отсутствия гипонатриемии позволило оценить своевременность, а следовательно, и эффективность назначения гидрокортизона у пациентов с развернутым клинико-лабораторным профилем НД и у пациентов с редуцированным клиническим профилем – НД без гипонатриемии. В группе I-1a (НД+, ГипоNa⁺) высокая смертность пациентов была обусловлена различными факторами. Развернутая клиническая картина НД (гипонатриемия, сосудистая недостаточность, высокие дозы норадреналина) на фоне низкого уровня кортизола в плазме крови является независимым фактором высокой смертности. Развитие ПОД в подгруппе I-1a обусловлено выраженностью и длительностью НД еще до подключения к ЭКМО и, как следствие, формированием необратимой ПОД.

Данные результаты являются показателем истощения не только мозгового слоя надпочечников, но и его коркового слоя. Следует отметить, что пациенты в подгруппе I-1б были моложе. Данный фактор может являться ключевым моментом, объясняющим компенсаторные возможности организма к развитию КС в момент инициации ЭКМО.

Таким образом, пациенты, исходно имевшие клинические и лабораторные признаки НД (I-1а), несмотря на проводимую терапию гидрокортизоном, компенсацию уровня натрия, показали наибольшую смертность по сравнению с подгруппой I-1б (НД+, ГипоNa-) и I-2 (НД-) группой [10]. Также сохраняющаяся потребность в исходной дозе гидрокортизона в подгруппе I-1а (НД+, ГипоNa+) на фоне высокой концентрации кортизола в плазме крови в последние сутки на ЭКМО демонстрировала развитие кортикостероидной резистентности, ассоциированной с системным воспалением [195].

Пациенты подгруппы I-1б (НД+, ГипоNa-) показали положительную динамику в разрешении органной дисфункции по сравнению с группой I-1а (НД+, ГипоNa+). Высокая выживаемость в группе I-1б (НД+, ГипоNa-) в сравнении с группой I-1а (НД+, ГипоNa+), также обусловлена младшей возрастной группой, низким индексом тяжести по шкале APACHE II, несмотря на исходную одинаковую оценку органной дисфункции. Высокая балльная оценка по шкале SOFA в подгруппах I-1а (НД+, ГипоNa+) и I-1б (НД+, ГипоNa-) была обусловлена длительностью основного заболевания, переводом пациентов из клиники первичной госпитализации. Пациенты группы I-1б (НД+, ГипоNa-) получали повышенные дозы норадреналина, при этом у них сохранялись высокие плазменные концентрации кортизола. Это стало развитием ранней стадии НД, когда истощение мозгового слоя надпочечников уже имеет клиническое значение, но компенсаторные способности коркового слоя еще не исчерпали себя, что проявилось в отсутствии гипонатриемии. Развитие сепсиса и острого респираторного дистресс-синдрома часто ассоциируются с нарушением регуляции ГР, что, в свою очередь, приводит к нарушению регуляции транскрипции маркеров воспаления. Что и характеризует НДКС, проявляющуюся в виде нарушения

регуляции системного воспаления, обусловленного неадекватной внутриклеточной глюкокортикоид-опосредованной противовоспалительной активностью у пациентов в КС. НДКС ассоциировано с повышением уровня маркеров воспаления, длительностью нахождения в ОРИТ и смертностью [206]. При этом назначение в этой ситуации гидрокортизона в подгруппе I-1б (НД+, ГипоNa-) позволяло компенсировать прогрессирующую НД.

Таким образом, рассматривая подгруппу I-1б (НД+, ГипоNa-) как редуцированный клинический профиль в отношении НД, мы наблюдали эффективность своевременного назначения гидрокортизона. 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. Выполненное исследование также продемонстрировало, что НД у пациентов на ЭКМО является, как минимум, одной из причин или одним из патогенетических механизмов развития острой почечной, печеночной дисфункции и сосудистой недостаточности.

Нами не назначался гидрокортизон пациентам без норадреналина или потребности в нем менее 0,2 мкг/кг/мин, хотя последние результаты по тяжелой внебольничной пневмонии или остановке кровообращения показали его эффективность [63; 101; 246].

Таким образом, длительное проведение ЭКМО в подгруппе I-1б было обусловлено лучшей выживаемостью по сравнению с подгруппой I-1а, несмотря на исходно одинаковую прогностическую оценку тяжести состояния пациентов. Полученный результат свидетельствует об эффективности применения гидрокортизона у крайне тяжелой субпопуляции пациентов, находящихся в КС и требующих применения ЭКМО – с артериальной гипотензией, но с еще не развившейся гипонатриемией, – пациентов с редуцированным клиническим профилем.

Главным эффектом проводимой гормональной терапии стало именно отсутствие различий в летальности между пациентами группы I-2 (НД-) и

подгруппы I-1б (НД+, ГипоNa-), хотя тяжесть состояния пациентов подгруппы I-1б была достоверно выше. Данный факт демонстрирует, что пациенты с редуцированным клиническим профилем в отношении НД при КС на фоне терапии гидрокортизоном не утрачивают возможность восстановления функции органов и систем благодаря своевременно назначенной терапии гидрокортизоном.

Особо следует отметить, что гемодинамический ответ на введение гидрокортизона в виде снижения дозы норадреналина с последующей полной ее отменой является ключевым критерием, так же, как и гипонатриемия, подтверждающим наличие НД. В противовес рекомендациям Общества Интенсивной Терапии и Европейского Общества Интенсивной Терапии от 2017 года, мы рекомендуем оценку гемодинамического ответа на введение гидрокортизона в виде снижения дозы норадреналина с последующей ее отменой.

У пациентов с ТД в КС и требовавших применения ЭКМО статистически более часто наблюдалась почечная дисфункция и НДКС [271]. Эти данные свидетельствуют о наличии более тяжелых септических осложнений в рамках ПОД в сочетании с ТД. Однозначно, сепсис, септический шок являются наиболее весомым этиологическим фактором, который непосредственно связан с повреждением диэнцефальных структур и развитием вторичной и/или третичной ТД [271]. Полученные данные свидетельствуют о том, что сочетание ТД с НД достоверно ассоциировано с развитием ПОД и септическим шоком при этом в исходе достоверных различий в летальности по сравнению с пациентами без ТД выявлено не было. Требуются дальнейшие исследования, чтобы попытаться проанализировать глубже данный результат. Возможно, терапия левотироксином натрия была эффективна и позволила достичь сопоставимых результатов с пациентами без ТД-. Таким образом, при проведении ЭКМО у лечащей команды должна быть высокая настороженность в отношении своевременной диагностики ТД.

В общедоступной литературе синдром эутиреоидной патологии с позиции нарушения тиреоидной функции является адаптационным механизмом и не требует коррекции [80]. По результатам проведенных ранее исследований, при

рассмотрении вопроса о назначении Л-Т4 у пациентов в подострой/хронической фазе КС на первый и единственный план выходит положительное / нейтральное / отрицательное влияние Л-Т4 на функциональную активность миокарда [117; 201]. На сегодняшний день интерпретировать существующую концепцию синдрома эутиреодной патологии на пациентах, находящихся в КС и требующих применения ЭКМО по жизненным показаниям, неверно, так как жизнеспособность данной группы пациентов напрямую зависит от применения агрессивного вида лечения – экстракорпорального метода лечения. Также с 2020 года проводятся работы по оценке сердечной функции у детей с врожденной патологией сердца. При введении трийодтиронина наблюдалось достоверное снижение потребности в инотропной поддержке. Пациенты в КС, не восстанавливающие уровень ТГ на фоне низкого/низконормального уровня ТТГ, способны развить в подострой/хронической фазе клинические проявления свойственные гипотиреозу (брадикардия, гастростаз, спонтанную гипотермию или отсутствию лихорадки на фоне инфекционного процесса) за короткий период времени, вероятно, вследствие высокой потребности в ТГ. Повреждение и не восстановление ГГТ-системы у пациентов в КС обусловлено истощением нейроэндокринной системы в КС [276]. На сегодняшний день нет рекомендаций о том, когда и в какой дозе следует назначать Л-Т4 пациентам в КС, несмотря на актуальность проблемы [105; 242; 251; 256; 266].

При разделении пациентов на группы в зависимости от наличия/отсутствия ТД (группа II-1 (ТД+), группа II-2 (ТД-)) мы анализировали, какие пациенты проявляли клинико-лабораторную картину ТД. Клиника ТД проявлялась на С2 и С3 сутки проведения ЭКМО. Несмотря на то, что тяжесть состояния в день инициации ЭКМО не различалось, количество дней от момента заболевания до поступления в ОРИТ, инициации ЭКМО, период проведения ИВЛ до момента инициации ЭКМО был длительнее у пациентов в группы II-1 (ТД+) по сравнению с группой II-2 (ТД-). Это обусловлено преобладанием в группе II-1 (ТД+) патологий, исходно не связанных с дыхательной дисфункцией. Тем самым подтверждается факт негативного влияния на диэнцефальную область длительного

септического состояния. Также следует отметить тот факт, что развитие ТД достоверно преобладало у пациентов с вирусной пневмонией и развитием почечной дисфункции. При этом летальность у пациентов с ТД не различалась с пациентами без ТД.

На сегодняшний день работ по оценке сочетанной эндокринопатии при КС и применении ЭКМО в доступной нами литературе не найдено. Анализируя клинические ситуации в рамках каждой эндокринной дисфункции в отдельности, мы определяли клиничко-лабораторные критерии НД или ТД, влияние заместительной гормональной терапии на регрессию эндокринной дисфункции, оценивали исход заболевания. Однако в реальных клинических ситуациях может формироваться сочетание как НД, так и ТД, что требует данной группы пациентов, нуждающихся в проведении ЭКМО.

Полученные результаты показали, что ТД часто ассоциируется с НД у пациентов при поступлении по шкале SOFA выше 12 баллов и длительном анамнезе основного заболевания. Кроме того, достоверно значимо пациенты с сочетанной эндокринопатией имели исходно заболевания, не связанные с дыхательной недостаточностью. Таким образом, пациенты в подострой и хронической фазе КС являются наиболее уязвимой группой в отношении сочетанных эндокринопатий КС. При этом изолированная ТД, отсутствие нарушений в системе гипоталамус – гипофиз – надпочечники встречается намного реже, что, вероятно, демонстрирует глубину повреждения диэнцефальной области [275].

Сочетанная эндокринопатия (НД и ТД) достоверно ассоциирована с развитием ПОД и летальным исходом. Из этого следует, что при проведении ЭКМО наличие НД требует пристального внимания в отношении оценки ТД при развитии кишечной дисфункции, гипотермии, брадикардии и требует дальнейших исследований.

Летальность между группой III-1 (сочетание НД и ТД) и группой III-2 (НД-, ТД-) не различалась. Необходимы дальнейшие исследования для интерпретации полученных результатов.

Мы считаем, что необходимо провести исследования в рамках раннего начала лечения гидрокортизоном сосудистой недостаточности при потребности в норадреналине менее 0,2 мкг/кг/мин до начала проведения ЭКМО. Вероятно, это будет способствовать лучшей выживаемости и предотвращению развития развернутого клиничко-лабораторного профиля НД. Данное заключение основано на ранее полученных нами результатах о пациентах с редуцированным клиническим профилем по сосудистой недостаточности у пациентов при применении ЭКМО.

Таким образом, мы показали, что клиничко-лабораторные проявления НД отражают степень необратимого повреждения органов и систем при развитии ПОД и что не всегда заместительная гормональная терапия способна реализовать свои эффекты на органном уровне в таких условиях. В основе данного результата лежит позднее начало заместительной гормональной терапии у пациентов, находящихся в КС и требовавших применения ЭКМО. Исследования, проведенные ранее, не оценивали длительность анамнеза основного заболевания, и проведенное рандомизированное двойное слепое исследование, в котром не учитывались индивидуальные особенности пациента исходно, не рассматривало клинические проявления сочетанных эндокринопатий.

Кардинальное различие пациентов с НД на УТТ от пациентов на ЭКМО заключается в том, что пациенты на УТТ исходно не имели инфекционных осложнений, не имели гипонатриемии, а демонстрировали только органную дисфункцию. И в данном случае ключевым фактором является гемодинамический ответ на введение гидрокортизона в виде снижения дозы норадреналина с последующей ее полной отменой. Этот факт подтверждает, что у пациентов без сепсиса и септического шока также может развиваться НДКС. Таким образом, ГГН-система у пациентов на УТТ вероятнее всего угнетается не только из-за гипоксии, ишемии ткани мозга, но и из-за применения УТТ, что может являться независимым фактором, угнетающим стресс-ответ при КС. Также следует помнить, что необходимость применения седативных и наркотных средств при УТТ приводит к угнетающему влиянию на системы стресс-ответа ЦНС и

надпочечников. В условиях проведения УТТ и коротком сроке развития КС мы не наблюдали явную картину НД, при этом применение солевых растворов нивелировало лабораторные признаки НД. На первом этапе исследования пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия/отсутствия сосудистой недостаточности. При анализе ранее проведенных исследований оценка таких параметров как длительность КС не проводилась, а ведь в этом заложен успех проводимой заместительной гормональной терапии.

По результатам проведенного исследования длительный интервал от момента заболевания (перевод пациентов из клиник первичной госпитализации) до начала УТТ (группа IV-1 (НД+)) повышает риск развития эндокринопатий КС.

Также более длительное течение КС, особенно при повреждении головного мозга, приводит к истощению компенсаторных возможностей, в том числе и в части, касающейся эндокринной регуляции при КС. В свою очередь, повреждение головного мозга различной этиологии с высокой вероятностью может привести к нарушению центральной регуляции надпочечниковой функции, что клинически проявляется артериальной гипотензией.

Анализируя динамику уровня общего кортизола, отметим, что высокий уровень кортизола в плазме крови был в группе IV-2 (НД-), исходно не рассматриваемой в рамках НД, хотя в данной группе пациенты получали норадреналин, но в меньшей дозе (0,2 мкг/кг/мин). Основываясь на данных результатах, нельзя исключить того, что потребность в норадреналине менее 0,2 мкг/кг/мин также следует рассматривать в рамках НД. Необходимы дальнейшие исследования.

Следует обратить внимание, что, в отличие от пациентов на ЭКМО, большинство которых перед подключением к ЭКМО имели сепсис, пациенты на УТТ развивали сосудистую недостаточность раньше других органных дисфункций и сепсиса. Из этого следует, что сепсис не всегда является причиной развития сосудистой недостаточности и других органных дисфункций, развивающихся в ранние сроки после начала УТТ.

Таким образом, в отличие от пациентов на ЭКМО, у пациентов при УТТ НД развивается в первые сутки и проявляется только клинически в виде сосудистой недостаточности. Проявление НД у пациентов при УТТ обусловлено, прежде всего, повреждением ЦНС, а не сепсисом. Несмотря на развитие прогнозируемых осложнений, а именно органной дисфункции, сепсиса, септического шока, в группе IV-1 (НД+), на фоне проводимой терапии гидрокортизоном удалось достичь стабилизации состояния. Анализируемые группы принципиально отличались друг от друга тем, что пациенты группы IV-1 получали гидрокортизон, а пациенты группы IV-2 этот препарат не получали. Других достоверных отличий в ведении пациентов этих групп выявлено не было. Следует еще раз отметить диагностические трудности, возникающие при верификации НД у пациентов с сосудистой недостаточностью (артериальной гипотензией) в тех ситуациях, когда гипонатриемия не развивается по какой-либо нейроэндокринной причине. Такие клинические ситуации возникают, например, при использовании гипертонического раствора натрия хлорида для коррекции внутричерепной гипертензии у нейрореанимационных пациентов.

Активное проявление УТТ в условиях ОРИТ с целью нейропротекции и коррекции внутричерепного давления дало возможность снизить риск неблагоприятных исходов при критических состояниях в последние десятилетия. В то же время исходно существующая декомпенсация систем организма с последующей индуцированной гипотермией дает толчок к развитию целого ряда патофизиологических процессов в организме человека. Основными проблемами, с которыми сталкиваются клиницисты при проведении УТТ, являются следующие: сепсис, пневмония, аритмия, чаще брадикардия, гипокалиемия, кишечная дисфункция [168; 223; 257]. Причины развития эндокринной дисфункции на сегодняшний день не совсем ясны. Количество научных публикаций в отношении эндокринопатий при применении УТТ невелико и отражает колебание уровня ТТГ и ТГ вне концепции оценки клинико-лабораторных параметров с целью рассмотрения ТДКС [167; 227; 255].

К сожалению, в настоящий момент в доступных источниках, соответствующих исследуемой тематике, отсутствуют данные, подтверждающие развитие ТД у пациентов при проведении УТТ. Следует отметить, что в работах, представленных с 2020 г., рассматривается снижение инотропной поддержки у пациентов при применении трийодтиронина после проведения аортокоронарного шунтирования. Аортокоронарное шунтирование под собой подразумевает применение индуцированной гипотермии, что позволяет нам косвенно предполагать, что пациенты подвергающиеся гипотермии могут развивать за короткий период гипотиреоз. В то же время представлены единичные работы на тему эффективности внутривенного введения левотироксина натрия у пациентов с сердечной дисфункцией при сепсисе, септическом шоке [166]. Нельзя исключить, что схожие клинические признаки при гипотиреозе, а именно брадикардия, гастростаз на фоне уровня ТТГ ниже референсных значений, с тяжелым повреждением мозга при применении УТТ, могут свидетельствовать о роли, в том числе, и ТД.

В отличие от пациентов на ЭКМО, у пациентов на УТТ наблюдалось снижение уровня ТТГ ниже референсных значений, при этом Me уровня св. Т4 и св. Т3 находились в пределах референсных значений или на нижней границе нормы. То есть мы не наблюдали угнетения уровня св. Т3 и св. Т4 на фоне низкого уровня ТТГ с первых суток у пациентов на УТТ (терапия Л-Т4 назначалась с С2) по сравнению с пациентами на ЭКМО. Анализируя данные результаты, можно сказать, что у пациентов на УТТ низкий уровень ТТГ обусловлен первичным повреждением ЦНС. При этом уровень ТТГ был достоверно ниже в группе выживших пациентов, что пока не поддается объяснению. Медиана уровня св. Т4 и св. Т3 сохранялась в пределах референсных значений, как начиная с инициации УТТ, вне терапии Л-Т4, так и в последствии. На всем протяжении исследования мы не наблюдали различий в уровне ТГ между выжившими/умершими пациентами. Вероятно, терапевтическая нормотермия и гипотермия являются триггерами компенсаторной реакции со стороны ТГ. Участие ТГ в терморегуляции обусловлено тем, что влияние пониженной температуры приводит к усиленному

выделению св. Т4 и св. Т3, ускоряющих обмен веществ, далее учащается ритм сердца и, следовательно, усиливается теплообразование [20].

Анализируя результаты исследований пациентов при применении УТТ в зависимости от наличия/отсутствия НД, ТД и их сочетания было показано, что в группе с ТД преобладала управляемая гипотермия и в 95,1% случаев в связи с развитием сосудистой недостаточности назначался гидрокортизон. Учитывая тот факт, что пациенты исходно с ТД имели клинически схожие проявления гипотиреоза (сердечную-сосудистую дисфункцию, желудочно-кишечную дисфункцию), преобладание длительности КС, что было обусловлено переводом из других клиник, чаще применяли управляемую гипотермию и развивали впоследствии статистически чаще септический шок – отсутствие различий в летальности между группами можно рассмотреть как благоприятный эффект заместительной гормональной терапии. Безусловно, требуются дальнейшие наблюдения.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что у пациентов сердечно-сосудистая, кишечная дисфункция развивались и выявлялись достоверно чаще у пациентов с ТД (V-1) и развивались существенно раньше манифестации инфекционных осложнений (пневмония, инфекция ЦНС) и сепсиса. Это доказывает, что, с одной стороны, причинами ПОД не являются инфекционные осложнения, а с другой стороны, что ТД непосредственно предшествует манифестации ПОД. Это дает возможность предположить, что ТД и ПОД патогенетически ассоциированы друг с другом у пациентов, находящихся в КС и требовавших применения УТТ. Представленные данные свидетельствуют о том, что пациенты с ТД требовали достоверно более длительного лечения в условиях ОРИТ.

Анализ полученных результатов демонстрирует, что развитие эндокринопатий при КС, требующем применения ЭКМО, обусловлено, в первую очередь, истощением центров нейроэндокринной регуляции / надпочечников / развитием кортикорезистентности. Преобладание эндокринопатий у пациентов

на УТТ (по сравнению с пациентами на ЭКМО) за короткий период развития КС связано прежде всего с первичной патологией, повреждением головного мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование на тему «Эндокринопатии критических состояний при применении экстракорпоральной мембранной оксигенации и управлении температурой тела» выполнено на базе отделения анестезиологии и реаниматологии №2 ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. В представленном проспективном когортном одноцентровом исследовании пациенты различной этиологии развития КС, с различным течением КС были объединены по тяжести состояния и потребности в высокоагрессивных методах лечения. Всего в исследование вошло 106 пациентов, находящихся в КС и требовавших применения ЭКМО (n=47) или УТТ (n=59). Период наблюдения пациентов начинался с момента инициации ЭКМО или УТТ и продолжался до завершения ЭКМО или УТТ.

Разделение пациентов на ЭКМО на группу I-1 (с надпочечниковой дисфункцией) и группу I-2 (без надпочечниковой дисфункции). 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-), (12 (9–13) и 8 (6,7–11); $p=0,04$). Количество дней от момента заболевания до поступления в ОРИТ (Me 4 и 1, $p=0,002$) и инициации ЭКМО (Me 9 и 1, $p=0,002$) 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 по сравнению с пациентами группы I-2 (Me 5 и 1, $p=0,001$). 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. Различий по основному заболеванию, сопутствующей патологии и от типа ЭКМО между группами выявлено не было. Пациенты с развернутыми клинико-лабораторными признаками НД (подгруппа I-1а) по сравнению с пациентами без признаков НД (группа I-2) были достоверно старше

(Me 58 и 49 лет, $p=0,012$), достоверно чаще имели сердечно-сосудистую, почечную дисфункцию, у них был достоверно дольше период от дебюта заболевания и поступления в ОРИТ до начала ЭКМО. Также период проведения ИВЛ до начала ЭКМО у пациентов подгруппы I-1a был достоверно дольше. Подгруппа I-1a была достоверно тяжелее на момент начала ЭКМО (SOFA, Me 12 и 8, $p=0,04$), при этом потребность в проведении как ВВ-ЭКМО, так и ВА-ЭКМО не различалась по сравнению с группой I-2.

Пациенты в подгруппе I-1б (НД+, ГипоNa-) были достоверно младше по возрасту (Me возраста 33 против 49 лет). Частота переводов из клиники первичной госпитализации, количество дней от момента заболевания до инициации ЭКМО и период наблюдения в подгруппе I-1б были достоверно выше, чем в группе I-2. Таким образом, тяжесть состояния в подгруппе I-1б перед подключением ЭКМО была обусловлена сопутствующей патологией и длительностью КС. Длительное течение КС приводит к истощению компенсаторных возможностей, в том числе в области эндокринной регуляции, что и наблюдалось в подгруппе I-1б. Даже достоверно более молодой возраст в подгруппе I-1б не смог уравновесить декомпенсированное состояние эндокринопатии КС. Тяжесть состояния по шкале SOFA достоверно была хуже у пациентов в подгруппа I-1б (НД+, ГипоNa-) по сравнению с группой I-2 (11,5 (7,7–12) и 8 (6,7–11); $p=0,04$).

Пациенты подгруппы I-1a (НД+, ГипоNa +) были достоверно старше по возрасту (58 против 33 лет), при этом различий по вирусной и бактериальной пневмонии и частоте переводов из клиники первичной госпитализации по сравнению с подгруппой I-1б (НД+, ГипоNa-) выявлено не было. По шкале АРАСНЕ II количество баллов было статистически значимо выше в подгруппе I-1a (Me 27). Период наблюдения за пациентами в подгруппе I-1б был длительнее, чем в подгруппе I-1a. Длительное проведение ЭКМО в подгруппе I-1б было обусловлено лучшей выживаемостью по сравнению с подгруппой I-1a, несмотря на исходно одинаковую прогностическую оценку тяжести состояния пациентов. Полученный результат отражает, своевременную эффективность применения

гидрокортизона у крайне тяжелой субпопуляции пациентов, находящихся в КС и требующих применения ЭКМО – с артериальной гипотензией, но еще не развившейся гипонатриемией, – пациенты с редуцированным клиническим профилем.

НД была диагностирована на 1–3 сутки у пациентов, требовавших применения ЭКМО. В данной группе наблюдалась достоверно чаще полиорганная (почечная, сердечно-сосудистая желудочно-кишечная дисфункция) дисфункция при развитии сосудистой недостаточности у пациентов, требовавших применения ЭКМО, по сравнению с группой I-2 (НД-). В группе I-1 были достоверно выше уровень С-реактивного белка, лейкоцитов и необходимая для стабилизации гемодинамики доза нордреналина. При этом привлекает внимание отсутствие увеличения концентрации кортизола в динамике, что можно интерпретировать как НД. В этой связи крайне трудно дифференцировать причину сосудистой недостаточности: сепсис, НД или сочетание этих причин. Более того, причиной НД могут быть как основное заболевание, так и септические осложнения. Вне зависимости от детализации причинно-следственных связей, пациенты с ЭКМО, имеющие клинические признаки сосудистой недостаточности нуждаются в использовании гидрокортизона. В группе I-1 (НД+) по сравнению с группой I-2 (НД-) общая летальность не различалась. Частота развития септического шока в группах I-1 (НД+) и I-2 (НД-) – 82,7% и 22,2%, $p=0,001$. В группе I-1 (НД+) развитие септического шока происходило достоверно чаще по сравнению с группой I-2 (НД-), что полностью соотносится с большей частотой встречаемости органной дисфункции в группе I-1 (НД+) и обуславливает достоверно существенную тяжесть состояния пациентов этой группы. Однако в группе I-1 более чем у четверти пациентов удалось добиться стабилизации состояния и коррекции септического шока, чего не было в группе I-2, что не исключает влияние своевременного назначения гидрокортизона. Других достоверных отличий в ведении пациентов этих групп выявлено не было.

Была выделена подгруппа I-1a из группы I-1, в которую вошли пациенты с сосудистой недостаточностью и гипонатриемией (НД+, ГипоNa+). Комбинацию

сосудистой недостаточности с гипонатриемией, по сути, следует интерпретировать как достоверный диагностический критерий НД у пациентов в КС. Таким образом, выделенная подгруппа I-1a (НД+, ГипоNa+) позволила изучить влияние НД на тяжесть состояния и исход у пациентов, нуждавшихся в проведении ЭКМО. Пациентов с сосудистой недостаточностью, проявляющейся артериальной гипотензией, с потребностью в вазопрессорной поддержке, но без гипонатриемии (НД+, ГипоNa-) следует рассматривать как редуцированный клинический профиль, с точки зрения диагноза НД у пациентов в КС. Был проведен сравнительный межгрупповой анализ, направленный на выявление специфики течения заболеваний и их исходов в этой подгруппе пациентов в сравнении с теми пациентами, которые очевидно имели НД (на терапии гидрокортизоном) и которые очевидно не имели НД (без терапии гидрокортизоном) в период проведения ЭКМО.

Тенденции при сравнении подгруппы I-1a и группы I-2 такие же, что и при сравнении групп I-1 и I-2. Однако уровень доказательности в подгруппе I-1a (НД+, гипоNa+) выше, а параметров, достигших уровня доказательности ($p < 0,05$), при сравнении подгруппы I-1a и группы I-1 и I-2 больше. Это можно объяснить тем, что подгруппа I-1a представляет собой более «чистую» модель НД при ЭКМО по сравнению с группой I-1. В подгруппе I-1a (НД+, ГипоNa+) достоверно значимое количество осложнений и летальность были выше по сравнению с группой I-2 (НД-). Результаты полученных данных подтверждают наблюдаемые результаты между группой I-1 (НД+) и I-2 (НД-). Частота развития септического шока была достоверно выше в подгруппе I-1a (10 (91%)) по сравнению с группой I-2 (4 (22,2%)), статистические тенденции были такими же, как и при сравнении групп I-1 (НД+) и I-2 (НД-).

При сравнении группы I-1b (НД+, ГипоNa-) и группы I-2 (НД-) при применении ЭКМО состояние пациентов подгруппы I-1b 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 отношении ПОД по сравнению с группой I-2. Маркеры

воспаления в подгруппе I-1б (С-реактивный белок 105 (79,5–204) мг/л, лейкоциты $12 (11–15,2) \times 10^9/\text{л}$) достоверно превышали в день инициации ЭКМО по сравнению с группой I-2 (С-реактивный белок 72 (45–100) мг/л, лейкоциты $9,6 (6,7–14,1) \times 10^9/\text{л}$). Следует отметить, что между подгруппой I-1б (НД+, ГипоNa-) и группой I-2 (СН+) количество критериев, достигших уровня доказательности, было меньше, а их значение ниже, чем при сравнении подгруппы I-1а и группы I-2. Рассматриваемая как редуцированный клинический профиль в отношении НД, подгруппа I-1б (НД+, ГипоNa-) на фоне терапии гидрокортизоном продемонстрировала разрешение ПОД, снижение маркеров воспаления и потребности в норадреналине, и, как следствие, снижение летальности до уровня пациентов без НД-. 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.

При сравнении подгруппы I-1а (НД+, ГипоNa+) и подгруппы I-1б (НД+, ГипоNa-) при применении ЭКМО было выявлено, что у пациентов в подгруппе I-1а уровень креатинина в плазме крови был достоверно выше на всем протяжении исследования по сравнению с подгруппой I-1б. Во всех исследовательских точках концентрация общего билирубина при подключении к ЭКМО была статистически значимо выше в подгруппе I-1а по сравнению с подгруппой I-1б. На протяжении всего наблюдения печеночный цитолиз достоверно значимо преобладал в подгруппе I-1а по сравнению с подгруппой I-1б. Потребность в дозе норадреналина при инициации ЭКМО была одинакова между подгруппами I-1а и I-1б. При динамической оценке в подгруппе I-1а в исследовательской точке 2 и 3 высокие дозы норадреналина достоверно отличались от подгруппы I-1б. Уровень общего кортизола в подгруппе I-1а в день инициации ЭКМО и на третьи сутки ЭКМО достоверно был ниже по сравнению с подгруппой I-1б. В то же время в последние сутки ЭКМО общий кортизол в подгруппе I-1а значительно превышал референсные значения и достоверно отличался от подгруппы I-1б.

Проведен ROC-анализ прогнозирования неблагоприятного исхода при уровне общего кортизола в плазме крови выше 509 нмоль/л с чувствительностью 80% и специфичностью 50% (AUC=0,78; p=0,001). Представленные данные отчетливо свидетельствуют о формировании у умерших пациентов резистентности к кортизолу. Учитывая существующее разночтение во мнениях об уровне общего кортизола в диагностике НД при КС, а так же полученный нами результат по прогнозированию неблагоприятно исхода в зависимости от уровня общего кортизола в последние сутки проведения ЭКМО (выше 509 нмоль/л) соответствует верхней границе референсного значения уровня кортизола было принято решение для расчета индекса кортикорезистентности основываться на общепринятом верхнем референсным значением – 536 нмоль/л.:

ИКР=536 (нмоль/л) верхняя граница референсных значений общего кортизола /
значение общего кортизола у пациента (нмоль/л).

Анализ индекса кортикорезистентности продемонстрировал, что в подгруппе I-1a (n=11) ИКР снижался с 2,2 (0,7–2,3) (день инициации ЭКМО) до 0,2 (0,2–0,6) (последние сутки ЭКМО). Важный факт – в подгруппе I-1a смертность достигала (90,9%). На основании полученных данных ИКР как динамический показатель подтверждает, что пациенты с явными признаками НД (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. Содержание кортизола также не является критерием диагностики НД, но необходимо при оценке кортикорезистентности – 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 обусловлен кортикорезистентностью – ключевым фактором проявления НД. При этом, у пациентов с редуцированным клиническим профилем НД резистентность к кортизолу не развивается или находится на стадии обратимости. Сохраняющаяся высокая потребность в дозе норадреналина

у пациентов подгруппы I-1a, вероятно, обусловлена более поздним началом лечения гидрокортизоном, отсутствие эффективности которого вызвано развитием впоследствии кортикорезистентности. В подгруппе I-1б, с сосудистой недостаточностью без гипонатриемии, на фоне введения гидрокортизона имело место повышение чувствительности катехоламинов, и в результате происходило снижение и полная отмена норадреналина. В подгруппе I-1a (НД+, ГипоNa+) летальность были достоверно выше по сравнению с подгруппой I-1б (НД+, ГипоNa-) несмотря на то, что частота развития септического шока не отличалась между подгруппами.

Нельзя исключить, что ранее полученные в литературе результаты в отношении отсутствия влияния гидрокортизона на снижение летальности были обусловлены двумя факторами: 1) разной степенью проявления НД; 2) разной степенью тяжести резистентности к кортизолу.

Тиреоидная дисфункция при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации. Разделение пациентов на группу II-1 (ТД+) и группу II-2 (ТД-) показало, что нарушение в системе гипоталамо-гипофизарно-щитовидная железа было диагностировано в течение первых трех суток у 20 (42,5%) из 47 пациентов, которым потребовалось применение ЭКМО. У пациентов с ТД+ статистически более частым было развитие почечной дисфункции, но достоверных различий в отношении летальности выявлено не было.

Сочетание тиреоидной и надпочечниковой дисфункции при проведении ЭКМО. С целью определения частоты и спектра эндокринопатий при проведении ЭКМО 47 пациентов были проанализированы в отношении как сочетания тиреоидной и надпочечниковой дисфункций, так и без эндокринопатий. Пациенты были распределены и проанализированы в зависимости от наличия сочетания надпочечниковой и тиреоидной дисфункции (НД+, ТД+) – группа III-1, n=17 и без надпочечниковой и тиреоидной дисфункции (НД-, ТД-) – группа III-2, n=15. Полученные данные не показали достоверных различий в отношении летального исхода, что, вероятно, требует дальнейших исследований на большей выборке. При этом следует отметить, что тяжесть состояния пациентов в группе III-2 (НД-, ТД-)

была исходно легче, длительность заболевания короче, чем в группе III-1 (НД+, ТД+), и такой критерий, как отсутствие потребности в вазопрессорах, вероятно всего характеризовал сохранность центров нейроэндокринной регуляции, что являлось прогностически благоприятным признаком. Данный результат позволяет предположить, что проводимая гормональная терапия в группе III (НД+, ТД+) позволила достичь сопоставимых результатов у пациентов с исходно высоким риском летальности.

Динамика уровня ТТГ, св. Т4, св. Т3 в плазме крови у 47 пациентов на ЭКМО в зависимости от исходов. Уровень ТТГ в плазме крови был достоверно ниже референсных значений у умерших по сравнению с выжившими пациентами (Ме 0,35 и 1,2) в последние сутки проведения ЭКМО, вероятно, вследствие повреждения регуляции гипоталамо-гипофизарной оси на диэнцефальном уровне. Св. Т4 был достоверно значимо ниже у умерших пациентов на С0 (Ме 12,9–15,5 пмоль/л; $p=0,03$), на С1 (Ме 11,7–13,0 пмоль/л; $p=0,03$) и в последние сутки проведения ЭКМО (Ме 11,8–16,6 пмоль/л; $p=0,009$). При этом в С1 и последние сутки проведения ЭКМО у умерших пациентов св. Т4 был ниже референсных значений, что может объясняться развитием вторичной или третичной ТД, а также и повреждением самого органа – щитовидной железы. У умерших пациентов имело место достоверно значимое снижение св. Т3 на С5 (Ме 1,88–3,1 пмоль/л) и в последние сутки проведения ЭКМО (Ме 2–3,1 пмоль/л). В рамках трехфазной модели КС (острая, подострая и хроническая фазы) состояние пациента, требующее применения ЭКМО, рассматривается как подострая фаза. Данный вывод основывается: на инициации ЭКМО (с момента развития КС до подключения к ЭКМО); на колебании уровней св. Т3, св. Т4 и уровня ТТГ в плазме крови в группах выживших и умерших на всем протяжении исследования; на обратной взаимосвязи уровней лактата, бальной оценкой шкалы SOFA с ТТГ, а также с ТГ в плазме крови. Таким образом, синдром низкого Т3 и ТТГ у пациентов, требующих проведения ЭКМО, вероятно нельзя считать адаптивным, а скорее следует трактовать как проявление вторичной, а возможно и третичной ТД.

Таким образом, пациенты с развернутым клинико-лабораторным профилем надпочечниковой дисфункции (НД и гипонатриемия) были старше по сравнению с редуцированным клиническим профилем надпочечниковой дисфункции (НД без гипонатриемии). Развернутый клинико-лабораторный профиль НД характеризовался низким уровнем кортизола в ранние сроки реализации этой эндокринопатии критического состояния и развитием кортикорезистентности на более поздних ее стадиях. ТД критического состояния при проведении ЭКМО характеризуется достоверной взаимосвязью между клиническими показателями сходными при гипотиреозе, а именно гипотермия, брадикардия, парез желудочно-кишечного тракта с соответствующими изменениями концентрации ТГ в виде снижения уровней ТТГ, св. Т3 и св. Т4.

Сравнительный анализ 47 пациентов на ЭКМО в зависимости от исхода. Из 47 пациентов при проведении ЭКМО летальный исход был зафиксирован в 29 (61,7%) случаях. Умершие пациенты были достоверно старше по возрасту (Me 50 лет против Me 40,5 года, $p=0,039$) и чаще были переведены из клиники первичной госпитализации (25 (86,2%) – 14 (77,8%), $p=0,001$). Из 29 умерших пациентов 14 (48,3%) не удалось снять с ЭКМО, и они умерли во время его проведения. После отлучения от аппарата ЭКМО умерли 15 (51,7%) пациентов. Причиной летального исхода чаще всего был сепсис с развитием рефрактерного септического шока, $n=23$ (79,3%); ТЭЛА, $n=2$ (6,9%); геморрагические осложнения, $n=2$ (7%); кардиогенный шок, $n=1$ (3,4%); смерть мозга, $n=1$ (3,4%).

У вошедших в исследование пациентов наиболее часто развивались почечная, печеночная и желудочно-кишечная дисфункции, манифестировавшие на вторые и третьи сутки с момента подключения ЭКМО. В нашем исследовании проведенный ROC-анализ продемонстрировал, что применение ЭКМО у людей в возрасте старше 45 лет с чувствительностью 72% и специфичностью 50% ($AUC=0,68$; $p=0,04$) прогнозирует развитие летального исхода. Возраст пациента всегда должен быть интерпретирован вместе с оценкой тяжести состояния, при этом учитывается как тяжесть коморбидного состояния, так и тяжесть основной патологии. Таким образом, возраст старше 45 лет в сочетании с крайней степенью

тяжести пациента перед началом ЭКМО (APACHE II более 24 баллов) следовало бы интерпретировать как достоверный прогностический фактор неблагоприятного исхода.

Динамика уровня АКТГ и кортизола в крови. Уровень плазменного кортизола по сравнению с выжившими пациентами был достоверно выше у умерших пациентов на С3 (433–636; $p=0,04$), С7 (Ме 439–1063; $p=0,03$) и в последние сутки проведения ЭКМО (475–1474; $p=0,001$) соответственно. Представленные данные отчетливо свидетельствуют о формировании у умерших пациентов резистентности к кортизолу. По мере ухудшения состояния пациентов, у которых в итоге произошел летальный исход, выраженность резистентности кортизола существенно нарастала. И к моменту развития летального исхода резистентность кортизола достигала своего максимума. Полученные данные отчетливо свидетельствуют о высокой роли резистентности к кортизолу в танатогенезе у пациентов при проведении ЭКМО. Был выполнен корреляционный анализ в последние сутки проведения ЭКМО, который продемонстрировал достоверную взаимосвязь у умерших пациентов между уровнем общего кортизола в плазме крови и значением SOFA ($r=0,29$, $p=0,04$), уровнем С-реактивного белка ($r=0,37$, $p=0,016$) и лактата ($r=0,6$ $p=0,001$). Уровень общего кортизола у умерших пациентов был прямо пропорционален уровню балльной оценки шкалы SOFA, С-реактивного белка, лактата. У выживших пациентов достоверной взаимосвязи выявлено не было. Таким образом, повышенный и повышающийся в динамике при проведении ЭКМО уровень общего кортизола является интегративным показателем тяжести состояния и его можно рассматривать в качестве статистически достоверного предиктора неблагоприятного исхода.

Управление температурой тела. Режимы УТТ явились: управляемая гипотермия (УГ, $n=43$ (72,9 %)) и управляемая нормотермия (УН, $n=16$ (27,1 %)). В анализируемой группе пациентов сосудистая недостаточность (сердечно-сосудистая дисфункция), почечная, печеночная и кишечная дисфункции развивались на 2-е сутки после начала УТТ, тогда как бактериальные осложнения и сепсис – гораздо позднее, на 5–6-е сутки после начала УТТ. Это свидетельствует

о том, что причиной ПОД, развивающейся во время начальных сроков проведения УТТ, не является сепсис.

Из 59 пациентов летальный исход развился у 20 (33,9%) пациентов. Управляемая гипотермия встречалась чаще у умерших пациентов – 18/20 (90%) по сравнению с выжившими 25/39 (64,1%); $p=0,034$. Управляемая нормотермия чаще встречалась у выживших пациентов 14/39 (35,9%) по сравнению с умершими 2/20 (10%); $p=0,034$. Проведенный ROC-анализ продемонстрировал, что в популяции пациентов, находящихся в КС и требовавших проведения УТТ, возраст старше 50 лет ассоциирован с развитием летального исхода с чувствительностью 85% и специфичностью 60%, $p=0,005$. Также по результатам ROC-анализа было показано, что в популяции пациентов, находящихся в КС и требовавших применения УТТ, ИМТ ниже 24,8 кг/м² ассоциирован с развитием летального исхода с чувствительностью 90% и специфичностью 70%, $p=0,03$.

Распределение 59 пациентов при УТТ в зависимости от наличия/отсутствия сосудистой недостаточности. Пациенты были распределены на две группы: группа IV-1 – пациенты с НД, нуждающиеся в нордреналине в дозе $\geq 0,2$ мкг/кг/мин; группа IV-2 – пациенты без НД (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 нордреналина в дозе $<0,2$ мкг/кг/мин).

В группе IV-1 был достоверно выше, чем в группе IV-2, уровень натрия (150 (144–161) и 143 (140–143) ммоль/л, $p=0,001$) и хлора (118 (109–122) и 106 (103–112) ммоль/л, $p=0,01$) непосредственно перед началом УТТ (C0). В первые сутки (C1) УТТ наблюдалась аналогичная картина. Гипернатриемия была обусловлена более частым использованием гипертонического раствора в группе IV-1 с противоотечной целью. В группе IV-1 печеночная дисфункция, проявлявшаяся повышением уровней АЛТ, АСТ, имела место на всем протяжении наблюдения, и ее частота была достоверно выше, чем в группе IV-2. Уровень С-реактивного белка в последние сутки проведения УТТ был достоверно выше в группе IV-1 по сравнению с группой IV-2 (129 (74,5–207) и 71 (28,3–91,5) мг/л,

$p=0,01$). Уровень кортизола был выше референсных значений в группе IV-2 и достоверно отличался от группы IV-1. На фоне терапии гидрокортизоном доза норадреналина в течение периода наблюдения статистически значимо снижалась (Me 0,4 – 0,38 – 0,2 – 0,15 – 0,17; $\chi^2 = 59$, $p = 0,002$).

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. 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.

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 является ключевым в оценке эффективности проводимой заместительной гормональной терапии (27/41 (65,8%). В последствии в группе IV-1 (НД+) у 5(35,7%)/14 пациентов с развившимся септическим шоком удалось добиться улучшения состояния. 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-) (Me 2 (1-4) и 1; $p=0,001$). Несмотря на это общая летальность в группах не различалась.

Тиреоидная дисфункция при проведении управления температурой тела. Пациенты были распределены также на две группы в зависимости от наличия/отсутствия тиреоидной дисфункции: группа V-1 ($n=41$) – пациенты с тиреоидной дисфункцией (ТД+) и группа V-2 ($n=18$) – пациенты без тиреоидной дисфункции (ТД-). Перед началом проведения УТТ пациенты с ТД (группа V-1) не различались по шкале SOFA и APACHE II по сравнению с пациентами без ТД (группа V-2). 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 (43,9%) - 6 (33,3); $p=0,044$. Показаний для проведения УГ было больше в группе с ТД+ по сравнению с пациентами без ТД- – 33 (80,5%) - 10 (55,6%); $p=0,04$.

Из 41 у 37 (90,2%) пациентов ТД диагностировалась в первые трое суток. При оценке клиничко-лабораторных данных у подавляющего большинства пациентов при проведении УТТ ТД диагностировали и начинали терапию Л-Т4 на С1, С2 и С3. В группе V-1 (ТД+) был достоверно выше уровень натрия, хлора и АЛТ, а также печеночная дисфункция.

Потребность в норадреналине в группе V-1 (ТД+) была достоверно значительно выше (0,32 (0,1–0,59) и 0,09 (0,01–0,16) мкг/кг/мин, $p=0,03$). В последние сутки проведения УТТ уровень С-реактивного белка возрос и был достоверно выше в группе V-1 (ТД+) (131 (74–201) и 70 (28–89) мг/л, $p=0,01$). Это вероятно всего, свидетельствует о том, что эндокринная, в частности тиреоидная, дисфункция ассоциирована с развитием органических дисфункций (проявление клинических признаков ТД), не связанных с появлением нозокомиальных бактериальных осложнений, которые развиваются позднее – при проведении УТТ и так же, как и ТД, могут предшествовать развитию органических дисфункций. Развитие септического шока достоверно чаще встречалось у пациентов с ТД по сравнению с пациентами без ТД, (14 (34,1%) и 1 (5,6%), соответственно, $p=0,02$). 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 III-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 III-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. 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 и исходы заболевания, что может быть обусловлено применением УТТ – ТГ участвуют в терморегуляции. Несмотря на то, что пациенты с ТД+ исходно имели клинические проявления гипотиреоза (сердечную-сосудистую дисфункцию, желудочно-кишечную дисфункцию), длительный период КС, что было обусловлено переводом из других клиник, требовали достоверно более длительного лечения в условиях ОРИТ, исход заболевания в этой группе был сопоставим с пациентами без ТД-. Нельзя исключать, что терапия левотироксином натрия могла быть эффективной в отношении выживаемости и сопоставимой с группой, где чаще проводили УН.

Была проанализирована *динамика уровня ТТГ, св. Т4, св. Т3 в плазме крови у пациентов в зависимости от исхода (выжившие/умершие пациенты) вне зависимости от приема левотироксина натрия*. Уровень ТТГ в плазме крови был ниже референсных значений на всем протяжении исследования у выживших пациентов и на 7-е, и в последние сутки проведения УТТ у умерших пациентов. Однако достоверных отличий между группами не было. Достоверной разницы между выжившими и умершими пациентами по уровню св. Т3 выявлено не было. Таким образом, в период проведения УТТ достоверно значимых различий по уровню ТТГ, св. Т4, св. Т3 между выжившими и умершими пациентами не было выявлено.

Однако уровень ТТГ был ниже референсных значений как у выживших, так и умерших пациентов. Следует отметить, что мы не наблюдали снижения уровня св. Т3 ниже 2,5 пмоль/л, по сравнению с пациентами на ЭКМО.

Сочетание надпочечниковой и тиреоидной дисфункции при проведении управления температурой тела. С целью определения частоты и спектра эндокринопатий (сочетания НД и ТД) при применении УТТ 59 пациентов были проанализированы в отношении как сочетания тиреоидной и надпочечниковой дисфункций, так и состояния без эндокринопатий. 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. Перед началом УТТ пациенты с НД+ТД+ (группа VI-1) имели достоверно более высокую балльную оценку по шкале SOFA по сравнению с пациентами без НД и ТД (группа VI-2), что, вероятно, 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-). Это обусловлено переводом пациентов в группу VI-1 (НД+, ТД+) из клиник первичной госпитализации. В группе VI-2 (НД-, ТД-) пациенты исходно были госпитализированы в наш центр.

В группе VI-1 (НД+, ТД+) был достоверно выше уровень натрия и хлора, уровень С-реактивного белка и развитие печеночной дисфункции. Таким образом, статистически более часто наблюдается развитие органной (печеночной, сосудистой) дисфункции у пациентов при сочетанной эндокринопатии, находящихся в КС и требовавших применения УТТ. В группе VI-1 (НД+, ТД+) уровень св. ТЗ в плазме крови достоверно значимо отличался в пределах референсных значений от группы VI-2 (НД-, ТД-) непосредственно перед началом (С0) УТТ и первые сутки (С1) УТТ. Уровень ТТГ в последние сутки проведения УТТ был ниже референсных значений в группе VI-1 (НД+, ТД+) и достоверно значимо отличался от группы VI-2 (НД-, ТД-). При оценке гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы уровень плазменного кортизола в группе VI-2 (НД-, ТД-) был выше референсных значений и достоверно значимо отличался от группы VI-1 (НД+, ТД+). Обращает на себя внимание то, что НД развивалась раньше других органных дисфункций и сепсиса. Из этого следует, что сепсис не является причиной развития НД и других органных дисфункций у пациентов с сочетанием НД и ТД в острой фазе КС при УТТ. Несмотря на клинические и клинико-лабораторные проявления НД и ТД, летальность была сопоставима с группой VI-2 (НД-, ТД-). Таким образом, при управлении температурой тела, возможно, своевременная и адекватная коррекция левотироксином натрия и гидрокортизоном тиреоидной и надпочечниковой

дисфункции ассоциирована с успешным разрешением септического шока и достижением исходов, сопоставимых с исходами у пациентов, не имеющих признаков тиреоидной и надпочечниковой дисфункции (летальность 31,7% и 38,9% соответственно, $p=0,45$). Необходимы дальнейшие исследования.

Согласно полученным данным, удалось разработать алгоритм диагностики и своевременной коррекции НД, возникающей при критических состояниях, а также выдвинуть предположение о ТД, связанной с этими состояниями (Рисунок 46). Внедрение данного протокола позволит уделить больше внимания важной проблеме эндокринопатий в анестезиологии-реаниматологии, а значит, повысить эффективность лечения пациентов, находящихся в критических состояниях и нуждающихся в высокотехнологичных методах терапии, таких как ЭКМО и УТТ.

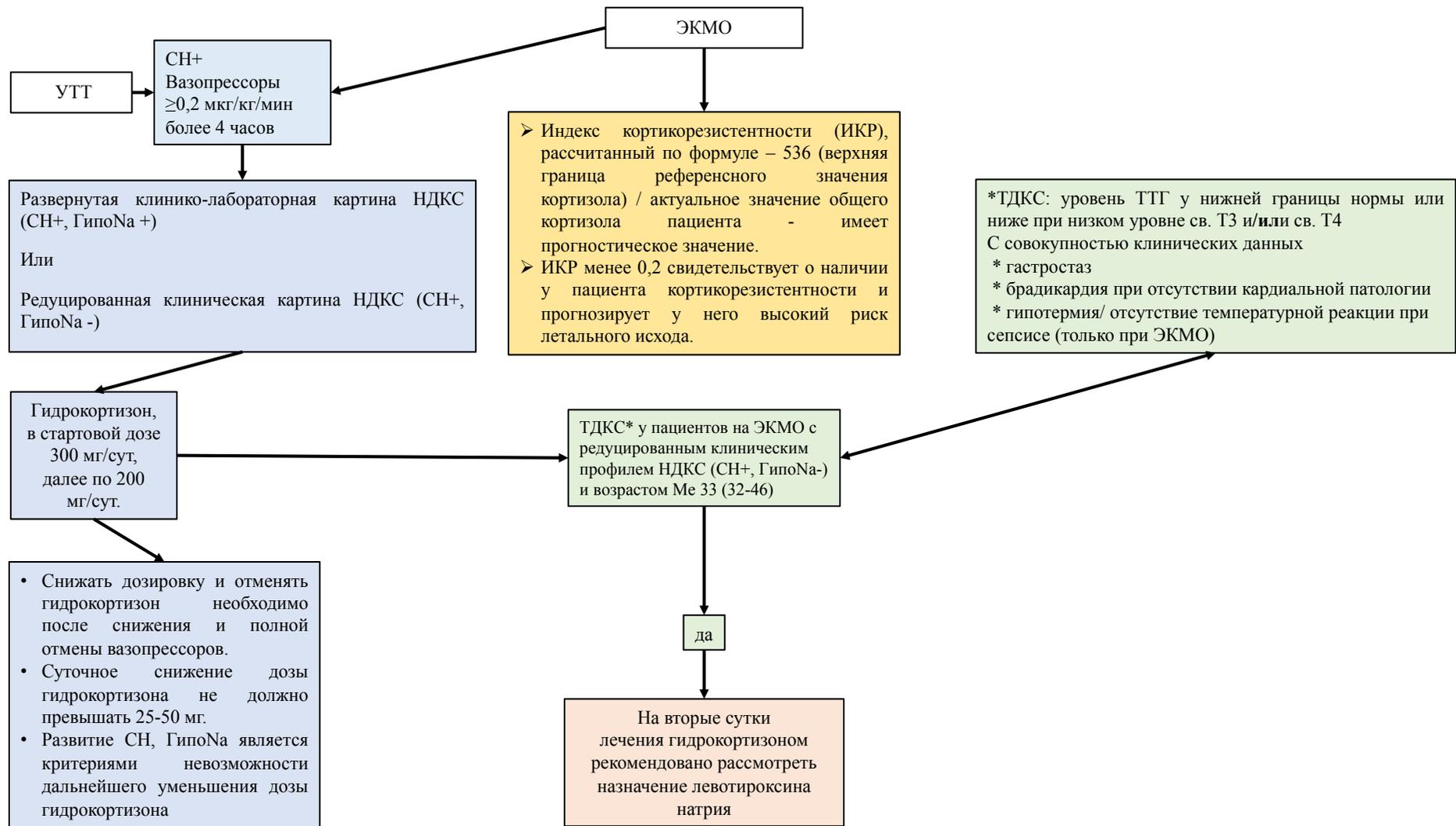


Рисунок 46 – Алгоритм диагностики и лечения надпочечниковой и тиреоидной дисфункции у пациентов в критическом состоянии при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации или управления температурой тела

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 клиничко-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 клиничко-лабораторными признаками гипотиреоза.
4. Развернутый клиничко-лабораторный профиль надпочечниковой дисфункции характеризовался низким уровнем кортизола (249 (234–456) нмоль/л) в ранние сроки реализации этой эндокринопатии критического состояния и развитием кортикорезистентности 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 клиничко-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 гипокалемии 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДГ – антидиуретический гормон

АД ср. – среднее артериальное давление

АКТГ – адренокортикотропный гормон

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

АТФаза – аденозинтрифосфатаза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

АТШ – антитромбин Ш

ВА-ЭКМО – вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация

ВАВ-ЭКМО – гибридная вено-артериально-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация

ВВ-ЭКМО – вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация

ВЧГ – внутричерепная гипертензия

ВЧД – внутричерепное давление

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГГН – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось

ГГТ – гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось

ГипоNa- – без гипонатриемии

ГипоNa + – с гипонатриемией

ГКС – глюкокортикостероидные гормоны

ГР – глюкокортикоидные рецепторы

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДО – дыхательный объем

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИКР – индекс кортикорезистентности

КРГ – кортикотропин-рилизинг гормон
КС – критическое состояние
КТ – компьютерная томография
ЛПС – липополисахариды
Л-Т4 – левотироксин натрия
МНО – нормализованное отношение
мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота
НД – надпочечниковая дисфункция
НД - - с надпочечниковой дисфункцией
НД + – без надпочечниковой дисфункции
НДКС – надпочечниковая дисфункция, вызванная критическим состоянием
ОЖГМ – органы, окружающие желудочки головного мозга
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ПВ – протромбиновое время
ПДКВ – положительное давление в конце выдоха
ПМА – передняя мозговая артерия
ПОД – полиорганная дисфункция
ПСА – передняя соединительная артерия
ПТИ – протромбиновый индекс
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РДС – респираторный дистресс-синдром
САД – систолическое артериальное давление
САК – субарахноидальное кровоизлияние
СВ – сердечный выброс
св. Т3 – свободный трийодтиронин
св. Т4 – свободный тироксин
ССВО – синдром системного воспалительного ответа
Т3 – трийодтиронин
Т4 – тироксин
ТГ – тиреоидные гормоны

ТГ – терапевтическая гипотермия

ТД – тиреоидная дисфункция

ТД - – без тиреоидной дисфункцией

ТД + – с тиреоидной дисфункцией

ТДКС – тиреоидная дисфункция, вызванная критическим состоянием

ТН – терапевтическая нормотермия

ТРГ – тиреотропин-рилизинг гормон

ТТГ – тиреотропный гормон

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УГ – управляемая гипотермия

УН – управляемая нормотермия

УТТ – управление температурой тела (Target Temperature Management)

ЦВД – центральное венозное давление

ЦНС – центральная нервная система

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

ЭхоКГ – эхокардиография

11 β -HSD – 11 β -гидроксистероиддегидрогиназы

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

D – дейодиназа

DAMP – Damage-Associated Molecular Patterns, молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждениями

IL – Interleukin, интерлейкин

nNOS – нейрональная синтаза оксида азота

NO – Nitric Oxide, оксид азота

PAMP – Patogen-Associated Molecular Patterns, патоген-ассоциированный молекулярный фрагмент

RASS – Richmond Agitation-Sedation Scale, шкала возбуждения-седации Ричмонда

SIMV – synchronized intermittent mandatory ventilation, синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция

SOFA – Sequential Organ Failure Assessment, динамическая оценка органной недостаточности

SRS – sepsis response signatures, признак реакции на сепсис

TNF – Tumor Necrosis Factor, фактор некроза опухоли

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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.
2. Анестезиология : национальное руководство / [Бунатян А.А., Ващинская Т.В., Выжигина М.А. и др.]; под ред. А.Г. Яворовского, Ю.С. Полушина. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 807 с. – ISBN: 978-5-9704-7275-0. – Текст: непосредственный.
3. Балаболкин, М.И. Фундаментальная и клиническая тиреодология / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская. – Москва: Медицина, 2007. – 814 с. – ISBN: 5-225-03893-X. – Текст: непосредственный.
4. Бахарев, С.А. Комплексная оценка механизмов развития и коррекция геморрагических осложнений при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.20 – Анестезиология и реаниматология / Бахарев Сергей Александрович; ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. – Москва, 2020. – 128 с.
5. Большая Российская энциклопедия: [в 30 т.] – Москва: Большая Российская энциклопедия, 2004– . Т. 28: Пустырник – Румчерод / [отв. ред. С.Л. Кравец]. – 2015. – 766 с. – ISBN: 978-5-85270-365-1. – Текст: непосредственный.
6. Борисова, Е.О. Клиническая фармакология парентеральных форм глюкокортикостероидов / Е.О. Борисова // Лечебное дело. – 2007. – № 3. – С. 17–24.
7. Влияние денервации миокарда на уровень стрессовых гормонов при операциях с искусственным кровообращением / З.З. Надирзаде, Ю.А. Бахарева, Б.Г. Пушкарев [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2005. – № 6 (44). – С. 77–81.
8. Влияние фенотипов COVID-19-ассоциированной дизавтономии 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.

9. 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.

10. Диагностические и прогностические лабораторные критерии развития сепсиса при гнойно-воспалительных заболеваниях мягких тканей / Г.С. Голобоков, В.В. Цветков, И.И. Токин [и др.] // Журнал инфектологии. – 2019. – Т. 11. – № 2. – С. 53–62.

11. Дуус, П. Топический диагноз в неврологии. Анатомия. Физиология. Клиника / П. Дуус; под ред. М. Бер, М. Фроштер; ред. О.С. Левин. – Москва: Практическая медицина. – 2018. – 608 с. – ISBN: 978-5-98811-306-5. – Текст: непосредственный.

12. Заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия / Генри М. Кроненберг [и др.]; пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – Москва: Рид Элсивер, 2010. – 206 с. – ISBN: 978-5-91713-026-2. – Текст: непосредственный.

13. Изменения в системе гипофиз - щитовидная железа при применении экстракорпоральной мембранной оксигенации: проспективное наблюдательное исследование / Н.Э. Альтшулер, М.Б. Куцкий, К.К. Губарев, Г.И. Багжанов, К.А. Попугаев // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2023. – № 1. – С. 43–55.

14. Изменения в системе гипофиз-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.

15. Искусственное кровообращение с использованием системы экстракорпоральной мембранной оксигенации и аутотрансфузионной системы /

Ю.А. Бахарева, З.З. Надирзаде, В.Н. Медведев, В.М. Субботин // Общая реаниматология. – 2010. – Т. 6. – № 1. – С. 60–63.

16. Клинические рекомендации лечения больных с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга / А.Н. Коновалов, В.В. Крылов, Ю.М. Филатов [и др.]; Ассоциация нейрохирургов России. – Москва, 2012. – URL: <https://ruans.org/Text/Guidelines/aneurysms.pdf> – Текст: электронный. (Дата обращения: 17.07.2024)

17. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов (РАЭ) по диагностике и лечению первичной надпочечниковой недостаточности у взрослых пациентов (проект) / Г.А. Мельниченко, Е.А. Трошина, М.Ю. Юкина [и др.]. – URL: https://www.endocrinentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/consilium_2017.pdf – Текст: электронный. (Дата обращения: 17.07.2024)

18. Клыпа, Т.В. Гипергликемия критических состояний / Т.В. Клыпа, М.С. Орехова, Л.И. Забросаева // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. – № 1. – С. 33–41.

19. Леонтьев, М.А. Значение нейрогуморальной регуляции в исходе синдрома полиорганной недостаточности при сепсисе / М.А. Леонтьев, А.В. Водова, С.В. Кравчук // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17. – № 5. – С. 80–86.

20. Литвицкий, П.Ф. Патофизиология / П.Ф. Литвицкий. – 7-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 859 с. – ISBN: 978-5-9704-6071-9. – Текст: непосредственный.

21. Марино, Пол Л. Интенсивная терапия / Пол Л. Марино; пер. с англ. под ред. А.И. Ярошецкого. – 2-е изд. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 1151 с. – ISBN: 978-5-9704-7041-1. – Текст: непосредственный.

22. Меркулов, В.М. Изоформы рецептора глюкокортикоидов, образующиеся в результате альтернативного сплайсинга и использования альтернативных стартов трансляции мРНК / В.М. Меркулов, Т.И. Меркулова // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2011. – Т. 15. – № 4. – С. 621–632.

23. Механизмы патогенеза, диагностики и лечение острого респираторного дистресс-синдрома / А.В. Власенко, А.М. Голубев, В.Г. Алексеев [и др.] // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 1. – № 5 (302). – С. 5–13.
24. 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.
25. Молотков, О.В. Патофизиология в вопросах и ответах: учебное пособие / О.В. Молотков, С.В. Ефременков, В.В. Решедько. – Смоленск: САУ, 1999. – 623 с. – ISBN: 5-7977-0002-6. – Текст: непосредственный.
26. Мониторинг и коррекция эндокринных функций у пациентов с опухолями гипофиза в периоперационном периоде / Л.И. Астафьева, П.Л. Калинин, М.А. Кутин [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2018. – № 10. – С. 61–68.
27. Мудрак, С.А. С.С. Брюхоненко как создатель первого в мире аппарата искусственного кровообращения. 90 лет со дня первого использования аппарата искусственного кровообращения / С.А. Мудрак, А.В. Мерцалов // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2016. – Т. 2. – № 4 (15). – С. 135–140.
28. 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.
29. 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.

30. 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.
31. Надпочечниковая дисфункция, вызванная критическим состоянием. Экстракорпоральная мембранная оксигенация. Применение естественного гидрокортизона / Н.Э. Альтшулер, К.К. Губарев, М.Б. Куцкий, К.А. Попугаев // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. – 2023. – Т. 12. – № 1. – С. 66–77.
32. 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. Куцкий, Е.А. Аникьева, А.А. Докукин // Якутский медицинский журнал. – 2023. – № 3 (83). – С. 120–123.
33. Нейроэндокринология / Г.М. Кроненберг, М. Шломо, Л.П. Рид [и др.]; пер. И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 472 с. – ISBN: 978-5-91713-033-0. – Текст: непосредственный.
34. Патологическая физиология / под ред. А.Д. Адо [и др.]. – Москва: Триада-Х, 2002. – 579 с. – ISBN: 5-8249-0023-Х. – Текст: непосредственный.
35. Периферическая вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация как метод сердечно-легочной реанимации при остановке эффективного кровообращения / В.Н. Попцов, Е.А. Спирина, В.М. Хатуцкий [и др.] // Кардиологический вестник. – 2023. – Т. 18. – № 2–2. – С. 62–63.
36. Петунина, Н.А. Центральный гипотиреоз: современные представления о диагностике и лечении / Н.А. Петунина, Л.В. Трухина, Н.С. Мартиросян // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. – № 10. – С. 135–138.
37. 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.

38. Попугаев, К.А. Интенсивная терапия при осложненном течении послеоперационного периода у взрослых пациентов с опухолями хиазмально-селлярной локализации: дис. ... док. мед. наук: 14.01.20 – Анестезиология и реаниматология / Попугаев Константин Александрович; ФГБУ «РНЦХ имени академика Б.В. Петровского» РАМН. – Москва, 2013. – 271 с.

39. Протоколы оказания помощи при острой неотложной неврологической и нейрохирургической патологии / Ю.Д. Удалов, К.А. Попугаев, М.С. Семенов [и др.]; под ред. А.С. Самойлова. – Москва: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. – 2017. – 44 с. – ISBN: 978-5-905926-34-1. – Текст: непосредственный.

40. 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.

41. Рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы. Часть 1. Организация медицинской помощи и диагностика / А.А. Потапов, В.В. Крылов, А.Г. Гаврилов [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2015. – Т. 79. – № 6. – С. 100–106.

42. Респираторная поддержка пациентов в критическом состоянии / [Е.А. Евдокимов, А.В. Власенко, А.Н. Кузовлев и др.]; под ред. Е.А. Евдокимова. – Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2021. – 439 с. – ISBN 978-5-9704-6373-4. – Текст: непосредственный.

43. Рябов, Г.А. Гипоксия критических состояний / Г.А. Рябов. – Москва: Медицина, 1988. – 287 с. – ISBN: 5-225-00168-8. – Текст: непосредственный.

44. Сайфутдинов, Р.Г. Роль оксида азота при заболеваниях внутренних органов (обзор литературы) / Р.Г. Сайфутдинов // Вестник современной клинической медицины. – 2009. – Т. 2. – № 3. – С. 48а–53.
45. Септический шок у взрослых: клинические рекомендации / М.Ю. Киров, В.В. Кузьков, Д.Н. Проценко [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2023. – № 4. – С. 7–42.
46. Смирнов, А.Н. Эндокринная регуляция: биохимические и физиологические аспекты / А.Н. Смирнов; под ред. В.А. Ткачука. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 368 с. – ISBN: 978-5-9704-1012-7. – Текст: непосредственный.
47. Сочетание надпочечниковой и тиреоидной дисфункций, вызванное критическим состоянием при проведении управления температурой тела: проспективное когортное исследование / М.Б. Куцый, Н.Э. Альтшулер, О.В. Паринов, К.А. Попугаев // Забайкальский медицинский вестник. – 2024. – № 2. – С. 20–31.
48. Сухорукова, Е.Г. Катехоламинергические нейроны головного мозга млекопитающих и нейромеланин / Е.Г. Сухорукова, О.С. Алексеева, Д.Э. Коржевский // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2014. – Т. 50. – № 5. – С. 336–342.
49. Тиреоидная дисфункция и цитокиновый дисбаланс в патогенезе и клинике синдрома раздраженного кишечника / А.Р. Бабаева, М.А. Осадчук, Р.В. Видикер [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 9 (157). – С. 18–25.
50. Тучина, О.П. Нейро-имунные взаимодействия в холинергическом противовосполительном пути / О.П. Тучина // Гены и Клетки. – 2020. – Т. 15. – № 1. – С. 23–28.
51. Управление температурой в интенсивной терапии: актуальные вопросы / К.А. Попугаев, А.А. Солодов, В.С. Суряхин [и др.] // Анестезиология и реаниматология (Медиф Сфера). – 2019. – № 3. – С. 43–55.
52. Успешное применение веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации у пациентки с рефрактерным кардиогенным шоком после проведения

операции радиочастотной абляции / А.А. Еременко, М.А. Бабаев, В.В. Колыванова [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2023. – Т. 11. – № 2 (40). – С. 111–118.

53. Успешное применение комбинированной экстракорпоральной поддержки жизнеобеспечения при лечении новой коронавирусной инфекции, осложненной развитием полиорганной дисфункции у беременной / М.А. Петрушин, Е.В. Терещенко, П.И. Мельниченко [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18. – № 4. – С. 37–47.

54. 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.

55. Фадеев, В.В. По материалам клинических рекомендаций Американской Ассоциации Клинических Эндокринологов И Американской Тиреоидной Ассоциации по диагностике и лечению гипотиреоза у взрослых / В.В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2012. – Т. 8. – № 3. – С. 9–16.

56. 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.

57. Физиология человека с основами патофизиологии: в 2 т. / под ред. Р.Ф. Шмидта, Ф. Ланга, М. Хекманна; под ред. М.А. Каменской. – Москва: Лаборатория знаний, 2019. – Т. 2. – 497 с. – ISBN: 978-5-906828-31-6. – Текст: непосредственный.

58. Физиология человека с основами патофизиологии: в двух томах / Р.В. Шмидт, Ф. Ланг, М. Хекманн (ред.); пер. с англ.; под ред. М.А. Каменской [и др.]. – 2-е изд.,

испр. – Москва: Лаборатория знаний; 2021. – ISBN: 978-5-00101-301-3. – Текст: непосредственный.

59. Экстракорпоральная мембранная оксигенация при тяжелой сочетанной травме, осложненной жировой эмболией / В.В. Багдасаров, Е.А. Багдасарова, Д.Н. Проценко [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 10. – С. 76–80.

60. 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.

61. Энциклопедический словарь медицинских терминов / Гл. ред. В.И. Покровский. – Москва: Медицина, 2001. – 960 с. – ISBN: 5-225-04645-2. – Текст: непосредственный.

62. Ярошецкий, А.И. Респираторная поддержка при гипоксемической острой дыхательной недостаточности: стратегия и тактика на основе оценки биомеханики дыхания: дис. ... док. мед. наук: 14.01.20 – Анестезиология и реаниматология / Ярошецкий Андрей Игоревич; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2018. – 473 с.

63. 2024 Focused Update: Guidelines on Use of Corticosteroids in Sepsis, Acute Respiratory Distress Syndrome, and Community-Acquired Pneumonia / D. Chaudhuri, A.M. Nei, B. Rochweg [et al.] // Crit Care Med. – 2024. – Vol. 52. – № 5. – P. e219–e233.

64. A 24-hour perioperative case study on argatroban use for left ventricle assist device insertion during cardiopulmonary bypass and veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation / P. Fernandes, M. O'Neil, S. Del Valle [et al.] // Perfusion. – 2019. – Vol. 34. – № 4. – P. 337–344.

65. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and sol response to corticotropin / D. Annane, V. Sébille, G. Troché [et al.] // JAMA. – 2000. – Vol. 283. – № 8. – P. 1038–1045.

66. A comparison of the adrenocortical response during septic shock and after complete recovery / J. Briegel, G. Scheelling, M. Haller [et al.] // *Intensive Care Med.* – 1996. – Vol. 22. – № 9. – P. 894–899.
67. A management algorithm for patients with intracranial pressure monitoring: the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC) / R. Chesnut, S. Aguilera, A. Buki [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46. – № 5. – P. 919–929.
68. A Novel Human Glucocorticoid Receptor Variant, G459V, is Hyperactive in Response to Steroids / M.J. Grigsby, T.L. Green, D. Lim [et al.] // *Shock.* – 2021. – Vol. 56. – № 2. – P. 318–324.
69. Acute effects of triiodothyronine (T3) replacement therapy in patients with chronic heart failure and low-T3 syndrome: a randomized, placebo-controlled study / A. Pingitore, E. Galli, A. Barison [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2008. – Vol. 94. – № 4. – P. 1351–1358.
70. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock / B. Venkatesh, S. Finfer, J. Cohen [et al.]; ADRENAL Trial Investigators and the Australian–New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group // *N Engl J Med.* – 2018. – Vol. 387. – № 9. – P. 797–808.
71. Adrenal function and dysfunction in critically ill patients / A. Téblick, B. Peeters, L. Langouche, G. Van den Berghe // *Nat Rev Endocrinol.* – 2019. – Vol. 15. – № 7. – P. 417–427.
72. Adrenal function testing in dialysis patients - a review of the literature / L. Brotzer, M. Nickler, M.J. Kim [et al.] // *BMC Nephrol.* – 2021. – Vol. 22. – № 1. – P. 360.
73. Akrouf, N. Mechanisms of brain signaling during sepsis / N. Akrouf, T. Sharshar, D. Annane // *Curr Neuropharmacol.* – 2009. – Vol. 7. – № 4. – P. 296–301.
74. Almandoz, J.P. Hypothyroidism: etiology, diagnosis, and management / J.P. Almandoz, H. Gharib // *Med Clin North Am.* – 2012. – Vol. 96. – № 2. – P. 203–221.
75. Altered circadian rhythmicity in patients in the ICU / J.A.C. Gazendam, H.P.A. Van Dongen, D.A. Grant [et al.] // *Chest.* – 2013. – Vol. 144. – № 2. – P. 483–489.

76. Anti-inflammatory glucocorticoids inhibit the induction by endotoxin of nitric oxide synthase in the lung, liver and aorta of the rat / R.G. Knowles, M. Salter, S.L. Brooks, S. Moncada // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1990. – Vol. 172. – № 3. – P. 1042–1048.
77. Association of body temperature and mortality in critically ill patients: an observational study using two large databases / D.J. Tan, J. Chen, Y. Zhou [et al.] // *Eur J Med Res.* – 2024. – Vol. 29. – № 1. – P. 33.
78. Auron, M. Adrenal insufficiency / M. Auron, N. Raissouni // *Pediatr Rev.* – 2015. – Vol. 36. – № 3. – P. 92–102.
79. Avalon bicaval dual-lumen cannula for veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: survey of cannula use in France / L. Chimot, S. Marque, A. Gros [et al.] // *ASAIO J.* – 2013. – Vol. 59. – № 2. – P. 157–161.
80. Aytug, S. Euthyroid Sick Syndrome / S. Aytug. – 2022. – URL: <https://emedicine.medscape.com/article/118651-overview?form=fpf> – Текст: электронный. (Дата обращения: 17.06.2024)
81. Bacci, V. The relationship between serum triiodothyronine and thyrotropin during systemic illness / V. Bacci, G.C. Schussler, T.B. Kaplan // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1982. – Vol. 54. – № 6. – P. 1229–1235.
82. Bamberger, C.M. Molecular Determinants of Glucocorticoid Receptor Function and Tissue Sensitivity to Glucocorticoids / C.M. Bamberger, H.M. Schulte, G.P. Chrousos // *Endocr Rev.* – 1996. – Vol. 17. – № 3. – P. 245–261.
83. Bellinger, D.L. Autonomic regulation of cellular immune function / D.L. Bellinger, D. Lorton // *Auton Neurosci.* – 2014. – Vol. 182. – P. 15–41.
84. Bellomo, R. Effect of continuous venovenous hemofiltration with dialysis on hormone and catecholamine clearance in critically ill patients with acute renal failure / R. Bellomo, B. McGrath, N. Boyce // *Crit Care Med.* – 1994. – Vol. 22. – № 5. – P. 833–837.
85. Blatteis, C.M. *Physiology and Pathophysiology of Temperature Regulation* / C.M. Blatteis. – New Jersey: World Scientific Publishing Co, 1998. – 308 p. – ISBN: 978-981-281-697-9. – Текст: непосредственный.

86. Brent, G.A. Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illnesses and low serum thyroxine concentration / G.A. Brent, J.M. Hershman // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1986. – Vol. 63. – № 1. – P. 1–8.
87. Burns, C.M. The History of Cortisone Discovery and Development / C.M. Burns // *Rheum Dis Clin North Am.* – 2016. – Vol. 42. – № 1. – P. 1–14.
88. Central hypothyroidism - a neglected thyroid disorder / P. Beck-Peccoz, G. Rodari, C. Giavoli, A. Lania // *Nat Rev Endocrinol.* – 2017. – Vol. 13. – № 10. – P. 588–598.
89. Changes in the central component of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in a rabbit model of prolonged critical illness / L. Mebis, Y. Debaveye, B. Ellger [et al.] // *Crit Care.* – 2009. – Vol. 13. – № 5. – Art. R147.
90. Chatham, W.W. Glucocorticoid effects on the immune system / W.W. Chatham. – 2024. – URL: <https://www.uptodate.com/contents/glucocorticoid-effects-on-the-immune-system/print> – Текст: электронный. (Дата обращения: 17.06.2024)
91. Choi, I.Y. Novel role of adrenergic neurons in the brain stem in mediating the hypothalamic-pituitary axis hyperactivity caused by prenatal alcohol exposure / I.Y. Choi, S. Lee, C. Rivier // *Neuroscience.* – 2008. – Vol. 155. – № 3. – P. 888–901.
92. Clinical applications of targeted temperature management / S.M. Perman, M. Goyal, R.W. Neumar [et al.] // *Chest.* – 2014. – Vol. 145. – № 2. – P. 386–393.
93. Clinical investigation: thyroid function test abnormalities in cardiac arrest associated with acute coronary syndrome / K. Iltumur, G. Olmez, Z. Ariturk [et al.] // *Crit Care.* – 2005. – Vol. 9. – № 4. – P. R416–424.
94. Clinical review: thyroid hormone therapy for postoperative nonthyroidal illnesses: a systematic review and synthesis / E.M. Kaptein, A. Sanchez, E. Beale, L.S. Chan // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2010. – Vol. 95. – № 10. – P. 4526–4534.
95. Combined glucocorticoid resistance and hyperlactatemia contributes to lethal shock in sepsis / J. Vandewalle, S. Timmermans, V. Paakinaho [et al.] // *Cell Metab.* – 2021. – Vol. 33. – № 9. – P. 1763–1776.e5.
96. Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a double-blind, randomized,

controlled clinical trial / B.C. Appelhof, E. Fliers, E.M. Wekking [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2005. – Vol. 90. – № 5. – P. 2666–2674.

97. Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve well-being, quality of life, or cognitive function compared to thyroxine alone: A randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism / J.P. Walsh, L. Shiels, E.M. Lim [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2003. – Vol. 88. – № 10. – P. 4543–4550.

98. Continuous venovenous hemofiltration versus continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients: A retrospective cohort study from a Canadian tertiary centre / F. AlEnezi, W. Alhazzani, J. Ma [et al.] // *Can Respir J.* – 2014. – Vol. 21. – № 3. – P. 176–180.

99. Contribution of nutritional deficit to the pathogenesis of the nonthyroidal illness syndrome in critical illness: a rabbit model study / L. Mebis, A. Eerdeken, F. Güiza [et al.] // *Endocrinology.* – 2012. – Vol. 153. – № 2. – P. 973–984.

100. Cooling in intracerebral hemorrhage (CINCH) trial: protocol of a randomized German-Austrian clinical trial / R. Kollmar, E. Juettler, H.B. Huttner [et al.]; CINCH investigators // *Int J Stroke.* – 2012. – Vol. 7. – № 2. – P. 168–172.

101. Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis / R.A. Siemieniuk, M.O. Meade, P. Alonso-Coello [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2015. – Vol. 163. – № 7. – P. 519–528.

102. Corticosteroids for acute bacterial meningitis / M.C. Brouwer, P. McIntyre, K. Prasad, D. van de Beek // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – Vol. 2015. – № 9. – CD004405.

103. Corticosteroids for treating sepsis / D. Annane, E. Bellissant, P.E. Bollaert [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – Vol. 2015. – № 12. – CD002243.

104. Critical care echo rounds: Extracorporeal membrane oxygenation / K. Victor, N.A. Barrett, S. Gillon [et al.] // *Echo Res Pract.* – 2015. – Vol. 2. – № 2. – P. D1–D11.

105. Critically ill patients: Histopathological evidence of thyroid dysfunction / D. Saha, S. Chattopadhyay, S.S. Dutta, A.K. Roy // *J Crit Care.* – 2023. – Vol. 78. – Art. 154384.

106. Crowder, C.M. Mechanisms of anesthetic action / C.M. Crowder, A.S. Evers. – In: A.S. Evers, M. Maze, E.D. Kharasch, eds. *Anesthetic Pharmacology: Basic Principles*

and Clinical Practice. – Cambridge University Press, 2011. – P. 359–384. – ISBN: 9780511781933. – Текст: непосредственный.

107. Cunha, B.A. Fever in the intensive care unit / B.A. Cunha, K.W. Shea // *Infect Dis Clin North Am.* – 1996. – Vol. 10. – № 1. – P. 185–209.

108. Dantzer, R. Cytokine-induced sickness behavior: a neuro-immune response to activation of innate immunity / R. Dantzer // *Eur J Pharmacol.* – 2004. – Vol. 500. – № 1–3. – P. 399–411.

109. Decreased hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in patients with nonthyroidal illness / E. Fliers, S.E. Guldenaar, W.M. Wiersinga, D.F. Swaab // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1997. – Vol. 82. – № 12. – P. 4032–4036.

110. Deussing, J.M. The corticotropin-releasing factor family: physiology of the stress response / J.M. Deussing, A. Chen // *Physiol Rev.* – 2018. – Vol. 98. – № 4. – P. 2225–2286.

111. Development of an in-vitro model for extracorporeal blood pumps to study the effects of artificial pulsatility on human blood / B. Zieger, D. Schneider, S.J. Brixius [et al.] // *Front Med (Lausanne).* – 2023. – Vol. 28. – Art. 1237002.

112. Difference Between Bladder and Esophageal Temperatures in Mild Induced Hypothermia / A. Markota, M. Palfy, A. Stožer, A. Sinkovič // *J Emerg Med.* – 2015. – Vol. 49. – № 1. – P. 98–103.

113. Distinct neurochemical populations in the rat central nucleus of the amygdala and bed nucleus of the stria terminalis: evidence for their selective activation by interleukin-1b / H.E. Day, E.J. Curran, S.J. Watson Jr, H. Akil // *J Comp Neurol.* – 1999. – Vol. 413. – № 1. – P. 113–128.

114. Docherty, A.B. Anemia and blood transfusion in the critically ill patient with cardiovascular disease / A.B. Docherty, T.S. Walsh // *Critical Care.* – 2017. – Vol. 21. – № 1. – P. 61.

115. ECMO for severe ARDS: systematic review and individual patient data meta-analysis / A. Combes, G.J. Peek, D. Hajage [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46. – № 11. – P. 2048–2057.

116. ECMO in the Adult Patient / A. Vuylsteke, D. Brodie, A. Combes [et al.]. – Cambridge University Press, 2017. – 228 p. – ISBN: 978-1-107-68124-8. – Текст: непосредственный.
117. Effect of sepsis and 3,5,3'-triiodothyronine replacement on myocardial integrity during oxidant challenge / S.B. Davidson, S.A. Dulchavsky, L.N. Diebel [et al.] // *Crit Care Med.* – 1996. – Vol. 24. – № 5. – P. 850–854.
118. Effect of $\alpha 7nAChR$ mediated cholinergic anti-inflammatory pathway on inhibition of atrial fibrillation by low-level vagus nerve stimulation / Y.S. Qian, Q.Y. Zhao, S.J. Zhang [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2018. – Vol. 98. – № 11. – P. 855–859.
119. Effects of dexmedetomidine on perioperative stress, inflammation, and immune function: systematic review and meta-analysis / K. Wang, M. Wu, J. Xu [et al.] // *Br J Anaesth.* – 2019. – Vol. 123. – № 6. – P. 777–794.
120. Effects of inhaled carbon monoxide and glucocorticoids in porcine endotoxin sepsis / V.P. Koulouras, R. Li, L. Chen, G.G. Hedenstierna // *Int J Clin Exp Med.* – 2011. – Vol. 4. – № 1. – P. 53–66.
121. Effect of perioperative use of oral triiodothyronine for infants undergoing complex congenital cardiac surgeries under cardiopulmonary bypass: A double-blinded randomised controlled study / S. Karri, B. Mandal, B. Kumar [et al.] // *Ann Card Anaesth.* – 2022. – Vol. 25. – № 3. – P. 270–278.
122. Effects of substitution and high-dose thyroid hormone therapy on deiodination, sulfoconjugation, and tissue thyroid hormone levels in prolonged critically ill rabbits / Y. Debaveye, B. Ellger, L. Mebis [et al.] // *Endocrinology.* – 2008. – Vol. 149. – № 8. – P. 4218–4228.
123. Effects of Thyroid Hormone on Tissue Hypoxia: Relevance to Sepsis Therapy / A.I. Lourbopoulos, I.S. Mourouzis, A.G. Trikas [et al.] // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10. – № 24. – P. 5855.
124. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial / G.J. Peek, M. Mugford, R. Tiruvoipati [et al.] // *Lancet.* – 2009. – Vol. 374. – № 9698. – P. 1351–1363.

125. Evidence for thyrotropin-releasing hormone and glucocorticoid receptor-immunoreactive neurons in various preoptic and hypothalamic nuclei of the male rat / A. Cintra, K. Fuxe, A.C. Wikström [et al.] // *Brain Res.* – 1990. – Vol. 506. – № 1. – P. 139–144.
126. Expression of the glucocorticoid receptor is decreased in experimental *Staphylococcus aureus* sepsis / M. Bergquist, M. Nurkkala, C. Rylander [et al.] // *J Infect.* – 2013. – Vol. 67. – № 6. – P. 574–583.
127. Expression of thyroid hormone transporters during critical illness / L. Mebis, D. Paletta, Y. Debaveye [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2009. – Vol. 161. – № 2. – P. 243–250.
128. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in patients with inhospital cardiac arrest: a comparison with conventional cardiopulmonary resuscitation / T.G. Shin, J.H. Choi, I.J. Jo [et al.] // *Crit Care Med.* – 2011. – Vol. 39. – № 1. – P. 1–7.
129. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis / D.M. Ouweneel, J.V. Schotborgh, J. Limpens [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2016. – Vol. 42. – № 12. – P. 1922–1934.
130. Extracorporeal membrane oxygenation as bridge-to-decision in acute heart failure due to systemic light-chain amyloidosis / J. Mancio Silva, R. Fontes-Carvalho, D. Valente [et al.] // *Am J Case Rep.* – 2015. – Vol. 16. – P. 174–181.
131. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory, life-threatening, and herpessimplexvirus 1-induced acute respiratory distress syndrome. Our experience and literature review / M. Bonacchi, G. Di Lascio, G. Harmelin [et al.] // *Am J Emerg Med.* – 2012. – Vol. 30. – № 6. – P. 1014.e3–1014.e10.
132. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome / A. Combes, D. Hajage, G. Capellier [et al.] // *N Engl J Med.* – 2018. – Vol. 378. – № 21. – P. 1965–1975.
133. Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure: a multi-center data-base / T.V. Brogan, R.R. Thiagarajan, P.T. Rycus [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2009. – Vol. 35. – № 12. – P. 2105–2114.

134. Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Adult: a Review of Anticoagulation Monitoring and Transfusion / S.A. Esper, J.H. Levy, J.H. Waters, I.J. Welsby // *Anesth Analg.* – 2014. – Vol. 118. – № 4. – P. 731–743.
135. Extracorporeal pulmonary support in severe pulmonary failure in adults / T. Müller, T. Bein, A. Philipp [et al.] // *Dtsch Arztebl Int.* – 2013. – Vol. 110. – № 10. – P. 159–166.
136. Fatal air embolism as complication of percutaneous dilatational tracheostomy on venovenous extracorporeal membrane oxygenation, two case reports / A. Lother, T. Wengenmayer, C. Benk [et al.] // *J Cardiothorac Surg.* – 2016. – Vol. 11. – № 1. – P. 102.
137. Fever in the critically ill: a review of epidemiology, immunology, and management / D.J. Niven, C. Léger, H.T. Stelfox, K.B. Laupland // *J Intensive Care Med.* – 2012. – Vol. 27. – № 5. – P. 290–297.
138. Forini, F. Mitochondria as key targets of cardioprotection in cardiac ischemic disease: Role of thyroid hormone triiodothyronine / F. Forini, G. Nicolini, G. Iervasi // *Int J Mol Sci.* – 2015. – Vol. 16. – № 3. – P. 6312–6336.
139. Furtado, S. Inferior vena cava evaluation in fluid therapy decision making in intensive care: practical implications / S. Furtado, L. Reis // *Rev Bras Ter Intensiva.* – 2019. – Vol. 31. – № 2. – P. 240–247.
140. Ganong, W.F. / Circumventricular organs: definition and role in the regulation of endocrine and autonomic function / W.F. Ganong // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* – 2000. – Vol. 27. – № 5–6. – P. 422–427.
141. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study / E.E. Davenport, K.L. Burnham, J. Radhakrishnan [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2016. – Vol. 4. – № 4. – P. 259–271.
142. Glucocorticoid Sensitivity Is Highly Variable in Critically Ill Patients with Septic Shock and Is Associated with Disease Severity / J. Cohen, C.J. Pretorius, J.P. Ungerer [et al.] // *Crit Care Med.* – 2016. – Vol. 44. – № 6. – P. 1034–1041.
143. Glucocorticoids limit acute lung inflammation in concert with inflammatory stimuli by induction of SphK1 / S. Vettorazzi, C. Bode, L. Dejager [et al.] // *Nat Commun.* – 2015. – Vol. 6. – Art. 7796.

144. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America / N.P. O'Grady, P.S. Barie, J.G. Bartlett [et al.] // *Crit Care Med.* – 2008. – Vol. 36. – № 4. – P. 1330–1349.
145. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in Critically Ill Patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) / D. Annane, S.M. Pastores, B. Rochweg [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2017. – Vol. 43. – № 12. – P. 1751–1763.
146. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part II): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017 / S.M. Pastores, D. Annane, B. Rochweg; Corticosteroid Guideline Task Force of SCCM and ESICM // *Intensive Care Med.* – 2018. – Vol. 44. – № 4. – P. 474–477.
147. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / E.S. Connolly Jr, A.A. Rabinstein, J.R. Carhuapoma [et al.] // *Stroke.* – 2012. – Vol. 43. – № 6. – P. 1711–1737.
148. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition / N. Carney, A.M. Totten, C. O'Reilly [et al.] // *Neurosurgery.* – 2017. – Vol. 80. – № 1. – P. 6–15.
149. Harrell, R.G. Postcardiotomy confusion and sleep loss / R.G. Harrell, E. Othmer // *J Clin Psychiatry.* – 1987. – Vol. 48. – № 11. – P. 445–446.
150. Harris, C.D. Neurophysiology of sleep and wakefulness / C.D. Harris // *Respir Care Clin N Am.* – 2005. – Vol. 11. – № 4. – P. 567–586.
151. Helke, C.J. Changes in central cholinergic neurons in the spontaneously hypertensive rat / C.J. Helke, E.A. Muth, D.M. Jacobowitz // *Brain Res.* – 1980. – Vol. 188. – № 2. – P. 425–436.

152. Hemodynamic Differences Between Central ECMO and Peripheral ECMO: A Primary CFD Study / K. Gu, Y. Zhang, B. Gao [et al.] // *Med Sci Monit.* – 2016. – Vol. 22. – P. 717–726.
153. Hong, J.M. Targeted temperature management for ischemic stroke / J.M. Hong // *J Neurocrit Care.* – 2019. – Vol. 12. – № 2. – P. 67–73.
154. How I approach weaning from venoarterial ECMO / J.A. Fried, A. Masoumi, K. Takeda, D. Brodie // *Crit Care.* – 2020. – Vol. 24. – № 1. – P. 307.
155. How I wean patients from veno-venous extra-corporeal membrane oxygenation / F. Vasques, F. Romitti, L. Gattinoni, L. Camporota // *Crit Care.* – 2019. – Vol. 23. – № 1. – P. 316.
156. Human recombinant interleukin-1 beta decreases plasma thyroid hormone and thyroid stimulating hormone levels in rats / J.M. Dubuis, J.M. Dayer, C.A. Siegrist-Kaiser, A.G. Burger // *Endocrinology.* – 1988. – Vol. 123. – № 5. – P. 2175–2181.
157. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock / D. Annane, A. Renault, C. Brun-Buisson [et al.] // *N Engl J Med.* – 2018. – Vol. 378. – № 9. – P. 809–818.
158. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock / C.L. Sprung, D. Annane, D. Keh [et al.]; CORTICUS Study Group // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 358. – № 2. – P. 111–124.
159. Hypermetabolic low triiodothyronine syndrome of burn injury / R.A. Becker, G.M. Vaughan, M.G. Ziegler [et al.] // *Crit Care Med.* – 1982. – Vol. 10. – № 12. – P. 870–875.
160. Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis / T.M. Ortiga-Carvalho, M.I. Chiamolera, C.C. Pazos-Moura, F.E. Wondisford // *Compr Physiol.* – 2016. – Vol. 6. – № 3. – P. 1387–1428.
161. Hypothermia reduces perihemorrhagic edema after intracerebral hemorrhage / R. Kollmar, D. Staykov, A. Dörfler [et al.] // *Stroke.* – 2010. – Vol. 41. – № 8. – P. 1684–1689.
162. Impact of early nutrient restriction during critical illness on the nonthyroidal illness syndrome and its relation with outcome: a randomized, controlled clinical study /

- L. Langouche, S. Vander Perre, M. Marques [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2013. – Vol. 98. – № 3. – P. 1006–1013.
163. Impaired Glucocorticoid Receptor Dimerization Aggravates LPS-Induced Circulatory and Pulmonary Dysfunction / M. Wepler, J.M. Preuss, T. Merz [et al.] // *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 10. – Art. 3152.
164. Impairment of Thyroid Function in Critically Ill Patients in the Intensive Care Units / E. Kumar, M.T. McCurdy, C.A. Koch [et al.] // *Am J Med Sci.* – 2018. – Vol. 355. – № 3. – P. 281–285.
165. Incidence and risk factors for cannula-related venous thrombosis after venovenous extracorporeal membrane oxygenation in adult patients with acute respiratory failure / C. Fisser, C. Reichenbacher, T. Müller [et al.] // *Crit Care Med.* – 2019. – Vol. 47. – № 4. – P. e332–e339.
166. Increased levothyroxine requirements in critically ill patients with hypothyroidism / R. Imberti, M. Ferrari, R. Albertini [et al.] // *Minerva Anesthesiol.* – 2010. – Vol. 76. – № 7. – P. 500–503.
167. Increased Thyroxin During Therapeutic Hypothermia Predicts Death in Comatose Patients After Cardiac Arrest / M. van der Jagt, S. Knoop, M.F. de Jong [et al.] // *Neurocrit Care.* – 2015. – Vol. 23. – № 2. – P. 198–204.
168. Infectious complications in out-of-hospital cardiac arrest patients in the therapeutic hypothermia era / N. Mongardon, S. Perbet, V. Lemiale [et al.] // *Crit Care Med.* – 2011. – Vol. 39. – № 6. – P. 1359–1364.
169. Interleukin-6 (IL6) and cellular response to facial nerve injury : effects on lymphocyte recruitment, early microglial activation and axonal outgrowth in IL6-deficient mice / M. Galiano, Z.Q. Liu, R. Kalla [et al.] // *Eur J Neurosci.* – 2001. – Vol. 14. – № 12. – P. 327–341.
170. Intracerebroventricular interleukin 6, macrophage inflammatory protein 1b, and IL-18: pyrogenic and PGE(2)-mediated? / S. Li, S. Goorha, L.R. Ballou, C.M. Blatteis // *Brain Res.* – 2003. – Vol. 992. – № 1. – P. 776–84.
171. Kahaly, G.J. Thyroid hormone action in the heart / G.J. Kahaly, W.H. Dillmann // *Endocr Rev.* – 2005. – Vol. 26. – № 5. – P. 704–728.

172. Kaptein, E.M. Thyroid hormone therapy for obesity and nonthyroidal illnesses: a systematic review / E.M. Kaptein, E. Beale, L.S. Chan // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2009. – Vol. 94. – № 10. – P. 3663–3675.
173. Kiecker, C. The origins of the circumventricular organs / C. Kiecker // *J Anat.* – 2018. – Vol. 232. – № 4. – P. 540–553.
174. Kollmar, R. Therapeutic hypothermia – principles, indications, practical application / R. Kollmar. – 1st edition. – Bremen: UNI-MED, 2012. – 66 p. – ISBN: 978-3-8374-5371-3. – Текст: непосредственный.
175. Kreuziger, L.B. Mechanical circulatory support: balancing bleeding and clotting in high-risk patients / L.B. Kreuziger, P.M. Massicotte // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 61–68.
176. Kuroda, Y. Targeted temperature management for postcardiac arrest syndrome / Y. Kuroda, K. Kawakita // *Neurocrit Care.* – 2020. – Vol. 13. – № 1.
177. Lado-Abeal, J. Non-thyroidal illness syndrome, the hidden player in the septic shock induced myocardial contractile depression / J. Lado-Abeal // *Med Hypotheses.* – 2020. – Vol. 142. – Art. 109775.
178. Levothyroxine: Conventional and Novel Drug Delivery Formulations / H. Liu, W. Li, W. Zhang [et al.] // *Endocr Rev.* – 2023. – Vol. 44. – № 3. – P. 393–416.
179. Loisa, P. A single adrenocorticotrophic hormone stimulation test does not reveal adrenal insufficiency in septic shock / P. Loisa, A. Uusaro, E. Ruokonen // *Anesth Analg.* – 2005. – Vol. 101. – № 6. – P. 1792–1798.
180. Low dose hydrocortisone during severe sepsis: effects on microalbuminuria / S. Rinaldi, C. Adembri, S. Grechi, A.R. De Gaudio // *Crit Care Med.* – 2006. – Vol. 34. – № 9. – P. 2334–2339.
181. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis / S. Regård, E. Butler, A. Granholm [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2018. – Vol. 44. – № 7. – P. 1003–1016.
182. Maiden, M.J. Thyroid Hormones in Critical Illness / M.J. Maiden, D.J. Torpy // *Crit Care Clin.* – 2019. – Vol. 35. – № 2. – P. 375–388.

183. Malgon, I. Extracorporeal membrane oxygenation as an alternative to ventilation / I. Malgon, D. Greenhalgh // *Curr Opin Anaesthesiol.* – 2013. – Vol. 26. – № 1. – P. 47–52.
184. Mandel, S.J. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease / S.J. Mandel, G.A. Brent, P.R. Larsen // *Ann Intern Med.* – 1993. – Vol. 119. – № 6. – P. 492–502.
185. Marik, P.E. Fever in the ICU / P.E. Marik // *Chest.* – 2000. – Vol. 117. – № 3. – P. 855–869.
186. Mayhan, W.G. Effect of lipopolysaccharide on the permeability and reactivity of the cerebral microcirculation: role of inducible nitric oxide synthase / W.G. Mayhan // *Brain Res.* – 1998. – Vol. 792. – № 2. – P. 353–357.
187. Mebis, L. Thyroid axis function and dysfunction in critical illness / L. Mebis, G. Van den Berghe // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* – 2011. – Vol. 25. – № 5. – P. 745–757.
188. Mechanical ventilation management during extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a retrospective international multicenter study / M. Schmidt, C. Stewart, M. Bailey [et al.] // *Crit Care Med.* – 2015. – Vol. 43. – № 3. – P. 654–665.
189. Meduri, G.U. Systemic inflammation-associated glucocorticoid resistance and outcome of ARDS / G.U. Meduri, C.R. Yates // *Ann N Y Acad Sci.* – 2004. – Vol. 1024. – P. 24–53.
190. Methylprednisolone achieves greater concentrations in the lung than prednisolone. A pharmacokinetic analysis / L.S. Greos, P. Vichyanond, D.C. Bloedow [et al.] // *Am Rev Respir Dis.* – 1991. – Vol. 144. – № 3, Pt. 1. – P. 586–592.
191. Mild hypothermia after intravenous thrombolysis in patients with acute stroke: A randomized controlled trial / K. Piironen, M. Tiainen, S. Mustanoja [et al.] // *Stroke.* – 2014. – Vol. 45. – № 2. – P. 486–491.
192. Morris, D.J. Interactions of mineralocorticoids and glucocorticoids in epithelial target tissues revisited / D.J. Morris, S.A. Latif, A.S. Brem // *Steroids.* – 2009. – Vol. 74. – № 1. – P. 1–6.

193. Murray, K. The cholinergic anti-inflammatory pathway revisited / K. Murray, C. Reardon // *Neurogastroenterol Motil.* – 2018. – Vol. 30. – № 3. – Art. 10.1111/nmo.13288.
194. Neuroautonomic activity evidences parturition as a complex and integrated neuro-immune-endocrine process / J.J. Reyes-Lagos, C.I. Ledesma-Ramírez, A.C. Pliego-Carrillo [et al.] // *Ann N Y Acad Sci.* – 2019. – Vol. 1437. – № 1. – P. 22–30.
195. Neuroendocrinology of prolonged critical illness: effects of exogenous thyrotropin-releasing hormone and its combination with growth hormone secretagogues / G. Van den Berghe, F. de Zegher, R.C. Baxter [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1998. – Vol. 83. – № 2. – P. 309–319.
196. Neurons and brain macrophages regulate connexin expression in cultured astrocytes / A. Koulakoff, W. Mème, C.F. Calvo [et al.] // *Cell Commun Adhes.* – 2003. – Vol. 10. – № 4–6. – P. 407–411.
197. Nicolaides, N.C. Novel insights into the molecular mechanisms underlying generalized glucocorticoid resistance and hypersensitivity syndromes / N.C. Nicolaides, E. Charmandari // *Hormones (Athens).* – 2017. – Vol. 16. – № 2. – P. 124–138.
198. Nistal-Nuño, B. Euthyroid sick syndrome in paediatric and adult patients requiring extracorporeal circulatory support and the role of thyroid hormone supplementation: a review / B. Nistal-Nuño // *Perfusion.* – 2021. – Vol. 36. – № 1. – P. 21–33.
199. Noncanonical Thyroid Hormone Receptor alpha Action Mediates Arterial Vasodilation / D. Geist, G.S. Hones, J. Gassen [et al.] // *Endocrinology.* – 2021. – Vol. 162. – № 7. – Art. bqab099.
200. Nuclear factor-kappaB- and glucocorticoid receptor alpha- mediated mechanisms in the regulation of systemic and pulmonary inflammation during sepsis and acute respiratory distress syndrome. Evidence for inflammation-induced target tissue resistance to glucocorticoids / G.U. Meduri, M.P. Muthiah, P. Carratu [et al.] // *Neuroimmunomodulation* – 2005. – Vol. 12. – № 6. – P. 321–338.
201. Oral thyroid hormone pretreatment in left ventricular dysfunction / M. Sirlak, L. Yazicioglu, M.B. Inan [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2004. – Vol. 26. – № 4. – P. 720–725.

202. Oxford textbook of Critical Care / A.J. Webb, M.J. Shapiro, M. Singer, P.M. Suter, eds. – 1st edition. – Oxford (UK): Oxford University Press, 1999. – 1421 p. – ISBN: 978-0192627377. – Текст: непосредственный.
203. Pantos, C. Thyroid hormone and cardiac repair/regeneration: From Prometheus myth to reality? / C. Pantos, I. Mourouzis, D.V. Cokkinos // *Can J Physiol Pharmacol.* – 2012. – Vol. 90. – № 8. – P. 977–987.
204. Paterson, D. Nitric oxide and the autonomic regulation of cardiac excitability. The G.L. Brown Prize Lecture / D. Paterson // *Exp Physiol.* – 2001. – Vol. 86. – № 1. – P. 1–12.
205. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis / B.B. Mook-Kanamori, M. Geldhoff, T. van der Poll, D. van de Beek // *Clin Microbiol Rev.* – 2011. – Vol. 24. – № 3. – P. 557–591.
206. Peeters, B. Adrenocortical stress response during the course of critical illness / B. Peeters, L. Langouche, G. Van den Berghe // *Compr Physiol.* – 2017. – Vol. 8. – № 1. – P. 283–298.
207. Plasma activity of individual coagulation factors, hemodilution and blood loss after cardiac surgery: a prospective observational study / L. Ternström, V. Radulovic, M. Karlsson [et al.] // *Thromb Res.* – 2010. – Vol. 126. – № 2. – P. e128–133.
208. Polderman, K.H. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia / K.H. Polderman // *Crit Care Med.* – 2009. – Vol. 37. – № 7 Suppl. – P. S186–202.
209. Principles of Critical Care / J. Hall, G. Schmidt, L. Wood, editors. – 3rd edition. – New York (NY): McGraw-Hill Professional, 2005. – 1808 p. – ISBN: 978-0071416405. – Текст: непосредственный.
210. Prognostic factors for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation recipients following out-of-hospital refractory cardiac arrest. A systematic review and meta-analysis / G. Debaty, V. Babaz, M. Durand [et al.] // *Resuscitation.* – 2017. – Vol. 112. – P. 1–10.
211. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome) / J.D. Hill, T.G. O'Brien, J.J. Murray [et al.] // *N Engl J Med.* – 1972. – Vol. 286. – № 12. – P. 629–634.

212. Prophylactic, endovascular-ly based, long-term normothermia in ICU patients with severe cerebrovascular disease: bicenter prospective, randomized trial / G. Broessner, R. Beer, P. Lackner [et al.] // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40. – № 12. – P. e657–665.
213. Prostaglandins as inflammatory messengers across the blood brain barrier / D. Engblom, M. Ek, S. Saha [et al.] // *J Mol Med (Berl)*. – 2002. – Vol. 80. – № 1. – P. 5–15.
214. Ranasinghe, A.M. Endocrine changes in brain death and transplantation / A.M. Ranasinghe, R.S. Bonser // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. – 2011. – Vol. 25. – № 5. – P. 799–812.
215. Real-life use of left ventricular circulatory support with Impella in cardiogenic shock after acute myocardial infarction: 12 years AMC experience / D.M. Ouweneel, J. de Brabander, M. Karami [et al.] // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. – 2019. – Vol. 8. – № 4. – P. 338–349.
216. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine / P.E. Marik, S.M. Pastores, D. Annane [et al.] // *Crit Care Med*. – 2008. – Vol. 36. – № 6. – P. 1937–1949.
217. Reduced plasma thyrotropin response to thyrotropin releasing hormone after dexamethasone administration in normal subjects / G. Faglia, C. Ferrari, P. Beck-Peccoz [et al.] // *Horm Metab Res*. – 1973. – Vol. 5. – № 4. – P. 289–292.
218. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1) / M.A. Noah, G.J. Peek, S.J. Finney [et al.] // *JAMA*. – 2011. – Vol. 306. – № 15. – P. 1659–1668.
219. Reichlin, S. Neuroendocrinology of acute immunity / S. Reichlin // *J Endocrinol Invest*. – 2004. – Vol. 27. – № 6 Suppl. – P. 48–61.
220. Relationship between blood, nasopharyngeal and urinary bladder temperature during intravascular cooling for therapeutic hypothermia after cardiac arrest / P. Knapik, W. Rychlik, D. Duda [et al.] // *Resuscitation*. – 2012. – Vol. 83. – № 2. – P. 208–212.

221. Rubartelli, A. Inside, outside, upside down: damage-associated molecular-pattern molecules (DAMPs) and redox / A. Rubartelli, M.T. Lotze // *Trends Immunol.* – 2007. – Vol. 28. – № 10. – P. 429–436.
222. Sadaka, F. Therapeutic hypothermia for the management of intracranial hypertension in severe traumatic brain injury: A systematic review / F. Sadaka, C. Veremakis // *Brain Inj.* – 2012. – Vol. 26. – № 7–8. – P. 899–908.
223. Safety profile and outcome of mild therapeutic hypothermia in patients following cardiac arrest: systematic review and meta-analysis / G. Xiao, Q. Guo, M. Shu [et al.] // *Emerg Med J.* – 2013. – Vol. 30. – № 2. – P. 91–100.
224. Sakharova, O.V. Endocrine assessment during critical illness / O.V. Sakharova, S.E. Inzucchi // *Crit Care Clin.* – 2007. – Vol. 23. – № 3. – P. 467–490.
225. Septic shock and sepsis: a comparison of total and free plasma cortisol levels / J.T. Ho, H. Al-Musalhi, M.J. Chapman [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2006. – Vol. 91. – № 1. – P. 105–114.
226. Serum 3,3,5-triiodothyronine (rT3) and 3,5,3-triiodo-thyronine/rT3 are prognostic markers in critically ill patients and are associated with postmortem tissue deiodinase activities / R.P. Peeters, P.J. Wouters, H. van Toor [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2005. – Vol. 90. – № 8. – P. 4559–4565.
227. Serum cortisol concentrations during induced hypothermia for perinatal asphyxia are associated with neurological outcome in human infants / R.T. Scaramuzzo, M. Giampietri, E. Fiorentini [et al.] // *Stress.* – 2015. – Vol. 18. – № 1. – P. 129–133.
228. Sessler, D.I. Mild perioperative hypothermia / D.I. Sessler // *N Engl J Med.* – 1997. – Vol. 336. – № 24. – P. 1730–1737.
229. Sheng, J.G. Enlarged and phagocytic, but not primed, interleukin-1 alpha-immunoreactive microglia increase with age in normal human brain / J.G. Sheng, R.E. Mrazek, W.S. Griffin // *Acta Neuropathol.* – 1998. – Vol. 95. – № 3. – P. 229–234.
230. Simultaneous changes in central and peripheral components of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in lipopolysaccharide-induced acute illness in mice / A. Boelen, J. Kwakkel, D.C. Thijssen-Timmer [et al.] // *J Endocrinol.* – 2004. – Vol. 182. – № 2. – P. 315–323.

231. Singh, N. Interference with the absorption of levothyroxine / N. Singh, J.M. Hershman // *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. – 2003. – Vol. 10. – № 5. – P. 347–352.
232. Sita, L.V. Connectivity pattern suggests that incerto-hypothalamic area belongs to the medial hypothalamic system / L.V. Sita, C.F. Elias, J.C. Bittencourt // *Neuroscience*. – 2007. – Vol. 148. – № 4. – P. 949–969.
233. Stocchetti, N. Traumatic Intracranial Hypertension / N. Stocchetti, A.I. Maas // *N Engl J Med*. – 2014. – Vol. 370. – № 22. – P. 2121–2130.
234. Subclinical hypothyroidism and cardiac function / B. Biondi, E.A. Palmieri, G. Lombardi, S. Fazio // *Thyroid*. – 2002. – Vol. 12. – № 6. – P. 505–510.
235. Suprahypophyseal hypogonadism and hypothyroidism during prolonged coma after head trauma / D. Rudman, A.S. Fleischer, M.H. Kutner, J.F. Raggio // *J Clin Endocrinol Metab*. – 1977. – Vol. 45. – № 4. – P. 747–754.
236. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 / L. Evans, A. Rhodes, W. Alhazzani [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2021. – Vol. 47. – № 11. – P. 1181–1247.
237. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 / A. Rhodes, L.E. Evans, W. Alhazzani [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2017. – Vol. 43. – № 3. – P. 304–377.
238. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 / R.P. Dellinger, M.M. Levy, J.M. Carlet [et al.] // *Crit Care Med*. – 2008. – Vol. 36. – № 1. – P. 296–327.
239. Targeted hypothermia versus targeted Normothermia after out-of-hospital cardiac arrest (TTM2): A randomized clinical trial-Rationale and design / J. Dankiewicz, T. Cronberg, G. Lilja [et al.] // *Am Heart J*. – 2019. – Vol. 217. – P. 23–31.
240. Targeted Temperature Management for 48 vs 24 Hours and Neurologic Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial / H. Kirkegaard, E. Søreide, I. de Haas [et al.] // *JAMA*. – 2017. – Vol. 318. – № 4. – P. 341–350.
241. Temperature management after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the international liaison committee on resuscitation

and the American heart association emergency cardio-vascular care committee and the council on cardiopulmonary, critical care, perioperative and resuscitation / M.W. Donnino, L.W. Andersen, K.M. Berg [et al.]; ILCOR ALS Task Force // Resuscitation. – 2016. – Vol. 98. – P. 97–104.

242. Temperature monitored on the cuff surface of an endotracheal tube reflects body temperature / M. Haugk, P. Stratil, F. Sterz [et al.] // Crit Care Med. – 2010. – Vol. 38. – № 7. – P. 1569–1573.

243. The association of body mass index with outcomes and targeted temperature management practice in cardiac arrest survivors / Y.H. Jung, B.K. Lee, D.H. Lee [et al.] // Am J Emerg Med. – 2017. – Vol. 35. – № 2. – P. 268–273.

244. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material / N.D. Ferguson, E. Fan, L. Camporota [et al.] // Intensive Care Med. – 2012. – Vol. 38. – № 10. – P. 1573–1582.

245. The Development of a Protocol for Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) at a Tertiary Hospital / A.E. Arcellana, K.W. Lim, M. Arcegono, C. Jimeno // J ASEAN Fed Endocr Soc. – 2022. – Vol. 37. – № 1. – P. 14–23.

246. The effect of hydrocortisone on the outcome of out-of-hospital cardiac arrest patients: a pilot study / M.S. Tsai, C.H. Huang, W.T. Chang [et al.] // Am J Emerg Med. – 2007. – Vol. 25. – № 3. – P. 318–325.

247. The effects of triiodothyronine augmentation on antithrombin III levels in sepsis / A.D. Chapital, S.R. Hendrick, L. Lloyd, D. Pieper // Am Surg – 2001. – Vol. 67. – № 3. – P. 253–255.

248. The Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). – URL: <http://www.elseo.org> (Дата обращения: 17.07.2024)

249. The feasibility and safety of extracorporeal carbon dioxide removal to avoid intubation in patients with COPD unresponsive to noninvasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure (ECLAIR study): multicentre case-control study / S. Braune, A. Sieweke, F. Brettner [et al.] // Intensive Care Med. – 2016. – Vol. 42. – № 9. – P. 1437–1444.

250. The human glucocorticoid receptor: Molecular basis of biologic function / N.C. Nicolaides, Z. Galata, T. Kino [et al.] / *Steroids*. – 2010. – Vol. 75. – № 1. – P. 1–12.
251. The identification of thyroid dysfunction in surgical sepsis / S.R. Todd, V. Sim, L.J. Moore [et al.] // *J Trauma Acute Care Surg*. – 2012. – Vol. 73. – № 6. – P. 1457–1460.
252. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology / J.E. Millar, J.P. Fanning, C.I. McDonald [et al.] // *Crit Care*. – 2016. – Vol. 20. – № 1. – P. 387.
253. The interaction of vasopressin and corticosteroids in septic shock: a pilot randomized controlled trial / A.C. Gordon, A.J. Mason, G.D. Perkins [et al.] // *Crit Care Med*. – 2014. – Vol. 42. – № 6. – P. 1325–1333.
254. The mechanism of action of cytokines to control the release of hypothalamic and pituitary hormones in infection / S.M. McCann, M. Kimura, S. Karanth [et al.] // *Ann N Y Acad Sci*. – 2000. – Vol. 917. – P. 4–18.
255. The pituitary-adrenal axis is activated more in non-survivors than in survivors of cardiac arrest, irrespective of therapeutic hypothermia / M.F. de Jong, A. Beishuizen, M.J. de Jong [et al.] // *Resuscitation*. – 2008. – Vol. 78. – № 3. – P. 281–288.
256. The Potential of Thyroid Hormone Therapy in Severe COVID-19: Rationale and Preliminary Evidence / I. Mourouzis, V. Apostolaki, A. Trikas [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. – 2022. – Vol. 19. – № 13. – Art. 8063.
257. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in Finnish intensive care units: the FINNRESUSCI study / J. Vaahersalo, P. Hiltunen, M. Tiainen [et al.]; FINNRESUSCI Study Group // *Intensive Care Med*. – 2013. – Vol. 39. – № 5. – P. 826–837.
258. Therapeutic hypothermia for acute brain injuries / M. Andresen, J.T. Gazmuri, A. Marín [et al.] // *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. – 2015. – Vol. 23. – P. 42.
259. Therapeutic hypothermia in experimental models of focal and global cerebral ischemia and intracerebral hemorrhage / S. Nagel, M. Papadakis, L. Hoyte, A.M. Buchan // *Expert Rev Neurother*. – 2008. – Vol. 8. – № 8. – P. 1255–1268.

260. Therapeutic temperature modulation for fever after intracerebral hemorrhage / A.S. Lord, S. Karinja, H. Lantigua [et al.] // *Neurocrit Care.* – 2014. – Vol. 21. – № 2. – P. 200–206.
261. Thyroid hormone replacement for central hypothyroidism: A randomized controlled trial comparing two doses of thyroxine (T4) with a combination of T4 and Triiodthyronine / M. Slawik, B. Klawitter, E. Meiser [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2007. – Vol. 92. – № 11. – P. 4115–4122.
262. Thyroid hormone response to moderate hypothermia in severe brain injury / W. Meissner, C. Krapp, E. Kauf [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2003. – Vol. 29. – № 1. – P. 44–48.
263. Thyroid hormone stimulates Na-K-ATPase activity and its plasma membrane insertion in rat alveolar epithelial cells / J. Lei, S. Nowbar, C.N. Mariash, D.H. Ingbar // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2003. – Vol. 285. – № 3. – P. L762–772.
264. Thyroid Hormone (Triiodothyronine) Therapy in Children After Congenital Heart Surgery: A Meta-Analysis / S. Flores, R.S. Loomba, P.A. Checchia [et al.] // *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* – 2020. – Vol. 32. – № 1. – P. 87–95.
265. Thyroid hormones as modulators of immune activities at the cellular level / P. De Vito, S. Incerpi, J.Z. Pedersen [et al.] // *Thyroid.* – 2011. – Vol. 21. – № 8. – P. 879–890.
266. Thyroid sequelae of COVID-19: a systematic review of reviews / P. Trimboli, C. Camponovo, L. Scappaticcio [et al.] // *Rev Endocr Metab Disord.* – 2021. – Vol. 22. – № 2. – P. 485–491.
267. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis / M. Centanni, L. Gargano, G. Canettieri [et al.] // *N Engl J Med.* – 2006. – Vol. 354. – № 17. – P. 1787–1795.
268. Tissue thyroid hormone levels in critical illness / R.P. Peeters, S. van der Geyten, P.J. Wouters [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2005. – Vol. 90. – № 12. – P. 6498–6507.

269. Transcriptomic Signatures in Sepsis and a Differential Response to Steroids. From the VANISH Randomized Trial / D.B. Antcliffe, K.L. Burnham, F. Al-Beidh [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2019. – Vol. 199. – № 8. – P. 980–986.
270. Triiodothyronine administration in a model of septic shock: a randomized blinded placebo-controlled trial / M.J. Maiden, M.J. Chapman, D.J. Torpy [et al.] // *Crit Care Med.* – 2016. – Vol. 44. – № 6. – P. 1153–1160.
271. Triiodothyronine Syndrome Increased the Incidence of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery / H. Lang, X. Wan, M. Ma [et al.] // *Int J Gen Med.* – 2022. – Vol. 15. – P. 867–876.
272. Unconventional Cannulation Strategy in Peripheral Extracorporeal Membrane Oxygenation to Achieve Central Perfusion and Prevent Differential Hypoxia / M.E. Antonucci, S. De Paulis, F. Bevilacqua [et al.] // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2019. – Vol. 33. – № 5. – P. 1367–1369.
273. Van den Berghe, G. Dopamine and the sick euthyroid syndrome in critical illness / G. Van den Berghe, F. de Zegher, P. Lauwers // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 1994. – Vol. 41. – № 6. – P. 731–737.
274. Van den Berghe, G. Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces / G. Van den Berghe // *Thyroid.* – 2014. – Vol. 24. – № 10. – P. 1456–1465.
275. Van den Berghe, G. Novel insights into the neuroendocrinology of critical illness / G. Van den Berge // *Eur J Endocrinol.* – 2000. – Vol. 143. – № 1. – P. 1–13.
276. Van den Berghe, G. On the Neuroendocrinopathy of Critical Illness. Perspectives for Feeding and Novel Treatments / G. Van den Berge // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2016. – Vol. 194. – № 11. – P. 1337–1348.
277. Vanhorebeek, I. Endocrine aspects of acute and prolonged critical illness / I. Vanhorebeek, L. Langouche, G. Van den Berghe // *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* – 2006. – Vol. 2. – № 1. – P. 20–31.
278. Vasopressin, steroids, and epinephrine and neurologically favorable survival after in-hospital cardiac arrest / S.D. Mentzelopoulos, S. Malachias, C. Chamos [et al.] // *JAMA.* – 2013. – Vol. 310. – № 3. – P. 270–279.

279. Vella, A. Adrenal hemorrhage: a 25-year experience at the Mayo Clinic / A. Vella, T.B. Nippoldt, J.C. Morris 3rd // Mayo Clin Proc. – 2001. – Vol. 76. – № 2. – P. 161–168.
280. Vinagre, A.L. Levothyroxine absorption and difficult management of hypothyroid patients in the intensive care unit: two case reports and a literature review / A.L. Vinagre, M.V. Souza // Rev Bras Ter Intensiva. – 2011. – Vol. 23. – № 2. – P. 242–248.
281. Weaning from veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: how I do it / L.M. Broman, M.V. Malfertheiner, A. Montisci, F. Pappalardo // J Thorac Dis. – 2018. – Vol. 10. – Suppl. 5. – P. S692–S697.
282. Williams Textbook of Endocrinology / P. Reed Larsen, H.M. Kronenberg, S. Melmed [et al.]. – 10th edition. – Saunders, 2002. – 1820 p. – ISBN: 978-0721691848. – Текст: непосредственный.
283. Yamada, M. The cholinergic anti-inflammatory pathway: an innovative treatment strategy for respiratory diseases and their comorbidities / M. Yamada, M. Ichinose // Curr Opin Pharmacol. – 2018. – Vol. 40. – P. 18-25.
284. Ziegler, M.G. Catecholamine and thyroid hormones in traumatic injury / M.G. Ziegler, E.C. Morrissey, L.F. Marshall // Crit Care Med. – 1990. – Vol. 18. – № 3. – P. 253–258.
285. Zindel, J. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in immunity and sterile inflammation / J. Zindel, P. Kubers // Annu Rev Pathol. – 2020. – Vol. 15. – P. 493–518.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1 – Сравнение групп I-1 и I-2 по лабораторным данным в исследовательской точке 1 (день инициации ЭКМО), исследовательской точке 2 (третьи сутки (С3) ЭКМО), исследовательской точке 3 (последние сутки проведения ЭКМО)

Показатели	Группа I-1 (НД+), n=29	Группа I-2 (НД-), n=18	p
<i>Исследовательская точка 1, день инициации ЭКМО</i>			
АРСНЕ, Ме (Q1–Q3)	23 (19–26,5)	22 (18–24,2)	0,64
Натрий, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	143 (135–151)	146 (140–147)	0,709
Калий, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	3,5 (3,1–4,3)	3,5 (3,1–3,9)	0,72
Хлор, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	109 (102,5–114)	110 (108,5–115,2)	0,23
АЛТ, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	59 (34,5–102)	68 (47,7–81,5)	0,73
АСТ, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	56 (44–73)	48,5 (42–60,5)	0,32
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Ме (Q1–Q3)	168 (111–229)	200 (108–236)	0,52
Гликемии, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	10,3 (7,2–12,1)	12,1 (6,5–14,3)	0,06
<i>Исследовательская точка 2, третьи сутки (С3) ЭКМО</i>			
SOFA, Ме (Q1–Q3)	12 (9–14)	7 (6–11)	0,04
Натрий, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	143 (135–151)	146 (140–147)	0,709
Калий, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	3,5 (3,1–4,3)	3,5 (3,1–3,9)	0,72
Хлор, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	109 (102,5–114)	110 (108,5–115,2)	0,23
АЛТ, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	59 (34,5–102)	68 (47,7–81,5)	0,73
АСТ, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	56 (44–73)	48,5 (42–60,5)	0,32
Гликемия, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	9,7 (6,8–12,9)	12,1 (8,7–13,4)	0,09
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Ме (Q1–Q3)	168 (111–229)	200 (108–236)	0,52
<i>Исследовательская точка 3, последние сутки проведения ЭКМО</i>			
SOFA, Ме (Q1–Q3)	11 (7–12,5)	10 (6–13,2)	0,63
Натрий, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	144 (138–154)	145 (141–151)	0,5
Калий, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	3,8 (3,5–5)	3,85 (3,6–4,4)	0,35
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1–Q3)	0,32 (0,1–1,05)	0,15 (0,11–0,19)	0,42
Креатинин, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	96 (70–179)	113 (90,7–237)	0,19
АЛТ, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	67 (36–83)	29 (23–79)	0,14
АСТ, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	43 (39–101)	38 (22–83)	0,1
С-реактивный белок, мг/л, Ме (Q1–Q3)	111 (55–242)	150 (72–188)	0,95
Гликемия, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	9,1 (7,8–13,6)	7,9 (5,9–10,3)	0,07
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Ме (Q1–Q3)	13,9 (10–19)	10 (9,1–15,7)	0,16
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Ме (Q1–Q3)	103 (55–176)	130 (65–180)	0,12

Таблица А.2 – Сравнение подгруппы I-1a и группы I-2 по лабораторным данным в исследовательской точке 1 (день инициация ЭКМО), исследовательской точке 2 (третьи сутки (С3) ЭКМО), исследовательской точке 3 (последние сутки проведения ЭКМО)

Параметры	Подгруппа I-1a (НД+, ГипоNa +), n=11	Группа I-2 (НД-), n=18	P
<i>Исследовательская точка 1, день инициации ЭКМО</i>			
АСТ, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	69 (55–89)	48,5 (42–60,5)	0,072
Калий, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	3,5 (3,2–4,5)	3,5 (3,1–3,9)	0,59
Гликемия, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	10,5 (7,9–13,9)	12,6 (11,4–14,9)	0,05
<i>Исследовательская точка 2, третьи сутки (С3) ЭКМО</i>			
SOFA, Ме (Q1–Q3)	12,5 (10,5–15)	9 (8–11)	0,09
Креатинин, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	103 (96–214)	115 (79,5–355)	0,96
Общий билирубин, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	43,9 (29–105)	19,5 (5–41)	0,2
С-реактивный белок, мг/л, Ме (Q1–Q3)	87 (57,7–167)	113 (57–174,5)	0,7
Гликемия, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	7,8 (5,9–8,4)	12 (8,7–15,3)	0,06
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Ме (Q1–Q3)	100 (45–192)	160 (94–189)	0,09
Натрий, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	148 (142–148)	145 (141–151)	0,85
Калий, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	3,9 (3,4–4,6)	3,85 (3,6–4,4)	0,73
Хлор, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	108 (104–111)	115 (107–118,7)	0,13
<i>Исследовательская точка 3, последние сутки проведения ЭКМО</i>			
Креатинин, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	99 (93–245)	113 (90,7–237)	0,7
Гликемия, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	8,0 (7,7–9,0)	7 (5,9–8,3)	0,7
С-реактивный белок, мг/л, Ме (Q1–Q3)	87 (57,7–167)	150 (72–188)	0,98
Калий, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	4,3 (3,4–6)	3,85 (3,6–4,4)	0,45
Натрий, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	145 (139–146)	143 (141–150)	0,7

Таблица А.3 – Сравнение подгруппы I-1б и группы I-2 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	Подгруппа I-1б (НД+, ГипоNa -, n=18)	Группа I-2 (НД-), n=18	Р
<i>Исследовательская точка 1, день инициации ЭКМО</i>			
Креатинин, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	110 (75–161)	86 (72–100)	0,161
АСТ, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	48,5 (42–60,5)	48,5 (42–60,5)	0,9
Гликемия, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	11 (9,1–16,3)	12,6 (11,4–14,9)	0,2
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Ме (Q1–Q3)	183 (119–215)	200 (108–236)	0,84
Натрий, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	147 (142,7–154)	146 (140–147)	0,081
Калий, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	3,6 (2,9–4,1)	3,5 (3,1–3,9)	0,87
Хлор, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	110 (108–115)	110 (108,5–115,2)	1
<i>Исследовательская точка 2, третьи сутки (С3) ЭКМО</i>			
Креатинин, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	72 (57–131)	115 (79,5–355)	0,09
Общий билирубин, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	17,5 (10,4–21,7)	19,5 (5–41)	0,95
АЛТ, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	31(13–184)	41 (10–139)	0,9
АСТ, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	35 (23–123)	33 (20–117)	0,8
С-реактивный белок, мг/л, Ме (Q1–Q3)	130 (63,7–268)	113 (57–174,5)	0,3
Гликемия, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	9,6 (8,2–16,6)	12 (8,7–15,3)	0,3
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Ме (Q1–Q3)	10 (10–13)	11 (9,8–17)	0,09
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Ме (Q1–Q3)	170 (100–201)	160 (94–189)	0,1
Натрий, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	145 (142–154)	145 (141–151)	0,76
Калий, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	4 (3,1–4,4)	3,85 (3,6–4,4)	0,9
Хлор, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	116 (114–118)	115 (107–118,7)	0,54
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1–Q3)	0,04 (0,03–0,1)	0,09 (0,03–0,19)	0,518
<i>Исследовательская точка 3, последние сутки проведения ЭКМО</i>			
SOFA, Ме (Q1–Q3)	9 (8–11)	10 (6–13,2)	0,27
АЛТ, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	35 (21–49)	29 (23–79)	0,09
АСТ, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	40 (32–69)	38 (22–83)	0,1
С-реактивный белок, мг/л, Ме (Q1–Q3)	113 (54–246)	150 (72–188)	0,94
Гликемия, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	9,1 (6,8–14,1)	7 (5,9–8,3)	0,08
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Ме (Q1–Q3)	9,8 (8–17)	10 (9,1–15,7)	0,5
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Ме (Q1–Q3)	121 (50–221)	130 (65–180)	0,1
Натрий, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	143 (138,7–154)	145 (141–151)	0,32
Калий, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	3,6 (3,5–4)	3,85 (3,6–4,4)	0,43
Хлор, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	107 (102,7–110)	115 (107,2–118,7)	0,07
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1–Q3)	0,2 (0,05–0,6)	0,15 (0,11–0,19)	0,98

Таблица А.4 – Сравнение подгрупп I-1а и I-1б по лабораторным данным в исследовательской точке 1 (день инициация ЭКМО), исследовательской точке 2 (третьи сутки (С3) ЭКМО), исследовательской точке 3 (последние сутки проведения ЭКМО)

Параметры	Подгруппа I-1а (НД+, ГипоNa +), n=11	Группа I-1б (НД+, ГипоNa -), n=18	P
<i>Исследовательская точка 1, день инициации ЭКМО</i>			
С-реактивный белок, мг/л, Me (Q1–Q3)	130 (54–234)	105 (79,5–204)	0,61
Гликемия, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	10,5 (7,9–13,9)	11 (9,1–16,3)	0,2
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	20 (9,4–23)	12 (11–15,2)	0,09
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	110 (50–234)	183 (119–215)	0,134
Калий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	3,5 (3,2–4,5)	3,6 (2,9–4,1)	0,8
Норадреналин, мкг/кг/мин, Me (Q1–Q3)	0,55 (0,35–0,9)	0,25 (1,25–0,7)	0,102
<i>Исследовательская точка 2, третьи сутки (С3) ЭКМО</i>			
SOFA, Me (Q1–Q3)	12,5 (10,5–15)	9 (8–11)	0,09
С-реактивный белок, мг/л, Me (Q1–Q3)	87 (57,7–167)	130 (63,7–268)	0,41
Гликемия, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	7,8 (5,9–8,4)	9,6 (8,2–16,6)	0,05
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	17 (9,1–22)	10 (10–13)	0,06
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	100 (45–192)	170 (100–201)	0,134
Натрий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	148 (142–148)	145 (142–154)	0,45
Калий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	3,9 (3,4–4,6)	4 (3,1–4,4)	0,9
<i>Исследовательская точка 3, последние сутки проведения ЭКМО</i>			
АСТ, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	70 (50–93)	40 (32–69)	0,09
С-реактивный белок, мг/л, Me (Q1–Q3)	87 (57,7–167)	130 (63,7–268)	0,41
Гликемия, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	8 (7,7–9)	9,1 (6,8–14,1)	0,06
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	14 (11–24)	9 (8–17)	0,9
Натрий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	148 (138–154)	143 (138,7–154)	0,34
Калий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	4,3 (3,4–6)	3,6 (3,5–4)	0,189
Хлор, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	108 (97–110)	107 (102,7–110)	0,122

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Таблица Б.1 – Сравнение групп II-1 и II-2 по лабораторным данным в исследовательской точке 1 (день инициация ЭКМО), исследовательской точке 2 (третьи сутки (С3) ЭКМО), исследовательской точке 3 (последние сутки проведения ЭКМО)

Параметры	Группа II-1 (ТД+), n=20	Группа II-2 (ТД-), n=27	p
<i>Исследовательская точка 1, день инициации ЭКМО</i>			
Натрий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	142(133–153)	143 (137–146)	0,8
Калий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	3,2 (3,1–4,5)	3,4 (3,2–4)	0,6
Хлор, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	110 (103–114)	110 (108–115)	0,3
АЛТ, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	53 (34,5–102)	64 (49–81)	0,73
АСТ, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	52 (44–73)	41 (39–60)	0,32
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	154 (109–212)	189 (102–223)	0,52
<i>Исследовательская точка 2, третьи сутки (С3) ЭКМО</i>			
SOFA, Me (Q1–Q3)	11 (9–12)	12 (8–13)	0,8
Натрий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	143 (140–151)	142 (139–153)	0,3
Калий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	3,8 (3,3–4,6)	3,4 (3,2–4,8)	0,7
Хлор, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	113 (106–114)	112 (109–118)	0,2
Норадреналин, мкг/кг/мин, Me (Q1–Q3)	0,14 (0,03–0,36)	0,07 (0,03–0,32)	0,1
Креатинин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	91 (64–150)	110 (73,5–239)	0,21
Общий билирубин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	19 (11–34)	17 (8–44)	0,4
АЛТ, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	49 (32–110)	48 (14–149)	0,4
АСТ, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	43 (38–93)	39 (21–112)	0,1
С-реактивный белок, мг/л, Me (Q1–Q3)	98 (60–268)	152 (104–249)	0,3
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	13,7 (11,1–18)	11,5 (10–18,9)	0,1
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	154 (83–199)	162 (97–197)	0,2
<i>Исследовательская точка 3, последние сутки проведения ЭКМО</i>			
SOFA, Me (Q1–Q3)	12 (7–12,7)	11(8–14)	0,8
Натрий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	140 (138–152)	141 (139–154)	0,3
Калий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	3,9 (3,5–5)	4 (3,8–4,4)	0,35
Хлор, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	110 (102–114)	112 (103–115)	0,08
Норадреналин, мкг/кг/мин, Me (Q1–Q3)	0,25 (0,06–0,9)	0,3 (0,1–1,05)	0,5
Креатинин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	99 (76–184)	110 (95–230)	0,3
АЛТ, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	49 (36–83)	41 (29–83)	0,14
АСТ, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	41 (34–110)	43 (22–89)	0,3
С-реактивный белок, мг/л, Me (Q1–Q3)	100 (41,5–237)	156 (72–227)	0,3
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	13 (11–17,5)	11 (9,4–15,9)	0,1
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	111 (67–172)	125 (65–145)	0,3

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Таблица В.1 – 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>			
Натрий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	141(131–149)	145 (138–147)	0,2
Калий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	3,6 (3,2–4,1)	3,3 (3,1–4,1)	0,5
Хлор, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	111 (102–115)	108 (107–119)	0,4
АЛТ, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	59 (35–99)	61 (50–79)	0,5
АСТ, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	58 (41–89)	50 (33–59)	0,3
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	158 (110–209)	169 (106–204)	0,5
<i>Исследовательская точка 2, третьи сутки (С3) ЭКМО</i>			
SOFA, Me (Q1–Q3)	11 (9–12)	12 (8–13)	0,6
Натрий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	141 (141–151)	142 (138–150)	0,5
Калий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	3,7 (3,1–4,2)	3,8 (3–4,1)	0,4
Хлор, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	111 (105–116)	113 (111–117)	0,2
Общий билирубин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	20 (17–35)	16 (10–44)	0,7
АЛТ, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	51 (32–104)	57 (23–131)	0,3
АСТ, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	43 (39–91)	45 (19–111)	0,2
С-реактивный белок, мг/л, Me (Q1–Q3)	101 (60–251)	134 (103–238)	0,3
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	13,1 (12,1–19)	13,5 (11–18,1)	0,3
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	161 (81–178)	169 (98–187)	0,1
<i>Исследовательская точка 3, последние сутки проведения ЭКМО</i>			
SOFA, Me (Q1–Q3)	12 (9–12)	11,5 (9–13)	0,6
Натрий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	141 (133–150)	140 (130–151)	0,2
Калий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	3,5 (3,2–5)	4,5 (3,4–4,1)	0,3
Хлор, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	111 (105–117)	110 (100–115)	0,09
Норадреналин, мкг/кг/мин, Me (Q1–Q3)	0,26 (0,03–0,86)	0,1 (0,01–0,2)	0,2
АЛТ, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	51(39–80)	47 (32–83)	0,1
АСТ, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	38 (34–111)	41 (21–90)	0,2
С-реактивный белок, мг/л, Me (Q1–Q3)	101 (41,2–222)	113 (72–198)	0,4
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	12,5 (11,5–17)	13 (9–15,9)	0,3
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	110 (65–170)	121 (61–140)	0,2

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Таблица Г.1 – Сравнение групп IV-1 (НД+) и IV-2 (НД-) по лабораторным данным в исследовательской точке 1 (непосредственно перед началом УТТ (C0)); исследовательской точке 2 (первые сутки (C1) УТТ); исследовательской точке 3 (C2 УТТ); исследовательской точке 4 (C3 УТТ); исследовательской точке 5 (C5 УТТ); исследовательской точке 6 (последние сутки проведения УТТ)

Параметры	Группа IV-1 (НД+), n=45	Группа IV-2 (НД-), n=14	P
<i>Исследовательская точка 1, непосредственно перед началом УТТ (C0)</i>			
APACHE, Me (Q1–Q3)	23 (18–26)	23 (7–36)	0,29
Калий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	3,7 (3,3–4)	3,5 (3,1–4,2)	0,3
Креатинин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	92 (84–108)	114 (107–116)	0,5
Общий билирубин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	18,9 (8,9–20,1)	11 (7,2–23,7)	0,3
АСТ, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	30,5 (24,8–89,9)	47,5 (15–58,9)	0,5
С-реактивный белок, мг/л, Me (Q1–Q3)	74 (31,7–115)	47,5 (30,7–77,7)	0,27
Гликемия, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	6,7 (5,4–9,5)	7,3 (6,3–10,1)	0,3
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	13,1 (11,8–17,1)	13,3 (11,8–105,6)	0,5
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	235 (172,2–274)	214 (157–258)	0,5
<i>Исследовательская точка 2, первые сутки (C1) УТТ</i>			
SOFA, Me (Q1–Q3)	8 (5–10)	8 (9)	0,6
Калий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	3,6 (3,3–4)	3,8 (3,3–4)	0,5
Креатинин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	91 (77,7–112)	79,5 (74–138,2)	0,4
Общий билирубин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	17 (13,4–19)	12,5 (6,7–16)	0,3
АСТ, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	44 (19,8–75)	42 (17–54,3)	0,09
С-реактивный белок, мг/л, Me (Q1–Q3)	82 (36–156)	47 (31–61)	0,3
Гликемия, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	7,7 (7,4–11,1)	8,1 (6,4–10,9)	0,5
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	16,6 (13,4–18)	11 (8,9–23)	0,1
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	213 (108,4–299,7)	161 (138–230)	0,4
<i>Исследовательская точка 3, C2 УТТ</i>			
SOFA, Me (Q1–Q3)	8 (6–10)	8 (6–9)	0,2
Натрий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	155 (148–165)	154 (147–154)	0,1
Калий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	3,4 (3,2–3,9)	3,7 (3,2–4,1)	0,5
Хлор, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	114 (108–117)	112 (106–119)	0,09
Креатинин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	105 (71–108)	106 (105–149)	0,2
Общий билирубин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	21 (18,3–24,7)	11 (8,5–19,5)	0,3
АСТ, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	38,5 (24,3–89,7)	29 (23–65)	0,4
С-реактивный белок, мг/л, Me (Q1–Q3)	105 (35–156)	65,5 (21,7–110,7)	0,1
Гликемия, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	9,8 (8,7–11,4)	9,1 (7,9–12,1)	0,1
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	13 (10,4–18)	12 (8,5–15,5)	0,5
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	162 (99–203)	159 (146–172)	0,5

Продолжение Таблицы Г.1

Параметры	Группа IV-1 (НД+), n=45	Группа IV-2 (НД-), n=14	P
<i>Исследовательская точка 4, С3 УТТ</i>			
SOFA, Me (Q1–Q3)	9 (8–11)	7,5 (3,7–9)	0,4
Натрий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	150 (146–160)	147,5 (145–147)	0,4
Калий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	3,7 (3,3–4)	3,5 (3,1–4,2)	0,3
Хлор, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	112 (106–117)	111 (107–114)	0,2
Норадреналин, мкг/кг/мин, Me (Q1–Q3)	0,2 (0,11–0,55)	0,16 (0,1–0,17)	0,3
Креатинин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	79 (68–113)	72,5 (67–79,5)	0,2
Общий билирубин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	16 (14,3–22,7)	14 (10,1–19,5)	0,3
С-реактивный белок, мг/л, Me (Q1–Q3)	110 (75,5–173)	88,2 (18,5–158)	0,2
Гликемия, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	8,9 (7,3–13,2)	9,2 (8,3–14,2)	0,4
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	12,9 (12,3–13,3)	13 (10–16,1)	0,8
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	146 (99–163)	166 (165–167)	0,08
<i>Исследовательская точка 5, С5 УТТ</i>			
SOFA, Me (Q1–Q3)	9 (6–9)	9 (6–9,7)	0,5
Натрий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	153 (147–157,2)	151 (144–153)	0,15
Калий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	3,7 (3,3–4)	3,5 (3,1–4,2)	0,3
Хлор, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	118 (109–122)	106 (103–112)	0,3
Креатинин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	96,0 (73–107)	127 (77–151)	0,07
Общий билирубин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	24 (21–32)	15 (11–18)	0,1
АЛТ, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	39 (19–72)	27,8 (14–47)	0,08
АСТ, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	51,8 (36,7–205)	25,5 (17,2–72)	0,2
С-реактивный белок, мг/л, Me (Q1–Q3)	97 (72–201)	164 (35,7–407)	0,6
Гликемия, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	10,1 (8,9–13,9)	9,5 (8,1–12,5)	0,8
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	12,9 (12,3–13,7)	10,1 (7,2–13)	0,5
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	142 (92–158)	165 (103–175)	0,08
<i>Исследовательская точка 6, последние сутки проведения УТТ</i>			
SOFA, Me (Q1–Q3)	11 (8–12)	8 (7–9)	0,5
Натрий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	150 (142–157)	150 (143–147)	0,17
Калий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	3,23 (3,1–4,1)	3,6 (3,3–4,1)	0,4
Хлор, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	104 (102–107)	109 (104–112)	0,09
Креатинин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	106 (73–133)	118 (73,5–147)	0,1
Общий билирубин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	21 (11,1–19)	14,9 (8,9–17)	0,3
Гликемия, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	9,2 (7,6–12,9)	7,5 (6,9–11,2)	0,2
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	12,1 (1,4–14)	13 (10,3–24)	0,6
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	178 (114–219)	161 (115–204)	0,5

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Таблица Д.1 – Сравнение групп V-1 (ТД+) и V-2 (ТД-) по лабораторным данным в исследовательской точке 1 (непосредственно перед началом УТТ (C0); исследовательской точке 2 (первые сутки (C1 УТТ); исследовательской точке 3 (C2 УТТ); исследовательской точке 4 (C3 УТТ); исследовательской точке 5 (C5 УТТ); исследовательской точке 6 (последние сутки проведения УТТ)

Параметры	Группа V-1 (ТД+), n=41	Группа V-2 (ТД-), n=18	P
<i>Исследовательская точка 1, непосредственно перед началом УТТ (C0)</i>			
Калий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	3,9 (3,2–4,1)	3,7 (3–4,9)	0,3
Креатинин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	99 (82–103)	110 (105–114)	0,3
Общий билирубин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	16(8,0–18,5)	14 (8,3–21,6)	0,5
АСТ, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	32,4 (24–84)	44(13–57)	0,7
С-реактивный белок, мг/л, Me (Q1–Q3)	71 (30,6–101)	58 (30,1–89)	0,7
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	13,9 (10,6–17,7)	14,8 (10,9–15,9)	0,3
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	212 (170–201)	203 (165–258)	0,8
<i>Исследовательская точка 2, первые сутки (C1) УТТ</i>			
SOFA, Me (Q1–Q3)	8 (5,7–11)	9 (6–9,6)	0,6
Калий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	3,7 (3,2–4,1)	3,7(3,4–4,3)	0,5
Креатинин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	91 (77–110)	79 (71–101)	0,9
Общий билирубин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	18 (11–21)	12(6–19)	0,8
АСТ, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	40 (19–70)	38 (19–54)	0,1
С-реактивный белок, мг/л, Me (Q1–Q3)	80 (46–125)	67 (39–87)	0,6
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	16 (12–19,1)	15 (8–21)	0,1
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	198 (108–283)	179 (138–221)	0,6
<i>Исследовательская точка 3, C2 УТТ</i>			
SOFA, Me (Q1–Q3)	8 (7,5–9)	9 (6–11)	0,2
Натрий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	147 (14–157)	148 (146–153)	0,2
Калий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	3,7 (3,3–4)	3,8 (3,8–4,6)	0,8
Хлор, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	113 (104–118)	110 (104–117)	0,09
Креатинин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	103 (85–107)	105 (96–141)	0,5
Общий билирубин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	21 (18–25)	12 (9–19)	0,3
АСТ, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	38 (24–89)	31 (21–62)	0,5
С-реактивный белок, мг/л, Me (Q1–Q3)	103 (39–147)	69 (21–110)	0,4
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	13 (10–16)	12,9 (8–15,5)	0,7
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	169 (106–211)	150 (144–170)	0,5
<i>Исследовательская точка 4, C3 УТТ</i>			
SOFA, Me (Q1–Q3)	9 (6–11)	9 (6)	0,4
Натрий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	149 (144–157)	145 (142–147)	0,4
Калий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	3,9 (3,4–4,1)	3,7 (3,1–4)	0,3
Хлор, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	110 (105–118)	109 (105–119)	0,2
Норадреналин, мкг/кг/мин, Me (Q1–Q3)	0,16 (0,1–0,5)	0,13 (0,11–0,2)	0,3
Креатинин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	79 (65–110)	72 (67–79)	0,2

Продолжение Таблицы Д.1

Параметры	Группа V-1 (ТД+), n=41	Группа V-2 (ТД-), n=18	p
<i>Исследовательская точка 4, С3 УТТ</i>			
Общий билирубин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	19 (14–22)	15 (10–19)	0,3
С-реактивный белок, мг/л, Me (Q1–Q3)	119 (75–170)	88 (18–165)	0,2
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	12,1 (11–13,9)	13 (9–16,1)	0,8
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	159 (109–167)	160 (148–187)	0,3
<i>Исследовательская точка 5, С5 УТТ</i>			
SOFA, Me (Q1–Q3)	9 (6–9)	9 (6–11)	0,7
Натрий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	152 (149–157)	150 (148–158)	0,3
Калий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	3,8 (3,3–4,1)	3,9 (3,6–4,3)	0,3
Хлор, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	116 (110–124)	112 (109–112)	0,3
Креатинин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	101,0 (72–109)	111 (83–153)	0,09
Общий билирубин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	22 (20–29)	16 (12–19)	0,1
АЛТ, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	27 (19–68)	25,9 (14–44)	0,08
АСТ, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	51 (36–159)	25 (17–75)	0,4
С-реактивный белок, мг/л, Me (Q1–Q3)	96 (83–201)	144 (35–198)	0,9
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	12 (11–13)	10 (7–14)	0,6
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	173 (103–159)	159 (109–171)	0,9
<i>Исследовательская точка 6, последние сутки проведения УТТ</i>			
SOFA, Me (Q1–Q3)	8 (7–9,8)	10,6 (6,7–12)	0,3
Натрий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	148 (143–155)	147 (142–149)	0,2
Калий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	3,7 (3,1–4,7)	3,9 (3,8–4,9)	0,3
Хлор, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	103 (100–108)	107 (103–118)	0,09
Креатинин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	104 (75–132)	110 (73,5–148)	0,1
Общий билирубин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	19 (11–19)	14 (8,9–17,5)	0,3
АСТ, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	43 (21,2–168)	21 (12–59)	0,05
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	12,1 (11,4–13)	13 (10–24,3)	0,6
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	184 (118–213)	189 (116–201)	0,6

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Таблица Е.1 – Сравнение групп VI-1 (НД+, ТД+) и VI-2 (НД-, ТД-) по лабораторным данным в исследовательской точке 1 (непосредственно перед началом УТТ (С0); исследовательской точке 2 (первые сутки (С1 УТТ); исследовательской точке 3 (С2 УТТ); исследовательской точке 4 (С3 УТТ); исследовательской точке 5 (С5 УТТ); исследовательской точке 6 (последние сутки проведения УТТ)

Параметры	Группа VI-1 (НД+, ТД+), n=39	Группа VI-2 (НД-, ТД-), n=12	P
<i>Исследовательская точка 1, непосредственно перед началом УТТ (С0)</i>			
Калий, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	3,9 (3,2–4,1)	3,7 (3–4,9)	0,3
Креатинин, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	99 (82–103)	110 (105–114)	0,3
Общий билирубин, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	16 (8,0–18,5)	14 (8,3–21,6)	0,5
АСТ, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	32,4 (24–84)	44 (13–57)	0,7
С-реактивный белок, мг/л, Ме (Q1–Q3)	71 (30,6–101)	58 (30,1–89)	0,7
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Ме (Q1–Q3)	13,9 (10,6–17,7)	14,8 (10,9–15,9)	0,3
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Ме (Q1–Q3)	212 (170–201)	203 (165–258)	0,8
<i>Исследовательская точка 2, первые сутки (С1) УТТ</i>			
SOFA, Ме (Q1–Q3)	8 (5,7–11)	9 (6–9,6)	0,6
Калий, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	3,6 (3,2–4,1)	3,4 (3,2–4,9)	0,5
Креатинин, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	99 (73–111)	73 (69–117)	0,7
Общий билирубин, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	19 (12–21)	11 (8–24)	0,9
АСТ, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	36 (21–70)	28 (24–53)	0,1
С-реактивный белок, мг/л, Ме (Q1–Q3)	79 (41–123)	61 (45–94)	0,5
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Ме (Q1–Q3)	16 (12–19,1)	15 (11–26)	0,4
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Ме (Q1–Q3)	211 (104–280)	170 (131–198)	0,5
<i>Исследовательская точка 3, С2 УТТ</i>			
SOFA, Ме (Q1–Q3)	8 (7,5–9)	8,7 (6–10)	0,2
Калий, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	3,7 (3,3–4)	4 (3,8–4,4)	0,8
Хлор, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	114 (104–118)	109 (108–119)	0,09
Креатинин, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	104 (85–107)	109 (94–139)	0,7
Общий билирубин, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	23 (18–25)	14 (10–22)	0,6
АСТ, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	34 (24–89)	29 (23–67)	0,4
С-реактивный белок, мг/л, Ме (Q1–Q3)	101 (39–147)	68 (45–123)	0,7
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Ме (Q1–Q3)	13 (10–16)	13 (9–16)	0,5
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Ме (Q1–Q3)	169 (106–211)	149 (143–168)	0,7
<i>Исследовательская точка 4, С3 УТТ</i>			
SOFA, Ме (Q1–Q3)	9 (6–11)	9,6 (7)	0,7
Натрий, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	149 (144–157)	147 (143–149)	0,6
Калий, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	4 (3,6–4,1)	3,9 (3,2–4,1)	0,5
Хлор, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	110 (105–118)	107 (103–121)	0,7
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1–Q3)	0,16 (0,1–0,5)	0,12 (0,1–0,12)	0,36
Креатинин, ммоль/л, Ме (Q1–Q3)	79 (65–110)	71 (64–84)	0,5

Продолжение Таблицы Е.1

Параметры	Группа VI-1 (НД+, ТД+), n=39	Группа VI-2 (НД-, ТД-), n=12	P
<i>Исследовательская точка 4, С3 УТТ</i>			
Общий билирубин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	19 (14–22)	14 (11–23)	0,7
С-реактивный белок, мг/л, Me (Q1–Q3)	120 (75–170)	83 (19–162)	0,2
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	12,5 (10–13,9)	15 (11–16)	0,6
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	154 (111–167)	156 (141–167)	0,34
<i>Исследовательская точка 5, С5 УТТ</i>			
SOFA, Me (Q1–Q3)	9 (6–9)	9 (5–10)	0,7
Натрий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	153 (149–157)	149 (147–158)	0,09
Калий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	4 (3,8–4,6)	3,7 (3,1–4,2)	0,5
Хлор, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	119 (109–127)	116 (111–119)	0,7
Креатинин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	101,0 (74–109)	109 (75–150)	0,09
Общий билирубин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	20 (19–34)	17 (14–23)	0,15
АЛТ, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	25 (19–68)	24 (16–49)	0,1
АСТ, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	46 (56–151)	27 (17–89)	0,45
С-реактивный белок, мг/л, Me (Q1–Q3)	93 (83–201)	137 (76–201)	0,7
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	12 (11–14)	11 (9–18)	0,8
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	177 (103–159)	165 (111–185)	0,6
<i>Исследовательская точка 6, последние сутки проведения УТТ</i>			
SOFA, Me (Q1–Q3)	8 (7–9,8)	10 (7–12)	0,3
Натрий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	148 (143–155)	145 (140–146)	0,2
Калий, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	3,7 (3–4,7)	3,5 (3,6–5,1)	0,31
Хлор, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	103 (100–108)	110 (108–121)	0,1
Креатинин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	104 (75–132)	108 (77–149)	0,5
Общий билирубин, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	19 (11–19)	15 (9–19)	0,4
АЛТ, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	59 (29–275)	43 (19–36,5)	0,08
АСТ, ммоль/л, Me (Q1–Q3)	43 (21,2–168)	20 (14–43)	0,09
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	12,1 (11,4–13)	12,6 (11–24)	0,4
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q1–Q3)	182 (116–213)	176 (110–211)	0,6