

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

doi : 10.52485/19986173_2023_2_1

УДК 616.433, 616.45, 616-06

¹Альтшулер Н.Э., ²Куцый М.Б., ¹Кругляков Н.М.; ²Аникьева Е.А.; ³Попугаев К.А.**НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ
ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ МЕМБРАННОЙ ОКСИГЕНАЦИИ:
ПРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

- ¹ *Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, 23098, Москва, ул. Маршала Новикова, д.23;*
- ² *Акционерное общество «Европейский медицинский центр», 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 35;*
- ³ *Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 129090, Москва, Россия, Б. Сухаревская пл., д. 3, стр. 21*

Цель исследования. Оценка влияния гидрокортизона на потребность вазопрессоров в динамике и на выживаемость пациентов при проведении ЭКМО.

Материалы и методы. Проспективное когортное исследование было выполнено в отделении реанимации (47 пациентов на ЭКМО). Пациенты были распределены на: Ia (с сосудистой недостаточностью и гипонатриемией и Ib (с изолированной сосудистой недостаточностью без гипонатриемии); группа II (n18) – пациенты без сосудистой недостаточности. Назначение внутривенной терапии гидрокортизоном осуществлялось пациентам с потребностью в норадреналине 0,25 мкг/кг/мин и выше.

Результаты. В группе Ia высокая смертность пациентов из-за развернутой клинической картины надпочечниковой дисфункции на фоне низкого уровня кортизола, длительности основного заболевания, перевода пациентов из клиники первичной госпитализации. Пациенты подгруппы Ib показали положительную динамику в разрешении органной дисфункции. Лучшая выживаемость в Ib связана с развитием ранней стадии надпочечниковой дисфункции, когда истощение мозгового слоя надпочечников уже имеет клиническое значение, но компенсаторные способности коркового слоя еще не исчерпали себя, что проявилось в отсутствии гипонатриемии. При этом назначение в этой ситуации гидрокортизона позволяло компенсировать прогрессирующую надпочечниковую дисфункцию. Главным эффектом проводимой гормональной терапии стало именно отсутствие различий в летальности между пациентами группы II и подгруппы Ib, хотя тяжесть состояния пациентов подгруппы Ib была достоверно выше. Также следует учитывать, что ЭКМО – агрессивный метод лечения, несущий в себе независимые риски развития осложнений, повышающих летальность в исследуемых группах. Таким образом, пациенты, исходно имевшие клинические и лабораторные признаки надпочечниковой дисфункции (Ia), несмотря на проводимую терапию гидрокортизоном, компенсацией уровня натрия, показали наибольшую смертность по сравнению с подгруппой Ib и II группой.

Заключение. Назначение гидрокортизона позволяет снизить потребность в норадреналине. Применение гидрокортизона при проведении ЭКМО увеличивает выживаемость пациентов.

Ключевые слова: критическое состояние, гидрокортизон, кортизол, экстракорпоральная мембранная оксигенация, надпочечники, адренокортикотропный гормон.

¹Altshuler N.E., ²Kutcyi M.B., ²Kruglyakov N.M., ²Anikyeva E.A., ³Popugaev K.A.**ADRENAL DYSFUNCTION AND ITS CORRECTION DURING EXTRACORPOREAL MEMBRANE
OXYGENATION: A PROSPECTIVE COHORT STUDY**¹A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA, 23 Marshal Novikov str., Moscow, 123098;²European Medical Center, 35 Shchepkina str., Moscow, 129110;

³*N.V. Sklifosovskii Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Healthcare Department, 3 B. Suharevskaja sq., build. 21, Moscow, Russia 129090*

The aim of the research. *Evaluation of the effect of hydrocortisone on the need for vasopressors in dynamics and on the survival of patients during ECMO.*

Materials and methods. *The prospective cohort study was performed in the intensive care unit (47 patients during ECMO). Patients were divided into: Ia (with vascular insufficiency and hyponatremia and Ib (with isolated vascular insufficiency without hyponatremia); group II (n18) - patients without vascular insufficiency. The appointment of intravenous therapy with hydrocortisone was carried out in patients with a need for norepinephrine of 0.25 µg/kg/min and above.*

Results. *In group Ia, there is a high mortality of patients due to: the obvious clinical symptoms of adrenal dysfunction against the background of low cortisol levels, the duration of the underlying disease, the transfer of patients from the primary hospitalization clinic. Patients of subgroup Ib showed a positive trend in the resolution of organ dysfunction. The best survival rate in Ib is associated with the development of an early stage of adrenal dysfunction, when the depletion of the adrenal medulla is already of clinical importance, but the compensatory abilities of the cortical layer have not yet exhausted themselves, which manifested itself in the absence of hyponatremia. At the same time, the appointment of hydrocortisone in this situation made it possible to compensate for progressive adrenal dysfunction. The main effect of the hormone therapy used was precisely the absence of differences in mortality between patients of group II and subgroup Ib, although the severity of the condition of patients in subgroup Ib was significantly higher. It should also be taken into account that ECMO is an aggressive treatment method that carries independent risks of developing complications that increase mortality in the study groups. Thus, patients who initially had clinical and laboratory signs of adrenal dysfunction (Ia) despite ongoing therapy with hydrocortisone and sodium compensation showed the highest mortality compared to subgroup Ib and II group.*

Conclusion. *The appointment of hydrocortisone can reduce the need for norepinephrine. The use of hydrocortisone during ECMO increases the survival rate of patients.*

Keywords: *critical illness, hydrocortisone, cortisol, extracorporeal membrane oxygenation, adrenal glands, adrenocorticotropic hormone.*

На сегодняшний день накоплено достаточно фактов, позволяющих дифференцировать критическое состояние по этиологическому признаку. Однако в патогенетическом отношении нередко наблюдается сходство в проявлениях, казалось бы, различных по происхождению заболеваний. Критическое состояние (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 и другие системы) 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 [1].

В основе развития КС лежит ответ нейроэндокринной системы как триггера в формировании фаз КС [2]. При острой фазе КС активизация ядер лимбической, гипоталамической и норадренергической систем приводит в том числе и к усилению синтеза и секреции адренорегулирующего гормона (АРГ) и, как следствие, кортизола в корковом веществе надпочечников [3]. При этом лимбическая система, а именно миндалевидные тела, через симпатическую нервную систему регулируют высвобождение катехоламинов в мозговом веществе надпочечников [4]. Одно из важных взаимодействий между катехоламинами и кортизолом – восстановление гемодинамических нарушений в организме.

Согласно Vanhorebeek I. [5], в случае невозможности восстановления витальных функций в течение первых нескольких суток КС переходит из острой в подострую фазу. 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 (ПОД). 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. В подострой фазе

наблюдается также разнонаправленный уровень кортизола крови на фоне подавленного уровня АКТГ, что характеризует надпочечниковую дисфункцию. Надпочечниковая дисфункция, вызванная критическим состоянием (НДВКС), встречается у 0-30% пациентов в КС и может достигать 25-40% у пациентов в септическом шоке, возрастающий уровень кортизола ассоциирован с летальным исходом [6].

Концепция НДВКС была рассмотрена и принята в 2008 г. членами Общества интенсивной терапии (Society of Critical Care Medicine (SCCM)) и Европейского общества интенсивной терапии (ESICM) [6, 7]. В основе НДВКС 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 глюкокортикоидам, что в свою очередь, проявляется высоким уровнем кортизола в плазме крови. В 2017 г. SCCM и ESICM в своих рекомендациях предлагают при НДВКС у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией и остановкой сердечной деятельности, использование гидрокортизона на ранних стадиях КС до развития ПОН [6, 8, 9]. В 2021 году Международными рекомендациями по лечению сепсиса и септического шока рекомендовано при сохраняющейся нестабильной гемодинамике инициация введения гидрокортизона через 4 часа от момента введения норадреналина или адреналина в дозе до $\geq 0,25$ мкг/кг/мин, не дожидаясь достижения нормоволемии [10].

Кокрейновский метаанализ «Глюкокортикоиды при лечении сепсиса», опубликованный в 2018 году, содержит данные исследований, показавших преимущество в длительном применении низких доз гидрокортизона при септическом шоке [8]. Метаанализ не показал снижения 28-дневной смертности в группах, в которых у пациентов рассматривалось развитие надпочечниковой дисфункции, вызванной критическим состоянием, при проведении терапии различными глюкокортикоидами. Вероятно, это связано с выборкой групп (лишь в пяти из восьми проанализированных работах применялся гидрокортизон). К данным результатам не стоит относиться однозначно, т.к. развитие НДВКС является общим следствием КС, и развитие НДВКС можно рассматривать и в других работах, где у пациентов в КС применялся гидрокортизон. Применение глюкокортикоидов показало снижение смертности у пациентов, находившихся на лечении в отделениях интенсивной терапии (из 13 проанализированных работ в 11 применялся гидрокортизон).

Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) является органозаместительной мерой, дающей время для поддержания адекватного кровообращения, оксигенации органов и тканей, и проведения патогенетически обоснованной терапии, направленной на восстановление поврежденного органа или системы [11]. При этом ЭКМО – это метод, способный оказывать самостоятельное дополнительное негативное влияние на функционирование органов и систем через развитие каскада воспалительных реакций (коагулопатия, повышение уровня цитокинов, система комплимента, эндотелиальная дисфункция) при контакте крови с искусственным контуром кровообращения [12].

К сожалению, в существующих рекомендациях не рассматривается применение гидрокортизона в лечении КС при проведении ЭКМО вследствие тяжелой пневмонии или остановки кровообращения. Вероятно, отсутствие работ по применению гидрокортизона у взрослых пациентов при проведении ЭКМО обусловлено негативным опытом использования синтетических глюкокортикоидов (дексаметазона, преднизолон) для стабилизации гемодинамики у пациентов в КС [13, 14]. Неверный выбор глюкокортикоида приводит к таким негативным последствиям, как гипергликемия, иммуносупрессия, присоединение вторичной инфекции. В сложившейся ситуации достаточно сложно оценить истинную роль естественного гидрокортизона при КС. Применение термина естественный гидрокортизон основано на его природных минералокортикоидных свойствах, на которые следует обратить внимание клиницисту при принятии решения о назначении глюкокортикоидов с целью стабилизации гемодинамики [13].

Существует несколько работ, в которых рассматривается использование вено-артериальное ЭКМО при катехоламиновом шоке, вызванном феохромоцитомой и

тиреотоксическим кризом, а также сердечной недостаточностью, вызванной диабетическим кетоацидозом [15, 16]. Анализ этих работ не приводится в данной статье, так как пациенты имели первоначально эндокринные нарушения, потребовавшие подключение ЭКМО.

В основу концепции данного исследования легло рассмотрение надпочечниковой дисфункции при критических состояниях как коркового, так и мозгового слоя, в момент возникновения потребности в вазопрессорах при проведении ЭКМО.

Целью работы была оценка влияния гидрокортизона на потребность вазопрессоров в динамике и на выживаемость пациентов при проведении ЭКМО.

Материалы и методы. В проспективное когортное одноцентровое исследование были включены 47 пациентов, нуждающихся в проведении ЭКМО. Пациенты были распределены на две группы: группа I (n=29) – пациенты с сосудистой недостаточностью (СН), нуждающиеся в норадреналине $\geq 0,2$ мкг/кг/мин или фенилэфрине $\geq 1,5$ мкг/кг/мин; группа II (n=18) – пациенты без сосудистой недостаточности (БСН).

Первая группа, в свою очередь, была разделена на две подгруппы – подгруппа Ia и Ib. В подгруппе Ia (n=11) пациенты были с сосудистой недостаточностью и гипонатриемией (СНГ). Гипонатриемия в Ia группе рассматривалась при уровне натрия в плазме крови на нижней границе референсных значений или ниже (138 и ниже ммоль/л). Следует отметить, что есть референсные значения в плазме крови 135-145 ммоль/л, в спино-мозговой жидкости 138-150 ммоль/л [17]. Несмотря на то, что в практике интенсивной терапии оценка уровня натрия в плазме крови проводится по его референсным значениям в крови (135-145 ммоль/л), мы приняли решение в нашем исследовании в качестве референсных значений для начала терапии гидрокортизоном принять уровень натрия 138-150 ммоль/л по следующим причинам: данный уровень повышает настороженность относительно развития надпочечниковой дисфункции у пациентов находящихся в КС и требующих применения высоких доз норадреналина; при инициации ЭКМО использование кристаллоидов нивелирует истинную гипонатриемию. Артериальная гипотензия расценивалась как средняя артериальное давление ниже 65 мм рт. ст.

В подгруппе Ib (n=18) входили пациенты с изолированной сосудистой недостаточностью без гипонатриемии (ИСН). Артериальная гипотензия расценивалась как САД ниже 65 мм рт.ст. Уровень натрия в плазме крови ≥ 139 ммоль/л). Пациенты на ВА-ЭКМО были распределены в Ia или Ib подгруппы при присоединении сосудистой недостаточности, потребовавшей инфузии норадреналина $\geq 0,25$ мкг/кг/мин или фенилэфрина $\geq 1,5$ мкг/кг/мин и в зависимости от наличия/отсутствия гипонатриемии.

Пациенты во II группе либо не требовали инфузии вазопрессорами, либо потребность в норадреналине была $<0,25$ мкг/кг/мин, фенилэфрине $<1,5$ мкг/кг/мин (Табл. 1). Применение допамина, добутрекса не явились показаниями для назначения гидрокортизона.

Сравнительный анализ между группами и подгруппами был проведен в трех исследовательских точках: исследовательская точка 1 – нулевые сутки (C0) подключения к ЭКМО; исследовательская точка 2 – третьи сутки (C3) от момента подключения к ЭКМО; исследовательская точка 3 – день отлучения/смерти на ЭКМО. Гидрокортизон назначался подавляющему большинству пациентов группы I (Ia и Ib подгруппы) в день начала проведения ЭКМО (исследовательская точка 1, C0). Только одному (3,45%) пациенту из Ib подгруппы гидрокортизон назначали на следующие сутки начала ЭКМО. Забор крови для выполнения лабораторных анализов, в том числе анализа уровня гормонов, производился до назначения гидрокортизона. Таким образом, исследовательская точка 1 соответствовала состоянию пациентов, при котором больной уже находился на ЭКМО, но ему еще не вводили гидрокортизон.

Выбор исследовательской точки 2 на третьи сутки (C3) от начала терапии гидрокортизоном и, соответственно, ЭКМО был обусловлен тем, что к третьим суткам экзогенный гидрокортизон реализует все свои эффекты и эта точка (C3) соответствует фармакологической компенсации надпочечниковой дисфункции. При сравнении групп в этой точке становится понятным влияние гидрокортизона на динамику состояния пациентов, нуждающихся в ЭКМО.

Выбор исследовательской точки 3 обусловлен фактом прекращения ЭКМО.

Для решения различных аналитических задач, суть которых будет описана ниже, группы и подгруппы пациентов объединили различным образом: (Ia+Iб)-II; Ia-Iб-II; Ia-Iб; Ia-II; Iб-II. Сравнительный анализ каждый раз проводился по трем исследовательским точкам. В основе межгруппового сравнения в различных исследовательских точках лежала динамическая оценка наличия/отсутствия органной дисфункции, потребности в вазопрессорах, электролитных и гормональных нарушений у пациентов с/без терапии гидрокортизоном. Затем интерпретировали полученные данные.

Подключение к ЭКМО происходило как на этапе первичного госпиталя с последующей транспортировкой их в центр ЭКМО, так и в отделении реанимации и интенсивной терапии в центре ЭКМО Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, где и проводилось дальнейшее их лечение. Проведение данного исследования было одобрено этическим комитетом «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Москва, Российская Федерация (протокол № 9 от 25.04.2016). Критерии включения: пациенты старше 18 лет при проведении ЭКМО. Критерии исключения: возраст младше 18 лет, беременность, смерть мозга, применение синтетических глюкокортикоидов. Наблюдение за пациентами при проведении ЭКМО осуществлялось в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства.

Период наблюдения начинался с момента подключения ЭКМО и велся до отлучения от ЭКМО/смерти на ЭКМО. Демографические характеристики представлены описательной статистикой. Сбор анамнеза был осуществлен по данным медицинской документации, также регистрировался момент подключения и длительность проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) до начала проведения ЭКМО. Клинико-неврологическое обследование включало в себя оценку состояния пациента по шкалам: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA).

Показаниями к ЭКМО являлись: острая дыхательная недостаточность, не корригируемая ИВЛ; острая сердечно-сосудистая недостаточность рефрактерная к лечению вазопрессорными и инотропными препаратами, (циркуляторная недостаточность). Период наблюдения пациентов начинался с момента инициации ЭКМО и велся до отлучения от него.

Показаниями к проведению вено-венозной ЭКМО являлись следующие критерии: респираторный индекс < 50 мм рт. ст. в течение > 3 часов; респираторный индекс < 80 мм рт. ст. в течение > 6 часов; pH артериальной крови $< 7,25$ при гиперкапнии > 60 мм рт. ст. в течение > 6 часов на фоне увеличенной частоты дыхательных движений до 35 раз в минуту [11, 18]. Такие показатели газообмена должны сохраняться у пациентов несмотря на проведение ИВЛ в протективном режиме: оптимизация параметров ИВЛ (респираторный индекс $\geq 80\%$, поддержание давления плато ≤ 32 см H₂O с начальным дыхательным объемом = 6 мл/кг и положительным давлением в конце выдоха ≥ 10 см H₂O, затем уменьшение дыхательного объема на 1 мл/кг до 4 мл/кг, далее снижение положительного давления в конце выдоха до минимум 8 см H₂O) и использование дополнительных методик (прон-позиция, рекрутмент альвеол).

При проведении вено-венозной ЭКМО мы достигали следующих целевых значений газового состава артериальной крови пациента: респираторный индекс выше 60-65 мм рт. ст.; нормакапния (pCO₂ 35-45 мм рт. ст.); сатурация артериальной крови 82% - 88% - 96%; сатурация венозной крови более 65%.

Критерии начала проведения периферического вено-артериальной ЭКМО: рефрактерный кардиогенный шок (систолическое АД ниже 90 мм рт.ст. и признаки тяжелой органной гипоперфузии – нарушенный ментальный статус, темп диуреза ниже 30 мл/час,

холодные конечности, отек легких, снижение сердечного индекса <2 л/мин/м² несмотря на применение и неэффективность инотропных и вазопрессорных препаратов [19].

При сатурации артериальной крови выше 95%, напряжении углекислого газа менее 50 мм рт. ст., при уровне фракции кислорода не более 50% и при производительности вено-венозной ЭКМО, приближенной к сердечному выбросу пациента, проводился переход к базовому алгоритму отлучения пациента от ЭКМО [20, 21].

Все необходимые параметры газового состава крови при проведении ЭКМО выполнялись в полном объеме. Мы оценивали респираторный индекс до подключения пациентов к вено-венозной ЭКМО и в период отлучения от вено-венозной ЭКМО. У пациентов на ЭКМО контролировались: сатурация, парциальное давление кислорода и углекислого газа, уровень лактата в плазме крови, электролитный состав крови, кислотно-щелочное равновесие. Забор крови для мониторинга перечисленных параметров осуществлялся из 4 мест: заборная канюля; после оксигенатора; из центрального венозного катетера; и из артериальной крови пациента.

Лабораторные исследования включали в себя оценку углеводного обмена (каждый час оценка уровня глюкозы из центрального венозного катетера при внутривенном введении инсулина, каждые три часа при подкожном введении инсулина), водно-солевой обмен (калий, натрий, хлор, осмоляльность плазмы 4 раза в сутки), клинический и биохимический анализы крови (ежедневное выполнение).

Назначение внутривенной заместительной гормональной терапии гидрокортизоном осуществлялось пациентам, у которых сохранялась потребность в норадреналине 0,25 мкг/кг/мин и выше более 24 часов с целью поддержания систолического артериального давления 90 мм рт. ст. и выше или среднего артериального давления 65 мм рт. ст. и выше. Начальная доза гидрокортизона в первые сутки составляла 300 мг (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). Снижение дозы гидрокортизона, вводимого внутривенно осуществлялось по 25-50 мг в сутки, начиная с 00.00. Снижение суточной дозы гидрокортизона осуществлялось после полной отмены дозы норадреналина, с последующим переводом пациента, при необходимости, на таблетированную форму гидрокортизона. Перевод на таблетированную форму гидрокортизона осуществлялся при достижении и сохранении потребности в растворе гидрокортизона 75-50 мг в сутки. Таблетированная форма гидрокортизона была измельчена и введена через назогастральный зонд. Прием препарата был распределен на два приема (6.00 - 12.00). Терапия гидрокортизоном, при необходимости, продолжалась и после отлучения от ЭКМО.

В ходе проведенного исследования в исследуемых группах было зафиксировано развитие септического шока.

Статистическая обработка данных выполнялась в программе IBM SPSS Statistics. Для оценки исследуемых групп были использованы методы описательной статистики (Медиана, Q1 – первая квартиль и Q3 – третья квартиль). Статистическая значимость данных определялась непараметрическими критериями. Внутригрупповая корреляция признаков оценивалась коэффициентом ранговой корреляции Спирмена (r_s). Статистическая значимость различий между двумя несвязанными группами оценивалась критерием Манна – Уитни (U). Для оценки изменения параметра во времени для двух связанных выборок использовался критерий Уилкоксона (W). С целью оценки влияния заместительной гормональной терапии гидрокортизоном на выживаемость на различных временных этапах применялась кривая Каплана-Мейера. Критический уровень значимости при проверке нулевой гипотезы принимался $\leq 0,05$.

Результаты. В подгруппу Ia (СНГ) вошли 11 (23,4%) пациентов, из которых 5 было женщин (Таб. 2). Медиана возраста составила 58 лет. Показанием к ЭКМО в подгруппе Ia (СНГ) у 7 пациентов – респираторный дистресс-синдром (63,6 %) из них: вирусная пневмония у 5 (45,5%) пациентов; бактериальная пневмония у 2 (16,7%) пациента, из которых на фоне сахарного диабета 2 типа, в стадии декомпенсации – 1 (50%) пациент; геморрагического шока

1 (50%) пациент. У 4 (36,4%) пациентов кардиогенный шок из них: миокардит – 3 (75%) пациента; острый инфаркт миокарда – 1 (25%) пациент (Таб. 1).

В подгруппе Iб (ИСН) было 18 пациентов (38,3%), из которых 8 было женщин. Медиана возраста 33 года. Показанием к ЭКМО в подгруппе Iб (ИСН) у 18 пациентов был респираторный дистресс-синдром, из них: вирусная пневмония 13 (72,2%) пациентов; бактериальная пневмония 5 (41,7%) пациентов. Бактериальная пневмония развивалась на фоне лейкоза – 1 (20%) пациент; антифосфолипидного синдрома – 1 (20%) пациент; криптогенной эпилепсии – 1 (20%) пациент; субарахноидальное кровоизлияние 1 (20%) пациент; бактериальная пневмония без предшествующей патологии – 1 (20%) пациент (Таб. 1).

Во вторую группу (II), без сосудистой недостаточности, которым не назначали гидрокортизон, вошли 18 пациентов (38,3%), из которых 6 было женщин. Медиана возраста составила 49 лет. Показанием к вено-венозному ЭКМО у 15 пациентов 83,3 % было респираторный дистресс-синдром из которых у 10 (55,6%) пациентов вирусная пневмония; у 5 (41,6%) пациентов бактериальная пневмония. Бактериальная пневмония была в следствие тромбоэмболии легочной артерии у одного (20%) пациента; алкогольной зависимости у одного (20%) пациента; субарахноидальное кровоизлияние у одного (20%) пациента; электротравмы у одного (20%) пациента; на фоне декомпенсации сахарного диабета 2 типа у одного (20%) пациента. Показанием к вено-артериальной ЭКМО у 3 (16,7 %) пациентов являлся кардиогенный шок из них: острый инфаркт миокарда – 1 (33,3%); остановка сердечной деятельности – 2 (66,7%) пациента.

Таблица 1.

Общие данные, сравнение подгрупп Ia и Ib группы II в день инициации ЭКМО (C0)
(% или Me (Q1-Q3))

Критерии	Ia, n=11	Iб, n=18	II, n=18
Возраст, лет	58 (46-67) †	33 (32-46) †, ††	49 (45-57) ††
Прекращение ЭКМО (отлучение), n (%)	7 (63,6%) †, ††	12 (66,7%) †, ††	14 (77,8%) ††, †††
Общая летальность, n (%)	10 (90,9%) †	9 (50%) †	10 (55,6%)
Перевод из клиник первичной госпитализации, n (%)	11 (91%) †, ††	17 (94%) †, ††	12 (66,7%) ††, †††
Сутки от момента заболевания до инициации ЭКМО, Me (Q1-Q3)	3 (2-10) ††	3,5 (1-7) ††	1 ††, †††
Длительность ИВЛ до подключения к ЭКМО, сутки, Me (Q1-Q3)	2 (1-4)	4 (1,75-7,5) ††	1(1-3,2) ††
Длительность ИВЛ, сутки, Me (Q1-Q3)	9 (7-36)	20 (16-26,7)	16 (8-24,5)
Длительность пребывания в ОРИТ, сутки, Me (Q1-Q3)	8 (3-20)	17,5 (14,2-23,2)	16,5 (7-25,2)
Длительность наблюдения, сутки, Me (Q1-Q3)	7 (3-9) †	11 (6,7-18) †, ††	5 (4-8) ††

Примечание: *Статистически значимая разница $p \leq 0,05$; † $p \leq 0,05$ (сравнение подгрупп Ia и Ib); †† $p \leq 0,05$ (сравнение подгрупп Ia и группа II); ††† $p \leq 0,05$ (Подгруппа Ib и группа II)

Таблица 2.

Исследовательская точка 1 (C0), сравнение подгрупп Ia и Ib группы II в день инициации ЭКМО (% или Me (Q1-Q3))

Показатели	I, n=29		II, n=18
	Ia, n=11	Iб, n=18	
APACHE, Me (Q1-Q3)	27 (23-37) †, ††	20,5 (18-23,2) †	22 (18-24,2) ††
SOFA, Me (Q1-Q3)	12 (10-13) ††	11,5 (7,7-12) †††	8 (6,7-12) ††, †††
Натрий, ммоль/л, Me (Q1-Q3)	134 (133-135) †, ††	147 (142,7-154) †	146 (140-147) ††
Калий, ммоль/л, Me (Q1-Q3)	3,5 (3,2-4,5)	3,6 (2,9-4,1)	3,5 (3,1-3,9)
Хлор, ммоль/л, Me (Q1-Q3)	108 (97-110) †, ††	110 (108-115) †	110 (108,5-115,2) ††
Норадреналин, мкг/кг/мин, Me (Q1-Q3)	0,55 (0,35-0,9) ††	0,25 (1,25-0,7) †††	0,02 (0-0,1) ††, †††
Креатинин, ммоль/л, Me (Q1-Q3)	214 (111-252) †, ††	110 (75-161) †	86 (72-100) ††

С-реактивный белок, мг/л, Ме (Q1-Q3)	130 (54-234) ^{††}	105 (79,5-204) ^{†††}	72 (45-100) ^{††,†††}
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Ме (Q1-Q3)	20 (9,4-23) ^{††}	12 (11-15,2) ^{†††}	9,6 (6,7-14,1) ^{††,†††}

Примечание: *Статистически значимая разница $p \leq 0,05$; [†] $p \leq 0,05$ (сравнение подгрупп Ia и Ib); ^{††} $p \leq 0,05$ (сравнение подгрупп Ia и группа II); ^{†††} $p \leq 0,05$ (Подгруппа Ib и группа II).

Таблица 3.

Исследовательская точка 2 (третьи сутки - С3), сравнение подгрупп Ia и Ib группы II (% или Ме (Q1-Q3))

Показатели	Ia, n=11	Ib, n=18	II, n=18	p
SOFA, Ме (Q1-Q3)	12,5 (10,5-15) [†]	9 (8-11) ^{†,††}	12 (8-14) ^{†††}	0,09
Натрий, ммоль/л, Ме (Q1-Q3)	148 (142-148)	145 (142-154)	145 (141-151)	0,45
Калий, ммоль/л, Ме (Q1-Q3)	3,9 (3,4-4,6)	4 (3,1-4,4)	3,85 (3,6-4,4)	0,9
Хлор, ммоль/л, Ме (Q1-Q3)	108 (104-111)	116 (114-118)	115 (107-118,7)	0,04*
Мезатон, мкг/кг/мин, Ме (Q1-Q3)	0,6			
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1-Q3)	0,35 (0,11-6,1) ^{††}	0,04 (0,03-0,1)	0,09 (0,03-0,19) ^{††}	0,04*
Креатинин, ммоль/л, Ме (Q1-Q3)	103 (96-214)	72 (57-131)	115 (79,5-355)	0,04*
С-реактивный белок, мг/л, Ме (Q1-Q3)	87 (57,7-167)	130 (63,7-268)	113 (57-174,5)	0,41
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Ме (Q1-Q3)	17 (9,1-22) ^{††}	10 (10-13)	11 (9,8 -17) ^{††}	0,06

Примечание: * Статистически значимая разница $p \leq 0,05$; [†] $p \leq 0,05$ (сравнение подгрупп Ia и Ib); ^{††} $p \leq 0,05$ (сравнение подгрупп Ia и группа II); ^{†††} $p \leq 0,05$ (Подгруппа Ib и группа II)

Таблица 4.

Исследовательская точка 3, сравнение подгрупп Ia и Ib группы II в день отлучение/смерть на ЭКМО (% или Ме (Q1-Q3))

Показатели	Ia, n=11	Ib, n=18	II, n=18
SOFA, Ме (Q1-Q3)	12,5 (10,5-15) ^{†,††}	9 (8-11) [†]	10 (6-13,2) ^{††}
Натрий, ммоль/л, Ме (Q1-Q3)	148 (138-154)	143 (138,7-154)	145 (141-151)
Калий, ммоль/л, Ме (Q1-Q3)	4,3 (3,4-6)	3,6 (3,5-4)	3,85 (3,6-4,4)
Хлор, ммоль/л, Ме (Q1-Q3)	108 (97-110) ^{††}	107 (102,7-110)	115 (107,2-118,7) ^{††}
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1-Q3)	0,67 (0,25-4) ^{†,††}	0,2 (0,05-0,6) [†]	0,15 (0,11-0,19) ^{††}
Креатинин, ммоль/л, Ме (Q1-Q3)	99 (93-245) [†]	81 (66,7-154) ^{†,†††}	113 (90,7-237) ^{†††}
С-реактивный белок, мг/л, Ме (Q1-Q3)	87 (57,7-167)	130 (63,7-268)	150 (72-188)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Ме (Q1-Q3)	14 (11-24) ^{††}	9 (8-17)	10 (9,1-15,7) ^{††}

Примечание: * Статистически значимая разница $p \leq 0,05$; [†] $p \leq 0,05$ (сравнение подгрупп Ia и Ib); ^{††} $p \leq 0,05$ (сравнение подгрупп Ia и группа II); ^{†††} $p \leq 0,05$ (Подгруппа Ib и группа II)

Пациенты группы II (без сосудистой недостаточности) по сравнению с группой I (Ia и Ib) исходно имели ниже баллы по шкале SOFA, были гемодинамически стабильными и, следовательно, не имели показаний к назначению гидрокортизона (Таб. 2). Это позволило оценить влияние терапии гидрокортизоном как между подгруппами Ia и Ib в зависимости от исходного дефицита гидрокортизона, так и при сравнении подгрупп с группой II.

По результатам оценки состояния пациентов на момент поступления в ОРИТ и инициации ЭКМО (C0) по шкале APACHE II, и прогностической оценки тяжести состояния пациентов по шкале SOFA, количество баллов было статистически значимо выше в подгруппе Ia при межгрупповом сравнении, при сравнении с II группой (без сосудистой недостаточности). В день инициации ЭКМО между Ia и Ib подгруппами достоверно значимой разницы по шкале SOFA выявлено не было. Данный факт обусловлен длительным нахождением подавляющего большинства пациентов подгрупп Ia (n10, (91 %)) и Ib (n17, (94%)) в клиниках первичной госпитализации, что повышает риск присоединения

нозокомиальной мультирезистентной флоры и развитием органной и системной дисфункции до начала инициации ЭКМО.

Количество дней от момента заболевания до инициации ЭКМО было статистически значимо выше в подгруппах Ia и Ib по сравнению с группой II (Таб. 1). Период проведения ИВЛ до момента инициации ЭКМО был длительнее у пациентов в подгруппах Ia и Ib по сравнению с группой II. Это обусловлено преобладанием характера патологий в подгруппах Ia и Ib, исходно не связанных с дыхательной дисфункцией (геморрагический шок, декомпенсация сахарного диабета, лейкоз, антифосфолипидный синдром, криптогенная эпилепсия, субарахноидальное кровоизлияние), потребовавших в последствии проведения ЭКМО; в группе II пациенты исходно были госпитализированы в наш центр, а не в другую клинику и затем были переведены в наш ЭКМО – центр, как это проводилось в группе I. Более длительный период проведения ИВЛ до инициации ЭКМО в группе I свидетельствует о прогностических более тяжелых состояниях. Вместе с этим, можно предположить, что более длительное течение КС приводит к истощению компенсаторных возможностей, в том числе, и в части, касающейся эндокринной регуляции при КС. Более длительное КС с высокой вероятностью может привести к развитию надпочечниковой дисфункции, что клинически проявляется артериальной гипотензией и гипонатриемией.

Период наблюдения за пациентами в подгруппе Ib был длительнее, чем в подгруппе Ia и группе II. Данный факт вызван лучшей выживаемостью в подгруппе Ib, по сравнению с подгруппой Ia, несмотря на исходно более тяжелое состояние. В подгруппе Ib косвенно это может свидетельствовать об эффективности гидрокортизона у наиболее тяжелой субпопуляции пациентов на ЭКМО – пациентов с артериальной гипотензией, но еще не развившейся гипонатриемией.

Изначально пациенты в подгруппе Ia с гипонатриемией на третьи сутки (С3) проведения ЭКМО и на фоне терапии гидрокортизоном достигли референсных значений по уровню натрия в плазме крови (Таб. 3). Сравнительный анализ подгрупп Ia и Ib не показал различий в уровне натрия в плазме крови. Данный результат свидетельствует о проявлении минералокортикоидного эффекта гидрокортизона, через увеличения синтеза ангиотензиногена, транспорта натрия в эпителии проксимальной части почечных канальцев, усиление задержки натрия в дистальных отделах нефрона. Эффективность гидрокортизона также подтверждает наличие надпочечниковой дисфункции до подключения к ЭКМО.

После инициации ЭКМО уровень хлора в плазме крови был выше в подгруппе Ib (пациенты с сосудистой недостаточностью без гипонатриемии), по сравнению с подгруппой Ia (пациенты с сосудистой недостаточностью и гипонатриемией), что может быть связано с особенностями проводимой инфузионной терапией у пациентов с сосудистой недостаточностью и гипонатриемией.

При анализе функции почек было выявлено, что у пациентов в подгруппе Ia уровень креатинина в плазме крови при инициации ЭКМО был выше в подгруппе Ia (медиана 214 ммоль/л) по сравнению с подгруппой Ib (медиана 110 ммоль/л) и II группой (медиана 86 ммоль/л). При сравнении группы I (Ia и Ib) и с группой II содержание креатинина также было выше в группе I. На третьи исследовательские сутки в отличии от подгруппы Ia, в подгруппе Ib наблюдалось: снижение креатинина в плазме крови по сравнению с подгруппой Ia (Таб. 4). В день отлучения/смерти на ЭКМО пациенты в Ia подгруппе имели статистически значимо высокий уровень креатинина по сравнению с подгруппой Ib и II. Заместительную почечную терапию в подгруппе Ia проводили у 7 (63,6%) пациентов (продленная вено-венозная гемодиализация). В подгруппе Ib продленная заместительная почечная терапия была выполнена у 9 (50%) пациентов. В группе II 5 (27,8%) пациентов нуждались в проведении продленной заместительной почечной терапии. В группе I почечная дисфункция была почти в два раза выше, чем в группе II. Вероятно, развитие ПОД в подгруппе Ia обусловлено длительностью надпочечниковой дисфункции еще до подключения к ЭКМО и, как следствие, формированием необратимой ПОД. Таким образом, выполненное исследование продемонстрировало, что надпочечниковая дисфункция у пациентов на ЭКМО является, как

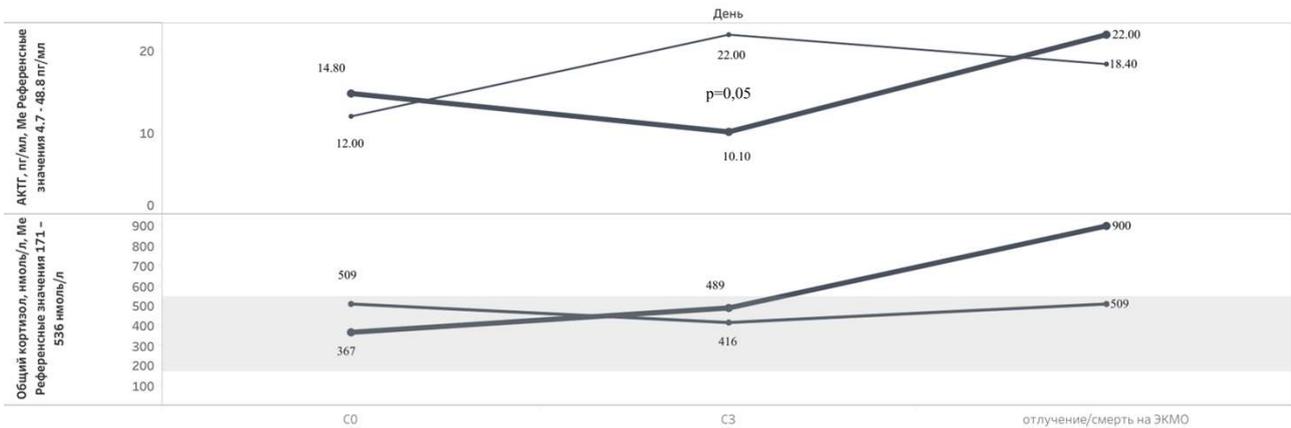
минимум, одной из причин или одним из патогенетических механизмов развития острой почечной дисфункции. Назначение гидрокортизона вместе с другими направлениями интенсивной терапии, безусловно, позволит добиться нормализации уровня креатинина.

В первой исследовательской точке содержание с-реактивного белка в плазме крови статистически значимо было выше в подгруппе Ia и Ib по сравнению с группой II. При межгрупповом анализе уровень с-реактивного белка был выше в группе I, чем в группе II. Следует отметить, что различий по уровню с-реактивного белка между подгруппами Ia и Ib не наблюдалось. Впоследствии отсутствовали статистически значимые различия между подгруппами, так и между группами во второй и третьей исследовательских точках по уровню с-реактивного белка. Учитывая, что с-реактивный белок – маркер острой фазы воспаления, его концентрация возрастает, в том числе, при повышении провоспалительных цитокинов. Гидрокортизону свойственен противовоспалительный эффект, проявляющийся снижением транскрипции провоспалительных цитокинов за счет подавления ядерного фактора «каппа-би» – универсального фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. При надпочечниковой дисфункции утрачивается контроль над регуляцией уровня провоспалительных цитокинов из-за истощения синтеза и секреции кортизола в надпочечниках или кортикорезистентности. При этом высокий уровень с-реактивного белка может являться косвенным признаком надпочечниковой дисфункции. Отсутствие различий в уровне с-реактивного белка при межгрупповом сравнении на третьи сутки и в день отлучения/смерти на ЭКМО вероятно обусловлено проведением агрессивной методики ЭКМО. По лабораторным данным в подгруппе Ia, где наиболее ярко проявлялась клиническая картина надпочечниковой дисфункции уровень с-реактивного белка был самым высоким. В группе II, где надпочечниковая дисфункция отсутствовала, содержание с-реактивного белка было наименьшее, по сравнению с группой I. Также полученная положительная взаимосвязь уровней с-реактивного белка и уровня кортизола в плазме крови в день отлучения/смерти на ЭКМО может подтверждать доводы в защиту теории развития кортикорезистентности при нарастании маркеров воспаления у пациентов в КС.

В исследовательской точке 1, содержание лейкоцитов было выше в подгруппах Ia и Ib по сравнению с группой II. В исследовательской точке 2 и 3 уровень лейкоцитов в крови сохранялся по-прежнему высокий в подгруппе Ia и Ib по сравнению с группой II. Наблюдаемый статистически значимый лейкоцитоз в группе I по сравнению с группой II также подтверждает факт надпочечниковой дисфункции подгруппах Ia и Ib.

Потребность в дозе норадреналина при инициации ЭКМО была одинакова между подгруппами Ia и Ib. При этом при сравнении со II группой, доза норадреналина в подгруппах Ia и Ib были статистически значимо выше в день инициации ЭКМО. Применение фенилэфрина наблюдалось только подгруппе Ia у двоих пациентов. При динамической оценке в подгруппе Ib на С3 доза норадреналина снизилась, и уже не отличалась от группы II. В исследовательской точке 3 высокая доза норадреналина сохранялась по-прежнему только в подгруппе Ia. Сохраняющаяся высокая потребность в дозе норадреналина у пациентов подгруппы Ia обусловлена поздним началом лечения гидрокортизона, отсутствие эффективности которого обусловлено развитием впоследствии кортикорезистентности. В подгруппе Ib с сосудистой недостаточностью без гипонатриемии, на фоне введения гидрокортизона наблюдалось повышение чувствительности катехоламиновых рецепторов

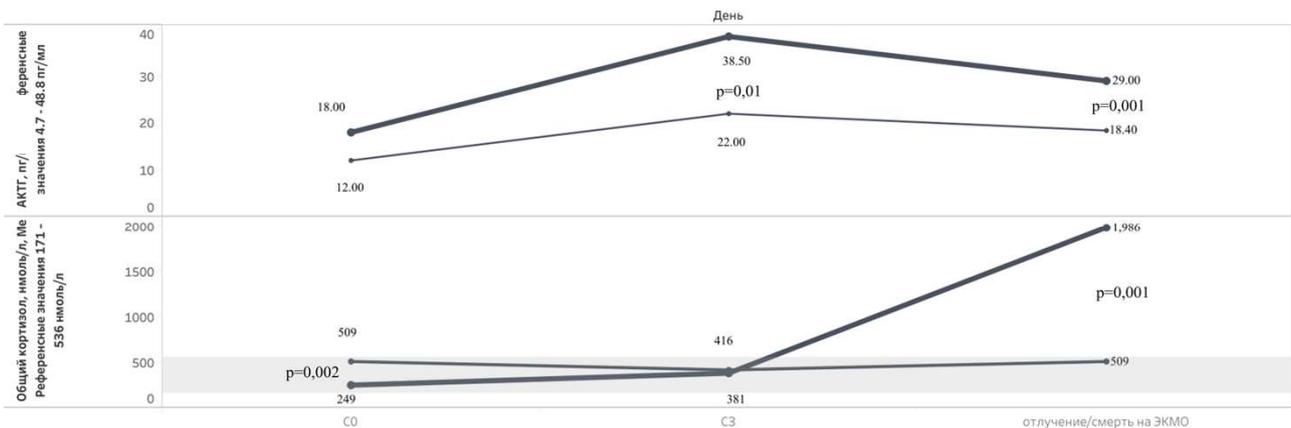
Исследовательская точка 1, 3 и отлучение/смерть на ЭКМО
Сравнение групп I и II при применении ЭКМО (Me)



Сплошная **толстая** линия – группа I (с сосудистой недостаточностью)
Сплошная тонкая линия – группа II (без сосудистой недостаточности)

Рис. 1. Сравнительная оценка между подгруппами I и II в исследовательских точках 1, 3 и отлучение/смерть на ЭКМО по уровню АКТГ и кортизола в плазме крови при проведении ЭКМО (Me).

Исследовательские точки 1, 3 и отлучение/смерть на ЭКМО
Сравнение подгруппы Ia и группы II при проведении ЭКМО (Me)



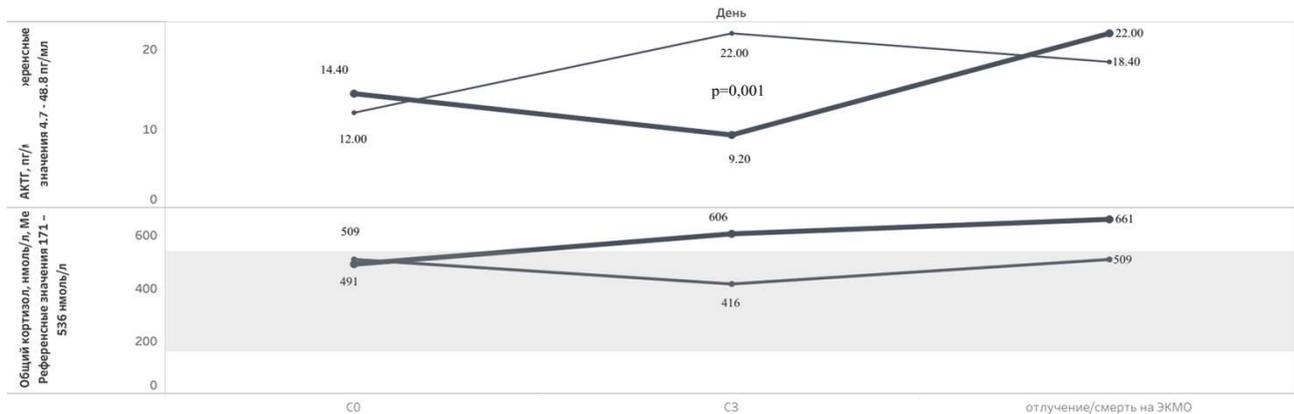
Сплошная **толстая** линия – группа Ia (с сосудистой недостаточностью)
Сплошная тонкая линия – группа II (без сосудистой недостаточности)

Рис. 2. Сравнительная оценка между подгруппами Ia и II в исследовательских точках 1, 3 и отлучение/смерть на ЭКМО по уровню АКТГ и кортизола в плазме крови при проведении ЭКМО (Me).

Статистически значимых различий в подгруппах Ia, Ib и группе II по уровню АКТГ в день инициации ЭКМО выявлено не было. Данный факт можно объяснить как истощением/повреждением центров нейроэндокринной регуляции (подгруппа Ia и Ib), так и отсутствием надпочечниковой дисфункции в группе II. В гормональном статусе, в динамике, на третьи сутки, наблюдалось возрастание уровня АКТГ в плазме крови у пациентов в Ia подгруппе по сравнению с подгруппой Ib и группой II. Статистически значимая разница между Ia и II по уровню АКТГ сохранялась и в день отлучения/смерти на ЭКМО. Также отмечался рост уровня АКТГ у пациентов во II группе по сравнению с пациентами Ib подгруппы на C3. При сравнении подгруппы Ia и группы II наибольшее значение уровня АКТГ

было в подгруппе Ia в день отлучения/смерти на ЭКМО. При сравнении I группы со II наблюдалось повышение АКТГ во II группе на СЗ.

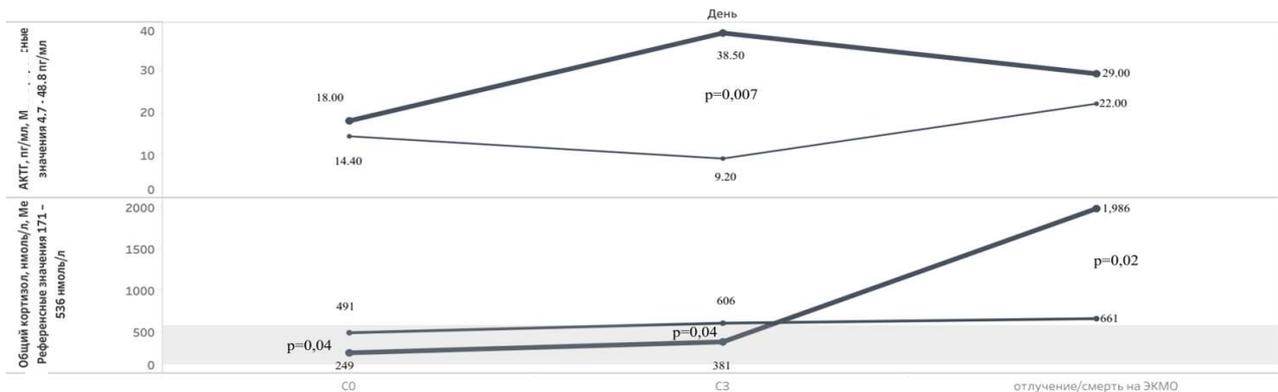
Исследовательские точки 1, 3 и отлучение/смерть на ЭКМО
Сравнение подгруппы Ib и группы II при проведении ЭКМО (Me)



Сплошная **толстая** линия – группа Ib (с сосудистой недостаточностью)
Сплошная тонкая линия – группа II (без сосудистой недостаточности)

Рис. 3. Сравнительная оценка между подгруппой Ib и группой II в исследовательских точках 1, 3 и отлучение/смерть на ЭКМО по уровню АКТГ и кортизола в плазме крови при проведении ЭКМО (Me).

Исследовательские точки 1, 3 и отлучение/смерть на ЭКМО
Сравнение подгрупп Ia и Ib при проведении ЭКМО (Me)



Сплошная **толстая** линия – группа Ia (с сосудистой недостаточностью)
Сплошная тонкая линия – группа Ib (без сосудистой недостаточности)

Рис. 4. Сравнительная оценка между подгруппами Ia и Ib в исследовательских точках 1, 3 и отлучение/смерть на ЭКМО по уровню АКТГ и кортизола в плазме крови при проведении ЭКМО (Me).

В первой исследовательской точке уровень кортизола в плазме крови был статистически значимо ниже в подгруппе Ia при сравнении с подгруппой Ib и группой II. Гипонатриемия на фоне низкого уровня кортизола в Ia подгруппе сопровождалась высокой потребностью в норадреналине. Данные результаты являются показателем истощения не только мозгового слоя надпочечников, но и его коркового слоя. Несмотря на исходно одинаковую длительность заболевания и тяжесть состояния пациентов на момент подключения к ЭКМО в подгруппах Ia и Ib уровень кортизола и натрия в плазме крови в Ib подгруппе был выше. Следует отметить, что пациенты в подгруппе Ib были представлены меньшей возрастной группой. Данный фактор может являться ключевым моментом, объясняющим устойчивость организма к развитию КС в момент инициации ЭКМО.

При сравнении подгрупп Ia и Ib на С3 уровень кортизола в плазме крови был ниже в подгруппе Ia. При межгрупповом сравнении уровень кортизола в плазме крови в день отлучения/смерти на ЭКМО был выше в подгруппе Ia по сравнению с подгруппой Ib и II, где смертность составила 10 человек (90,9%).

Полученные результаты подтверждают данные других исследователей о неблагоприятном исходе при КС, если уровень кортизола низкий или превышает референсные значения. Вероятно, высокий уровень кортизола в день отлучения/смерти на ЭКМО у Ia подгруппы обусловлен кортикорезистентностью – ключевой фактор проявления НДВКС.

В группе Ia на вторые сутки от момента подключения ЭКМО развитие септического шока (СШ) наблюдали у 10/11 пациентов (91%), (Таб. 3). В группе Ib СШ наблюдался у 14 пациентов (77,8%), из которых: с благоприятным исходом – 9 пациентов (64,3%), с летальным исходом 5 пациентов (35,7%). Медиана сроков развития СШ составила 4 дня. Обратимость СШ у пациентов в подгруппе Ib на фоне приема гидрокортизона, исходно тяжесть состояния которых не различалась с подгруппой Ia, показала статистически значимое снижение прогностической шкалы SOFA и лучшую выживаемость. Во второй группе у четырех пациентов медиана сроков развития рефрактерного септического шока составила три дня, со 100% летальностью. В группе Ia статистически значимо смертность была выше (10 пациентов (90,0%)) по сравнению с группой II (10 пациентов (55,6%)) ($p=0,018$); и с подгруппой Ib (9 пациентов (50%)), ($p=0,008$). Различий в количестве смертельных исходов при сравнении группы Ib и II значимой разницы выявлено не было.

Обсуждение. Одним из основных показаний к применению гидрокортизона, относящегося к естественным глюкокортикоидам, является надпочечниковая недостаточность, т.к. гидрокортизон обладает наибольшей минералокортикоидной активностью. Минералокортикоидная активность эндогенного кортизола выражается в реабсорбции натрия и, как следствие, воды в почечных канальцах и в выведении калия [14]. Гидрокортизону свойственен противовоспалительный эффект, проявляющийся снижением транскрипции цитокинов за счет подавления ядерного фактора «каппа-би». Однако глюкокортикоидный эффект гидрокортизона намного меньше, по сравнению с синтетическим глюкокортикоидами. В отличие от естественных, у синтетических глюкокортикоидов, а именно у нефторированных (преднизолон, преднизон, метипреднизолон) преобладает глюкокортикоидная активность, а у фторированных (дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон) имеется только глюкокортикоидная активность [13].

Назначение гидрокортизона при НДВКС может быть затруднительным из-за ряда факторов: отсутствие диагностических критериев оценки НДВКС; НДВКС является динамическим процессом и может развиться в любой момент при проведении интенсивной терапии; НДВКС 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. 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 [8]. Применение гидрокортизона как «терапии отчаяния» при септическом шоке на фоне резистентности к вазопрессорам и нормоволемии скорее дискредитирует гидрокортизон [22] Именно дисбаланс между про- и противовоспалительными маркерами и повышение уровня кортизола в крови, наблюдаемые при септическом шоке, с высокой вероятностью характеризуют наличие НДВКС [9]. Не исключено, что причина неэффективности применения гидрокортизона при сепсисе обусловлена поздним началом его применения и, как следствие, продолжающимся усугублением тяжести состояния пациента. КС уже подразумевает такую степень органного поражения и такую степень выраженности

надпочечниковой дисфункции, что можно к моменту возникновения показаний к ЭКМО безусловно говорить о развитии подострой фазы КС [5].

Несмотря на то, что рандомизированное контролируемое исследование является наиболее научно строгим методом проверки нулевой гипотезы, мы провели проспективное когортное исследование, основываясь на двух факторах: наличие достаточного количества рандомизированных контролируемых исследований и рекомендаций по эффективности применения гидрокортизона при КС; тяжесть пациентов при применении ЭКМО и этической неприемлемости введения плацебо вместо гидрокортизона.

В нашей работе в группе Ia высокая смертность пациентов была обусловлена различными факторами. Развернутая клиническая картина надпочечниковой дисфункции (гипонатриемия, сосудистая недостаточность, высокие дозы норадреналина) на фоне низкого уровня кортизола в плазме крови является независимым фактором высокой смертности. Таким образом, пациенты, исходно имевшие клинические и лабораторные признаки надпочечниковой дисфункции (Ia), несмотря на проводимую терапию гидрокортизоном, компенсацией уровня натрия, показали наибольшую смертность по сравнению с подгруппой Ib и II группой. Также сохраняющаяся потребность в исходной дозе гидрокортизона в подгруппе Ia на фоне высокой концентрации кортизола в плазме крови в день отлучения/смерти на ЭКМО демонстрировала развитие кортикостероидной резистентности, ассоциированной с системным воспалением [9].

Пациенты подгруппы Ib показали положительную динамику в разрешении органной дисфункции по сравнению с группой Ia. Высокая выживаемость в группе Ib в сравнении с группой Ia обусловлена также младшей возрастной группой, низким индексом тяжести по шкале APACHE, несмотря на исходную одинаковую оценку органной дисфункции. Высокая балльная оценка по шкале SOFA в подгруппах Ia и Ib была обусловлена, длительностью основного заболевания, переводом пациентов из клиники первичной госпитализации. Пациенты группы Ib получали повышающиеся дозы норадреналина, при этом у них сохранялись высокие плазменные концентрации кортизола. Вероятно, это стало развитием ранней стадии надпочечниковой дисфункции, 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 глюкокортикоидных рецепторов, что, в свою очередь, приводит к нарушению регуляции транскрипции маркеров воспаления. Что и характеризует НДВКС в виде нарушения регуляции системного воспаления, обусловленного неадекватной внутриклеточной глюкокортикоид-опосредованной противовоспалительной активностью у пациентов в КС. НДВКС ассоциировано с повышением уровня маркеров воспаления, длительностью нахождения в ОРИТ и смертностью [23]. При этом назначение в этой ситуации гидрокортизона в подгруппе Ib позволяло компенсировать прогрессирующую надпочечниковую дисфункцию. Следует отметить, что кортизол в гладких мышцах сосудов повышает чувствительность к вазопрессорным агентам, таким как катехоламины и ангиотензин II [14]. Эти эффекты частично опосредуются через повышенную транскрипцию и экспрессию соответствующих рецепторов эндотелия, что и наблюдалось в группе Ib. Нами не назначался гидрокортизон пациентам без норадреналина или потребности в нем менее 0,25 мкг/кг/мин, хотя результаты по тяжелой внебольничной пневмонии или остановке кровообращения показали его эффективность [9].

Также клиницисты, получают дополнительное время благодаря увеличению продолжительности жизни пациентов на ЭКМО при применении гидрокортизона, следовательно, появляется время и возможность для подбора патогенетически обоснованной терапии, направленной на восстановление поврежденного органа или системы.

Кроме того, необходимо учитывать, что длительное использование лекарственных средств для проведения общей анестезии и седации при применении ЭКМО, оказывает

негативное влияние на стресс-реакцию со стороны ЦНС, в частности подавляется как напрямую, так и опосредованно гипоталамо-гипофизарная активность [24, 25].

В формате данной работы этиопатогенетическая разнородность групп (ВВ ЭКМО, ВА ЭКМО) не являлась значимой, поскольку формирование и течение критических состояний происходит типично вне зависимости от причин, их вызвавших [1]. Метод ЭКМО при этом скорее отражает тяжесть состояния, а не особенности влияния вариантов его подключения на систему гипофиз-надпочечники.

Главным эффектом проводимой гормональной терапии стало именно отсутствие различий в летальности между пациентами группы II (без сосудистой недостаточности) и подгруппы Ib (сосудистая недостаточность без гипонатриемии), хотя тяжесть состояния пациентов подгруппы Ib была достоверно выше. Также следует учитывать, что ЭКМО агрессивный метод лечения, несущий в себе независимые риски развития осложнений, повышающих летальность в исследуемых группах.

Ограничением проведенного исследования является невозможность оценки кортикостероидной резистентности тканей. Мы можем предполагать резистентность только по возрастанию уровня кортизола на фоне усугубляющейся тяжести состояния пациента.

Заключение. Терапия гидрокортизоном снижает потребность в норадреналине и увеличивает выживаемость пациентов в период проведения ЭКМО. Назначение внутривенной терапии гидрокортизоном рекомендуется при потребности в норадреналине 0,25 мкг/кг/мин и выше. Начальная доза гидрокортизона в первые сутки должна составлять 300 мг (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). Снижение дозы вводимого внутривенно гидрокортизона должно осуществляться по 25-50 мг в сутки, начиная с 00.00. Снижение суточной дозы гидрокортизона проводится после полной отмены дозы норадреналина, с последующим переводом пациента, при необходимости, на таблетированную форму гидрокортизона.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Альтшулер Н.Э. – 40% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи, существенный вклад в научно-исследовательскую работу);

Куцкий М.Б. – 10% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи);

Кругляков Н.М. – 10% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи);

Аникьева Е.А. – 10% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи);

Попугаев К.А. – 30% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы:

1. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний. М. Медицина. 1988.
2. Akrouf N., Sharshar T., Annane D. Mechanisms of brain signaling during sepsis. *Current Neuropharmacology*. 2009. 7(4). 296-301.
3. Téblick A., Peeters B., Langouche L., Van den Berghe G. Adrenal function and dysfunction in critically ill patients. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019. 15(7). 417-27.
4. Deussing J., Chen A. The corticotropin-releasing factor family: physiology of the stress response. *Physiological Reviews*. 2018. 98. 2225-86.

5. Vanhorebeek I., Langouche L., Van den Berghe G. Endocrine aspects of acute and prolonged critical illness. *Nature Clinical Practice Endocrinology Metabolism*. 2006. 2(1). 20-31.
6. Pastores S.M., Annane D., Rochwerf B. 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. *Intensive Care Med*. 2018. 44. 474-7.
7. Annane D., Pastores S.M., Rochwerf B., Arlt W., Balk R.A., Beishuizen A., Briegel J., Carcillo J., Christ-Crain M., Cooper M.S., Marik P.E., Meduri G.U., Olsen K.M., Rodgers S.C., RN, MSN, Russell J.A., Van den Berghe G. 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). *Crit Care Med*. 2017. 45(12). 2078-88.
8. Annane D., Bellissant E., Bollaert P.E., Briegel J., Keh D., Kupfer Y. Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015. 12. CD002243. DOI 10.1002/14651858.CD002243.pub3.
9. Siemieniuk R.A.C., Meade M.O., Alonso-Coello P., Briel M., Evaniew N., Prasad M., Alexander P.E., Fei Y., Vandvik P.O., Loeb M., Guyatt G.H. Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015. 163(7). 519-28.
10. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., Antonelli M., Coopersmith C.M., French C., Machado F.R., Mcintyre L., Ostermann M., Prescott H.S., Schorr C., Simpson S., Wiersinga W.J., Alshamsi F., Angus D.S., Arabi Y., Azevedo L., Beale R., Beilman G., Belley-Cote E., Burry L., Cecconi M., Centofanti J., Yataco A.C., Waele J.D., Dellinger R.P., Doi K., Du B., Estenssoro E., Ferrer R., Gomersall C., Hodgson C., Møller M.H., Iwashyna T., Jacob S., Kleinpell R., Klompas M., Koh Y., Kumar A., Kwizera A., Lobo S., Henry Masur H., McGloughlin S., Mehta S., Mehta Y., Mer M., Nunnally M., Oczkowski S., Osborn T., Papanthanasoglou E., Perner A., Puskarich M., Roberts J., Schweickert W., Seckel M., Sevransky J., Sprung C.L., Welte T., Zimmerman J., Levy M. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021. 47(11). 1181-247.
11. Евдокимов Е.А., Власенко А.В., Авдеев С.Н. Респираторная поддержка пациентов в критическом состоянии. М. ГЕОТАР-Медиа. 2021.
12. Millar J.E., Fanning J.P., McDonald C.I., McAuley D.F., Fraser J.F. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Crit Care*. 2016. 20. 387.
13. Государственный реестр лекарственных средств. DOI minzdrav.gov.ru/opendata/7707778246-grls/visual. Дата обращения 21 ноября 2021 г.
14. Comparison of systemic glucocorticoid preparations – UpToDate. URL: <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ENDO%2F64138>. Accessed November 21, 2021.
15. Sauneuf B., Chudeau N., Champigneulle B., Bouffard C., Antona M., Pichon N., Marrache D., Sonnevile R., Marchalot A., Welsch C., Kimmoun A., Bouchet B., Messai E., Ricome S., Grimaldi D., Chelly J., Hanouz J.L., Mercat A., Terzi N. Pheochromocytoma crisis in the ICU: a French multicenter cohort study with emphasis on rescue extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med*. 2017. 45(7). e657-e665. DOI 10.1097/CCM.0000000000002333.
16. Chao A., Wang C.H., You H.C., Chou N.K., Yu H.Y., Chi N.H., Huang S.C., Wu I.H., Tseng L.J., Lin M.H., Chen Y.S. Highlighting Indication of extracorporeal membrane oxygenation in endocrine emergencies. *Sci Rep*. 2015. 24. 5. 13361.
17. Kathleen D., Pagana T., Pagana T., Mosby's Diagnostic and Laboratory Test Reference – Elsevier. 2019.
18. Combes A., Hajage D., Capellier G., Demoule A., Lavoué S., Guervilly C., Silva D.D., Zafrani L., Tirot P., Veber B., Maury E., Levy B., Cohen Y., Richard C., Kalfon P., Bouadma L., Mehdaoui H., Beduneau G., Lebreton G., Brochard L., Ferguson N.D., Fan E., Slutsky A.S.,

- Brodie D., Mercat A. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2018. 24. 378(21). 1965-75.
19. Debaty G., Babaz V., Durand M., Gaide-Chevronnay L., Fournel E., Blancher M., Bouvaist H., Chavanon O., Maignan M., Bouzat P., Albaladejo P., Labarère J. Prognostic factors for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation recipients following out-of-hospital refractory cardiac arrest. A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation.* 2017. 112. 1.
 20. Vasques F., Romitti F., Gattinoni L., Camporota L. How I wean patients from veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care.* 2019. 23(1). 316.
 21. Fried J.A., Masoumi A., Takeda K., Brodie D. How I approach weaning from venoarterial ECMO. *Crit Care.* 2020. 24(1). 307.
 22. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E., Rochwerf B., Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellingham G.J., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C., De Backer D.P., French C.J., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo J.L., Hollenberg S.M., Jones A.E., Karnad D.R., Kleinpell R.M., Koh Y., Lisboa T.C., Machado F.R., Marini J.J., Marshall J.C., Mazuski J.E., McIntyre L.A., McLean A.S., Mehta S., Moreno R.P., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., Van der Poll T., Vincent J.L., Wiersinga W.J., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017. 43(3). 304-77.
 23. Peeters B., Langouche L., Van den Berghe G. Adrenocortical Stress Response during the Course of Critical Illness. *Compr Physiol.* 2017. 8(1). 283-98.
 24. Crowder C.M., Evers A.S. Mechanisms of anesthetic action (Chapter 24). *Anesthetic pharmacology: basic principles and clinical practice.* Cambridge: Cambridge University Press. 2011. 359-84.
 25. Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.П., Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология по Вильямсу. Нейроэндокринология. М. ГЭОТАР-Медиа. 2019.

References:

1. Ryabov G.A. Hypoxia of critical conditions. Moscow. Medicine. 1988. in Russian.
2. Akrouf N., Sharshar T., Annane D. Mechanisms of brain signaling during sepsis. *Current Neuropharmacology.* 2009. 7(4). 296-301.
3. Téblick A., Peeters B., Langouche L., Van den Berghe G. Adrenal function and dysfunction in critically ill patients. *Nature Reviews Endocrinology.* 2019. 15(7). 417-27.
4. Deussing J., Chen A. The corticotropin-releasing factor family: physiology of the stress response. *Physiological Reviews.* 2018. 98. 2225-86.
5. Vanhorebeek I., Langouche L., Van den Berghe G. Endocrine aspects of acute and prolonged critical illness. *Nature Clinical Practice Endocrinology Metabolism.* 2006. 2(1). 20-31.
6. Pastores S.M., Annane D., Rochwerf B. 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. *Intensive Care Med.* 2018. 44. 474-7.
7. Annane D., Pastores S.M., Rochwerf B., Arlt W., Balk R.A., Beishuizen A., Briegel J., Carcillo J., Christ-Crain M., Cooper M.S., Marik P.E., Meduri G.U., Olsen K.M., Rodgers S.C., RN, MSN, Russell J.A., Van den Berghe G. 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). *Crit Care Med.* 2017. 45(12). 2078-88.
8. Annane D., Bellissant E., Bollaert P.E., Briegel J., Keh D., Kupfer Y. Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015. 12. CD002243. DOI 10.1002/14651858.CD002243.pub3.

9. Siemieniuk R.A.C., Meade M.O., Alonso-Coello P., Briel M., Evaniew N., Prasad M., Alexander P.E., Fei Y., Vandvik P.O., Loeb M., Guyatt G.H. Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015. 163(7). 519-28.
10. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., Antonelli M., Coopersmith C.M., French C., Machado F.R., McIntyre L., Ostermann M., Prescott H.S., Schorr C., Simpson S., Wiersinga W.J., Alshamsi F., Angus D.S., Arabi Y., Azevedo L., Beale R., Beilman G., Belley-Cote E., Burry L., Cecconi M., Centofanti J., Yataco A.C., Waele J.D., Dellinger R.P., Doi K., Du B., Estenssoro E., Ferrer R., Gomersall C., Hodgson C., Møller M.H., Iwashyna T., Jacob S., Kleinpell R., Klompas M., Koh Y., Kumar A., Kwizera A., Lobo S., Henry Masur H., McGloughlin S., Mehta S., Mehta Y., Mer M., Nunnally M., Oczkowski S., Osborn T., Papathanassoglou E., Perner A., Puskarich M., Roberts J., Schweickert W., Seckel M., Sevransky J., Sprung C.L., Welte T., Zimmerman J., Levy M. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021. 47(11). 1181-247.
11. Evdokimov E.A., Vlasenko A.V., Avdeev S.N. Respiratory support for patients in critical condition. Moscow. GEOTAR-Media. 2021. in Russian.
12. Millar J.E., Fanning J.P., McDonald C.I., McAuley D.F., Fraser J.F. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Crit Care.* 2016. 20. 387.
13. State Register of Medicines. <https://minzdrav.gov.ru/opendata/7707778246-grls/visual>. Accessed November 21, 2021. in Russian.
14. Comparison of systemic glucocorticoid preparations – UpToDate. URL: <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ENDO%2F64138>. Accessed November 21, 2021.
15. Sauneuf B., Chudeau N., Champigneulle B., Bouffard C., Antona M., Pichon N., Marrache D., Sonneville R., Marchalot A., Welsch C., Kimmoun A., Bouchet B., Messai E., Ricome S., Grimaldi D., Chelly J., Hanouz J.L., Mercat A., Terzi N. Pheochromocytoma crisis in the ICU: a French multicenter cohort study with emphasis on rescue extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med.* 2017. 45(7). e657-e665. DOI 10.1097/CCM.0000000000002333.
16. Chao A., Wang C.H., You H.C., Chou N.K., Yu H.Y., Chi N.H., Huang S.C., Wu I.H., Tseng L.J., Lin M.H., Chen Y.S. Highlighting Indication of extracorporeal membrane oxygenation in endocrine emergencies. *Sci Rep.* 2015. 24. 5. 13361.
17. Kathleen D., Pagana T., Pagana T., Mosby's Diagnostic and Laboratory Test Reference – Elsevier. 2019.
18. Combes A., Hajage D., Capellier G., Demoule A., Lavoué S., Guervilly C., Silva D.D., Zafrani L., Tirot P., Veber B., Maury E., Levy B., Cohen Y., Richard C., Kalfon P., Bouadma L., Mehdaoui H., Beduneau G., Lebreton G., Brochard L., Ferguson N.D., Fan E., Slutsky A.S., Brodie D., Mercat A. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2018. 24. 378(21). 1965-75.
19. Debaty G., Babaz V., Durand M., Gaide-Chevronnay L., Fournel E., Blancher M., Bouvaist H., Chavanon O., Maignan M., Bouzat P., Albaladejo P., Labarère J. Prognostic factors for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation recipients following out-of-hospital refractory cardiac arrest. A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation.* 2017. 112. 1.
20. Vasques F., Romitti F., Gattinoni L., Camporota L. How I wean patients from veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care.* 2019. 23(1). 316.
21. Fried J.A., Masoumi A., Takeda K., Brodie D. How I approach weaning from venoarterial ECMO. *Crit Care.* 2020. 24(1). 307.
22. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E., Rochwerf B., Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellingham G.J., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C., De Backer D.P., French C.J., Fujishima S., Gerlach H., Hidalgo J.L., Hollenberg S.M., Jones A.E., Karnad D.R., Kleinpell R.M., Koh Y., Lisboa T.C., Machado F.R., Marini J.J., Marshall J.C., Mazuski J.E., McIntyre

L.A., McLean A.S., Mehta S., Moreno R.P., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., Van der Poll T., Vincent J.L., Wiersinga W.J., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017. 43(3). 304-77.

23. Peeters B., Langouche L., Van den Berghe G. Adrenocortical Stress Response during the Course of Critical Illness. *Compr Physiol.* 2017. 8(1). 283-98.
24. Crowder C.M., Evers A.S. Mechanisms of anesthetic action (Chapter 24). *Anesthetic pharmacology: basic principles and clinical practice.* Cambridge: Cambridge University Press. 2011. 359-84.
25. Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R., Dedov I.I., Melnichenko G.A. *Endocrinology according to Williams. Neuroendocrinology.* Moscow. GEOTAR-Media. 2019. in Russian.