

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

doi : 10.52485/19986173_2024_1_1

УДК : 616.433, 616.45, 616-005.1

¹ Альтшулер Н.Э., ² Куцый М.Б., ³ Бахарев С.А., ⁴ Квасников А.М., ⁵ Попугаев К.А.
**СИНДРОМ КОРТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ:
ДАННОСТЬ ИЛИ РУКОВОДСТВО К ДЕЙСТВИЮ?**

¹ ФГБУ «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 АО «Европейский медицинский центр», 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 35;

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;

⁴ ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, стр. 21;

⁵ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119296, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

Цель исследования. Разработка дополнительного диагностического критерия раннего выявления надпочечниковой дисфункции, вызванной критическим состоянием (НДВКС) и сопровождающейся сосудистой недостаточностью у пациентов в критическом состоянии при применении экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО).

Материалы и методы. Проспективное когортное исследование было выполнено в отделении реанимации (29 пациентов на ЭКМО). Пациенты с НДВКС были распределены на следующие группы: Ia (с сосудистой недостаточностью и гипонатриемией) и Ib (с сосудистой недостаточностью без гипонатриемии). В обеих группах проводилось лечение гидрокортизоном при потребности в вазопрессорах $\geq 0,2$ мкг/кг/мин. Индекс кортикорезистентности (ИКР) = 536 (нмоль/л) / значение общего кортизола у пациента (нмоль/л).

Результаты. По результатам сравнительного анализа в группе Ia индекс кортикорезистентности по сравнению с группой Ib в день инициации ЭКМО был выше $Me\ 2,2-1,2$, $p=0,03$; в последние сутки ЭКМО был ниже – $Me\ 0,2-0,8$, $p=0,003$. Пациенты группы Ia были старше по возрасту ($Me\ 58$ против $Me\ 33$ лет). В день инициации ЭКМО по шкале SOFA пациенты достоверно значимо не различались. Смертность в группе Ia – 90,9%, в группе Ib – 50%, $p<0,05$.

Заключение. Прогностически высокий риск развития кортикорезистентности и высокой летальности наблюдался у пациентов старшей возрастной группы с сосудистой недостаточностью и гипонатриемией при подключении к ЭКМО с индексом кортикорезистентности $\geq 2,2$. Пациенты старшей возрастной группы ($Me\ 58$ лет) нуждаются в назначении гидрокортизона до развития гипонатриемии, увеличения индекса кортикорезистентности $\geq 2,2$, а следовательно, не рекомендовано ориентироваться на потребности в вазопрессорах $\geq 0,2$ мкг/кг/мин.

Ключевые слова: критическое состояние, гидрокортизон, экстракорпоральная мембранная оксигенация, глюкокортикоиды, резистентность

¹ Altshuler N.E., ² Kutcyi M.B., ³ Bakharev S.A., ⁴ Kvasnikov A.M., ⁵ Popugaev K.A.
CORTICORESISTANCE SYNDROME IN CRITICAL ILLNESS:

A GIVEN OR A GUIDE TO ACTION?

¹ A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA, 23 Marshal Novikov str.,
Moscow, Russia, 123098;

² European Medical Center, 35 Shchepkina str., Moscow, Russia, 129110;

³ National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health
of the Russian Federation, 24 Kashirskoe highway, Moscow, Russia, 115478;

⁴ N.V. Sklifosovskii Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Healthcare Department,
3 B. Suharevskaya sq, build. 21, Moscow, Russia, 129090;

⁵ National Medical Research Center of Paediatrics, 2 Lomonosov avenue, build. 1,
Moscow, Russia, 119296

The aim of the research. Development of an additional diagnostic criterion for the early detection of CIRCI accompanied by vascular insufficiency in critically ill patients using ECMO.

Materials and methods. A prospective cohort study was performed in the intensive care unit (29 patients on ECMO). Patients with CIRCI were divided into: Ia (with vascular insufficiency and hyponatremia) and Ib (vascular insufficiency without hyponatremia). Both groups were treated with hydrocortisone when vasopressor requirements were $\geq 0,2$ mcg/kg/min. Corticoreistance index CRI = 536 (nmol/l) / patient's total cortisol value (nmol/l).

Results. According to the results of a comparative analysis, in group Ia the CRI compared to group Ib on the day of initiation of ECMO was higher $Me\ 2,2-1,2$, $p = 0,03$; in the last day ECMO was lower – $0,2-0,8$ $p = 0,003$. Patients in group Ia were older in age ($Me\ 58$ vs. 33 years). On the day of ECMO initiation, patients did not differ significantly on the SOFA. Mortality in group Ia is $90,9\%$, in group Ib – 50% , $p < 0,05$.

Conclusions. A prognostically high risk of developing corticoreistance and high mortality was observed in patients of the older age group with vascular insufficiency and hyponatremia when connected to ECMO with a corticoreistance index $\geq 2,2$. Patients in the older age group ($Me\ 58$ years old) need to be prescribed hydrocortisone before the development of hyponatremia, an increase in the corticoreistance index $\geq 2,2$, and therefore, it is not recommended to focus on the need for vasopressors $\geq 0,2$ mcg/kg/min.

Keywords: critical illness, hydrocortisone, extracorporeal membrane oxygenation, glucocorticoids, resistance

Критическое состояние (КС) – это комплекс патофизиологических изменений в организме, требующих замещения функций жизненно важных органов и систем для предотвращения неминуемой смерти [1, 2]. С точки зрения течения КС и выживания пациента, принципиально важными является адекватное функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [1]. При КС изменения в системе гипоталамус-гипофиз-надпочечники рассматриваются как надпочечниковая дисфункция, вызванная критическим состоянием (НДВКС), характеризующаяся снижением выработки кортизола и/или резистентностью тканей-мишеней к кортизолу [3]. На сегодняшний день НДВКС характеризуют как нарушение регуляции системного воспаления, обусловленного неадекватной внутриклеточной глюкокортикоид-опосредованной противовоспалительной активностью у пациентов в КС. НДВКС ассоциировано с повышением уровня маркеров воспаления, гиперкоагуляцией, длительностью нахождения в отделении интенсивной терапии и летальностью [3]. Следует отметить, что НДВКС может сопровождаться сосудистой недостаточностью. Данное дополнение не прописано в понятии НДВКС, следовательно, и не позволяет клиницисту рассматривать надпочечниковую дисфункцию у пациентов с сосудистой недостаточностью в рамках дифференциальной диагностики.

Целью назначения глюкокортикоидных препаратов при НДВКС является снижение системного воспаления и купирование сосудистой недостаточности. Однако до сегодняшнего дня окончательное решение в отношении времени назначения гидрокортизона при развитии сосудистой недостаточности, вызванной критическим состоянием, не принято. В международных рекомендациях по лечению сепсиса и септического шока от 2021 года впервые было предложено введение гидрокортизона пациентам, находящимся в септическом шоке, не дожидаясь достижения нормоволемии через 4 часа

от момента введения норадреналина или адреналина в дозе не менее 0,25 мкг/кг/мин [4]. 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» [5].

Рассмотрение НДВКС в рамках КС вне септического шока, требующей проведения заместительной гормональной терапии гидрокортизоном при сосудистой недостаточности и потребности в вазопрессорах, остается не решенным вопросом на сегодняшний день из-за ряда факторов: отсутствия согласованных диагностических критериев оценки НДВКС вне септического шока; НДВКС является динамическим процессом и может развиваться в любой момент при проведении интенсивной терапии. Особую проблему при развитии НДВКС составляет не только снижение выработки кортизола, но и развитие резистентности тканей-мишеней к кортизолу, что, в свою очередь, проявляется высоким уровнем кортизола в плазме крови – кортикорезистентностью на фоне сосудистой недостаточности и нечувствительностью к проводимой терапии вазопрессорами [3, 6].

В приведенной статье Ананне Д. и соавт. кортикорезистентность рассматривалась в день начала септического шока при уровне кортизола 938 нмоль/л и выше в плазме крови и была сопряжена с высокой смертностью [7]. Аналогичные данные получены в целом ряде исследований [8].

На сегодняшний день нет работ, анализирующих причины, которые привели к развитию кортикорезистентности и к высокой летальности в рамках НДВКС; не рассматривается степень проявления клинико-лабораторных признаков НДВКС; отрицается оценка эффективности лечения гидрокортизоном (положительный гемодинамический ответ на введение гидрокортизона) без диагностического теста с синтетическим адренокортикотропным гормоном.

Целью работы явилась разработка дополнительного диагностического критерия раннего выявления надпочечниковой дисфункции, вызванной критическим состоянием и сопровождающейся сосудистой недостаточностью.

Материалы и методы. В проспективное одноцентровое исследование было включено 29 пациентов, нуждающихся в проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации ЭКМО. Подключение к ЭКМО происходило как на этапе первичного госпиталя с последующей транспортировкой пациентов в центр ЭКМО, так и в отделении реанимации и интенсивной терапии в центре ЭКМО, где и проводилось дальнейшее их лечение.

Проведение данного исследования было одобрено этическим комитетом ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (протокол № 9 от 25.04.2016). Критерии включения в исследование: пациенты старше 18 лет с сосудистой недостаточностью, потребностью в вазопрессорах $\geq 0,2$ мкг/кг/мин при проведении ЭКМО. Критерии исключения: беременность, смерть мозга, применение синтетических глюкокортикоидов, наличие в анамнезе заболеваний надпочечников. Наблюдение за пациентами при проведении ЭКМО осуществлялось в отделениях реанимации и интенсивной терапии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Пациенты были разделены на две группы – Ia и Ib. Группу Ia (n=11) составляли пациенты с сосудистой недостаточностью и гипонатриемией (CH⁺, ГипоNa⁺). В группу Ib (n=18) входили пациенты с изолированной сосудистой недостаточностью без гипонатриемии (CH⁺, ГипоNa⁻).

Дополнительно к лечению норадреналином в обеих группах была назначена внутривенная заместительная гормональная терапия гидрокортизоном 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 200 мг 4 раза в сутки (6.00-12.00-18.00-24.00) [8]. 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.

Период наблюдения пациентов начинался с момента проведения ЭКМО и велся до его завершения. Демографические характеристики представлены описательной статистикой. Сбор анамнеза был

осуществлен согласно 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 следующим шкалам: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). Критерии начала проведения вено-венозной ЭКМО основывались на существующих рекомендациях [9, 10, 11, 12, 13]. 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 взятие крови на нулевые сутки (C0) в день начала применения ЭКМО, далее первые, третьи, пятые, седьмые сутки (C1, C3, C5, C7) и далее через каждые двое суток до момента отлучения от ЭКМО/смерть на ЭКМО. Проводилась оценка гипоталамо-надпочечниковой оси (общий кортизол, АКТГ). Время забора крови на АКТГ и общий кортизол на C0 зависели от времени начала применения ЭКМО. Последующая оценка уровня гормонов выполнялась до 8.00 из центрального венозного катетера. В рамках исследования было решено ориентироваться на существующие референсные значения АКТГ и общего кортизола в плазме крови.

Наша гипотеза состояла в том, что разработанный индекс кортикорезистентности поможет выделить категорию пациентов с высоким риском развития кортикорезистентности в будущем и позволит рекомендовать выделенную категорию пациентов для рассмотрения в рамках НДВКС с сосудистой недостаточностью до применения ЭКМО. Учитывая существующие разночтения во мнениях об уровне общего кортизола в диагностике НД при КС, было принято решение основываться на общепринятом верхнем референсном значении – 536 нмоль/л – для расчета индекса кортикорезистентности. Индекс кортикорезистентности (ИКР) рассчитывали, основываясь на верхней границе (536 нмоль/л) референсных значений общего кортизола (171-536 нмоль/л) в плазме крови. $ИКР = 536 \text{ (нмоль/л)} / \text{значение общего кортизола у пациента (нмоль/л)}$.

В ниже представленных таблицах приведены только те лабораторные показатели, которые при межгрупповом сравнительном анализе продемонстрировали статистически значимые отличия ($p < 0,05$). Значения проанализированных лабораторных критериев, для которых межгрупповые отличия не достигли уровня статистической значимости ($p > 0,05$), можно получить по запросу у корреспондента.

Статистическая обработка данных выполнялась в программе IBM SPSS Statistics. Для оценки исследуемых групп были использованы методы описательной статистики (Me – медиана, Q1 – первая квартиль и Q3 – третья квартиль). Достоверность данных определялась непараметрическими критериями. 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 подчинялись нормальному распределению, мы воспользовались непараметрическими критериями. Достоверность различий между двумя несвязанными группами оценивалась критерием Манна-Уитни (U). Критический уровень значимости при проверке нулевой гипотезы принимался $< 0,05$.

Результаты. Пациенты группы Ia (CH+, ГипоNa+) были достоверно старше по возрасту (Me 58 против 33 лет), при этом количество пациентов с вирусной и бактериальной пневмонией и частота переводов из клиники первичной госпитализации преобладали в подгруппе Ib (CH+, ГипоNa-) (таб. 1).

Таблица 1.

Сравнение подгрупп Ia (CH+, ГипоNa+) и Ib (CH+, ГипоNa-) по демографическим показателям, спектру сопутствующей патологии, основному заболеванию, тяжести состояния пациентов до начала ЭКМО

Параметры	Подгруппа Ia (CH+, ГипоNa+), n=11	Группа Ib (CH+, ГипоNa-), n=18	P
Возраст, лет	58 (46-67)	33 (32-46)	0,012
Пол, м/ж, n	6-May	10-Aug	
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме (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 корригуемая ИВЛ:			
- бактериальная пневмония, n (%)	2 (16,7)	5 (41,7)	0,01
- вирусная пневмония, n (%)	5 (45,5)	13 (72,2)	0,001
Причина острой сердечно-сосудистой недостаточности:			
- миокардит, n (%)	3 (75)	0	—
- острый инфаркт миокарда, n (%)	1 (25)	0	—
- остановка сердечной деятельности, n (%)	0	0	—
Перевод из клиники первичной госпитализации, n (%)	10 (91%)	17 (94%)	0,001
Длительность от начала заболевания до:			
- поступления в ОРИТ, сутки	3 (2-10)	3,5 (1-7)	0,1
- начала ЭКМО, Ме (Q1-Q3), сутки	4 (3-9)	4 (2-8)	0,2

По результатам оценки состояния пациентов на момент подключения ЭКМО по шкале APACHE II, количество баллов было статистически значимо выше в подгруппе Ia (CH+, ГипоNa+). Период наблюдения за пациентами в подгруппе Ib (CH+, ГипоNa-) был длительнее, чем в подгруппе Ia (CH+, ГипоNa+) (таб. 2).

Таблица 2.

Сравнение подгрупп Ia и Ib по тяжести состояния перед подключением ЭКМО, по длительности проведения ЭКМО

Параметры	Подгруппа Ia (CH+, ГипоNa+), n=11	Группа Ib (CH+, ГипоNa-), n=18	p
APACHE, Ме (Q1-Q3)	27 (23-37)	20,5 (18-23,2)	0,012
Общая длительность ЭКМО, Ме (Q1-Q3)	7 (3-9)	11 (6,7-18)	0,028
Длительность ВВ ЭКМО, Ме (Q1-Q3)	6 (5-10)	12 (8-16)	0,01

При анализе функции почек было выявлено, что у пациентов в группе Ia (CH+, ГипоNa+) уровень креатинина (Ме 214, 103, 99 мкмоль/л) в плазме крови был выше на всем протяжении исследования по сравнению с подгруппой Ib (CH+, ГипоNa-) (Ме 110, 72, 81 мкмоль/л). 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. Во всех исследовательских точках концентрация общего билирубина при подключении к ЭКМО была статистически значимо выше в подгруппе Ia (CH+, ГипоNa+) (Ме 38,

43,9, 53 мкмоль/л) по сравнению с подгруппой Iб (СН+, ГипоNa-), (Ме 18, 17,5, 18,5 мкмоль/л). На протяжении всего наблюдения печеночный цитолиз достоверно значимо преобладал в подгруппе Ia (СН+, ГипоNa+) по сравнению с подгруппой Iб (СН+, ГипоNa-).

Уровень общего кортизола в подгруппе Ia (СН+, ГипоNa+) в исследовательских точках 1 (день инициации ЭКМО) и 2 (третьи сутки ЭКМО) был ниже по сравнению с подгруппой Iб (СН+, ГипоNa-). В то же время в исследовательской точке 3 (последние сутки на ЭКМО) общий кортизол в подгруппе Ia (СН+, ГипоNa+) значительно превышал референсные значения и статистически значимо отличался от подгруппы Iб (СН+, ГипоNa-).

Потребность в дозе норадреналина при инициации ЭКМО была одинакова между подгруппами Ia (СН+, ГипоNa+) и Iб (СН+, ГипоNa-). При динамической оценке в подгруппе Ia (СН+, ГипоNa+) в исследовательской точке 2 и 3 высокие дозы норадреналина статистически значимо отличались от подгруппы Iб (СН+, ГипоNa-) (таб. 3).

Таблица 3.

Сравнение подгрупп Ia и Iб 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-a (СН+, ГипоNa+), n=11	Группа I-б (СН+, ГипоNa-), n=18	p
<i>Исследовательская точка 1, день инициации ЭКМО</i>			
Креатинин, мкмоль/л, Ме (Q1-Q3)	214 (111-252)	110 (75-161)	0,012
SOFA, Ме (Q1-Q3)	12 (10-13)	11,5 (7,7-12)	0,1
Общий билирубин, мкмоль/л, Ме (Q1-Q3)	38 (29-49)	18 (16,2 -21)	0,001
АЛТ, Ед/л, Ме (Q1-Q3)	123 (89-178)	40 (23-61)	0,001
АСТ, Ед/л, Ме (Q1-Q3)	69 (55-89)	48,5 (42-60,5)	0,04
Натрий, ммоль/л, Ме (Q1-Q3)	134 (133-135)	147 (142,7-154)	0,001
Хлор, ммоль/л, Ме (Q1-Q3)	108 (97-110)	110 (108-115)	0,012
Общий кортизол, нмоль/л, Ме (Q1-Q3)	249 (234-456)	491 (320-1655)	0,04
Индекс кортикорезистентности	2,2 (0,7-2,3)	1,2 (0,9-1,5)	0,03
<i>Исследовательская точка 2, третьи сутки (С3) ЭКМО</i>			
Креатинин, мкмоль/л, Ме (Q1-Q3)	103 (96-214)	72 (57-131)	0,04
Общий билирубин, мкмоль/л, Ме (Q1-Q3)	43,9 (29-105)	17,5 (10,4-21,7)	0,014
АЛТ, Ед/л, Ме (Q1-Q3)	131 (100-782)	31 (13-184)	0,001
АСТ, Ед/л, Ме (Q1-Q3)	88,5 (48,7-140)	35 (23-123)	0,04
Хлор, ммоль/л, Ме (Q1-Q3)	108 (104-111)	116 (114-118)	0,04
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1-Q3)	0,35 (0,11-6,1)	0,04 (0,03-0,1)	0,04
АКТГ, пг/мл, Ме (Q1-Q3)	38,5 (9,2-54,7)	9,2 (1,9-13,9)	0,007
Общий кортизол, нмоль/л, Ме (Q1-Q3)	381 (221-675)	606 (448-834)	0,03
Индекс кортикорезистентности	1,1 (0,5-2,2)	0,7 (0,5-1,1)	0,2
<i>Исследовательская точка 3, последние сутки на ЭКМО</i>			
SOFA, Ме (Q1-Q3)	12,5 (10,5-15)	9 (8-11)	0,009
Креатинин, мкмоль/л, Ме (Q1-Q3)	99 (93-245)	81 (66,7-154)	0,039
Общий билирубин, мкмоль/л, Ме (Q1-Q3)	53 (31-98)	18,5 (14,7-61,2)	0,01
АЛТ, Ед/л, Ме (Q1-Q3)	115 (90-150)	35 (21-49)	0,01

Тромбоциты, 109/л, Ме (Q1-Q3)	80 (35-120)	121 (50-221)	0,04
Норадреналин, мкг/кг/мин, Ме (Q1-Q3)	0,67 (0,25-4)	0,2 (0,05-0,6)	0,04
Общий кортизол, нмоль/л, Ме (Q1-Q3)	1986 (1128-2375)	661 (347-1300)	0,028
Индекс кортикорезистентности	0,2 (0,2-0,6)	0,8 (0,5-1,4)	0,003

Индекс кортикорезистентности (ИКР). По результатам сравнительного анализа мы наблюдали, что у пациентов с сосудистой недостаточностью и с явными клинико-лабораторными признаками НДВКС (группа Ia, n=11) ИКР снижался с 2,2 (исследовательская точка 1, день инициации ЭКМО) до 0,2 (исследовательская точка 3, последние сутки ЭКМО). Важный факт – в подгруппе Ia смертность достигала 90,9%.

В таблице 4 представлена частота и спектр развития осложнений в группах Ia (CH+, ГипоNa+) и Ib (CH+, ГипоNa-) при проведении ЭКМО.

Таблица 4.

Осложнения в подгруппах Ia (CH+, ГипоNa+) и Ib (CH+, ГипоNa-) при проведении ЭКМО

<i>Частота осложнений и сроки их развития в подгруппе Ia (CH+, ГипоNa+), n=11</i>		
Типы осложнений	Частота развития, n (%)	Сроки развития, сутки Ме (Q1-Q3)
Сердечная дисфункция*	2 (18,2%)	3 (3,5)
Желудочно-кишечная дисфункция*	7 (63,6%)	4 (2-5,5)
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 Ib (CH+, ГипоNa-), n=18</i>		
Типы осложнений	Частота развития, n (%)	Сроки развития, сутки Ме (Q1-Q3)
Сердечная дисфункция*	2 (11,1%)	3,5 (3)
Желудочно-кишечная дисфункция*	2 (11,1%)	3,5 (3)
Печеночная дисфункция*	2 (11,1%)	4 (3,5)
ТЭЛА*	1 (5,6%)	2
ДВС*	1 (5,6%)	7
Общая летальность, n (%)	9 (50%)	–

Примечание: * – p<0,05 (сравнение подгрупп Ia и Ib)

В группе Ia (CH+, ГипоNa+) частота осложнений и летальность были статистически значимо выше по сравнению с группой Ib (CH+, гипоNa-). В группе Ia на вторые сутки от момента подключения ЭКМО развитие септического шока наблюдали у 10/11 пациентов (91%). В группе септический шок 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 септического шока составила 4 дня. Обратимость септического шока у пациентов в подгруппе Ib (CH+, ГипоNa-), тяжесть состояния которых исходно не различалась с подгруппой Ia (CH+, ГипоNa+), показала статистически значимое снижение прогностической шкалы SOFA и лучшую выживаемость на фоне приема гидрокортизона.

Обсуждение. Проведенное исследование посвящено проблеме надпочечниковой дисфункции у пациентов, находящихся в КС и требующих проведения высокоагрессивного метода интенсивной терапии – ЭКМО. С патофизиологической точки зрения, для выживания пациента, находящегося в КС,

наибольшую значимость имеет функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [14]. В связи с этим проведенное исследование было посвящено изучению НД у пациентов, нуждающихся в проведении ЭКМО. По данным различных авторов, при развитии КС частота НД составляет 30-70% [14]. В нашем исследовании, представленном ранее, частота НД у пациентов с ЭКМО составила 61,7% [1]. Можно выделить несколько причин достаточно большого разброса данных о частоте развития НД у пациентов в КС. Во-первых, различные популяции реанимационных пациентов, вероятно, будут иметь различные механизмы формирования НД. Этот аспект будет подробно рассмотрен далее. Во-вторых, большое значение в выявлении надпочечниковой дисфункции, ассоциированной с развитием КС, имеет настороженность лечащей команды и осознание значимости этой проблемы.

Однако наибольшее значение в выявлении НД, ассоциированной с КС, имеют диагностические подходы, которые используют для интерпретации клинической ситуации. Классические эндокринологические проявления НД у пациентов в КС часто маскируются проявлениями заболеваний, приведших к развитию КС или состояний, обусловленных непосредственно КС [3, 5]. Признанием трудности диагностики надпочечниковой дисфункции, ассоциированной 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 клиничко-лабораторных данных [15].

Результаты проведенного нами исследования позволили создать критерии для раннего выявления НД и доказать целесообразность выделения комбинации артериальной гипотензии и гипонатриемии в качестве достоверных диагностических критериев НД, ассоциированной с КС. Критическое состояние представляет собой чрезвычайно специфическое клиническое состояние, характеризующееся полиморфностью клинических проявлений и большим количеством вероятных причин, которые могут приводить 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 принять своевременное решение о назначении заместительной терапии гидрокортизоном.

Такой диагностический подход к выявлению эндокринопатий, ассоциированных с КС, напоминает общепризнанный на сегодня подход к назначению гидрокортизона при септическом шоке, когда этот диагноз является достаточным основанием для назначения заместительной гормональной терапии без необходимости исследования уровней АКТГ, кортизола, свободного кортизола и без необходимости проведения стимуляционных тестов с адренокортикотропным гормоном.

Одной из объективных трудностей проблемы НДВКС является выраженная неоднородность популяции пациентов, находящихся в КС и требующих применения высокоагрессивных методов лечения. Неоднородны этиология КС, ведущие патогенетические механизмы, через которые реализуется КС, используемые высокоагрессивные методы лечения. В этой связи разнятся и исходы заболеваний в различных популяциях пациентов, находящихся в КС. Патофизиологические механизмы развития НДВКС, ассоциированных с развитием КС, также отличаются в изучаемой популяции пациентов [3, 16].

В зависимости от характера основного заболевания, приведшего к развитию КС и сопутствующей патологии, НД могут быть первичными, вторичными/третичными или быть обусловленными резистентностью тканей к синтезируемым гормональным препаратам [17]. Результаты представленного исследования позволили выявить, что в группе популяции пациентов с ЭКМО, имевших НД и гипонатриемию (группа Ia), в отличие от пациентов без гипонатриемии (группа Ib) в последние сутки наблюдения уровень общего кортизола существенно возрос (Ме 1986 нмоль/л (ИКР, Ме 0,2) и Ме 661 нмоль/л (ИКР, Ме 0,8) 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.

Проблема кортикорезистентности не является новой для медицины КС [17]. 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 с вено-венозной 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.

Таким образом, длительное проведение ЭКМО в подгруппе Ib (СН+, ГипоNa-) было обусловлено лучшей выживаемостью по сравнению с подгруппой Ia (СН+, ГипоNa+), 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, т. е. пациентов «серой зоны» с артериальной гипотензией, но еще не развившейся гипонатриемией.

Разделение пациентов с СН на две подгруппы в зависимости от наличия/отсутствия гипонатриемии позволило нам оценить своевременность, а следовательно, и эффективность назначения гидрокортизона у пациентов с явной клинко-лабораторной картиной НД и у пациентов в «серой зоне» с сосудистой недостаточностью без гипонатриемии.

Уровень АКТГ статистически значимо отличался у пациентов с очевидной НД по сравнению с пациентами «серой зоны», но при этом АКТГ оставался в пределах референсных значений. Данный факт не дает возможности интерпретировать уровень АКТГ с целью диагностики НД/прогнозирования исходов в медицине КС. Содержание кортизола также не является критерием диагностики НД, но необходимо при оценке кортикорезистентности – прогностического критерия.

На основании полученных данных, ИКС (как динамический показатель) подтверждает, что пациенты с явными признаками НДВКС (СН+, гипонатриемия) впоследствии развивают кортикорезистентность и рефрактерный септический шок. Таким образом, следует рассмотреть ИКС в рамках СН при проведении ЭКМО с двух позиций: 1) прогностически высокий риск развития кортикорезистентности, а следовательно, и летальности при ИКС $\geq 2,2$; 2) ИКС $< 0,2$ – высокий риск смертности (рис. 1).

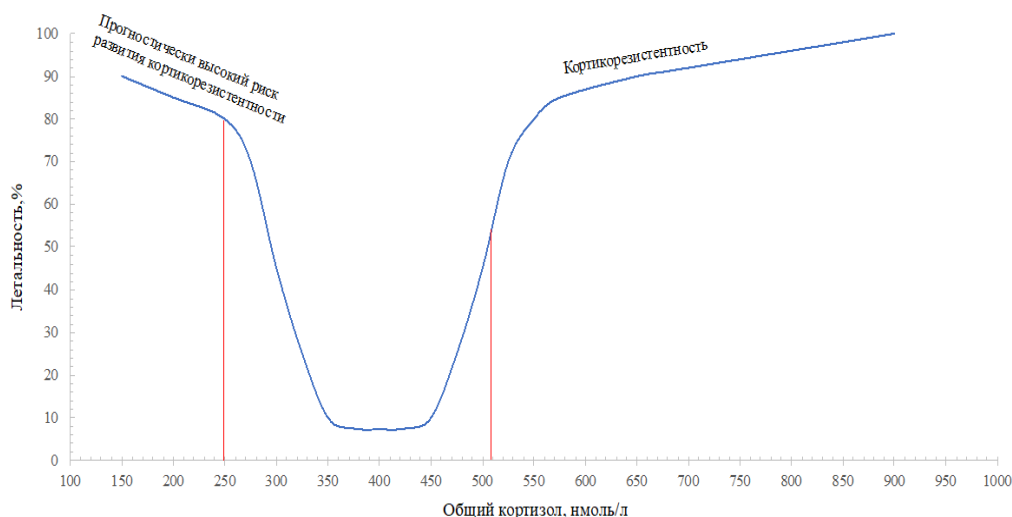


Рис. 1. Зависимость летальности от уровня общего кортизола в плазме

Выполненное исследование продемонстрировало, что надпочечниковая дисфункция у пациентов на ЭКМО является, как минимум, одной из причин или одним из патогенетических механизмов развития острой почечной, печеночной дисфункции и сосудистой недостаточности. Вероятно, развитие ПОД в

подгруппе Ia (СН+, ГипоNa+) обусловлено выраженностью и длительностью НД еще до подключения к ЭКМО и, как следствие, формированием необратимой ПОД. Гипонатриемия на фоне низкого уровня кортизола в подгруппе Ia (СН+, ГипоNa+) 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 Ib (СН+, ГипоNa-), 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 Ia (СН+, ГипоNa+) обусловлена более поздним началом лечения гидрокортизоном, отсутствие эффективности которого вызвано развитием впоследствии кортикорезистентности. В подгруппе Ib (СН+, ГипоNa-), «серой зоне» с сосудистой недостаточностью без гипонатриемии, на фоне введения гидрокортизона имело место повышение чувствительности катехоламиновых, и как результат, происходило снижение и полная отмена норадреналина.

Пациенты подгруппы Ib (СН+, ГипоNa-), показали положительную динамику в разрешении органной дисфункции по сравнению с группой Ia (СН+, ГипоNa+). 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 (СН+, ГипоNa+) и Ib (СН+, ГипоNa-) была обусловлена длительностью основного заболевания, а также переводом пациентов из клиники первичной госпитализации.

Пациенты группы Ib (СН+, ГипоNa-) 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.

Таким образом, полученные результаты доказывают корректность тактики, заключающейся в интерпретации комбинации сосудистой недостаточности и гипонатриемии у пациентов в КС, требующих применения ЭКМО, как очевидного наличия НД. В таких ситуациях обязательным является назначение гидрокортизона. Назначение гидрокортизона при НД, проявляющейся сосудистой недостаточностью без гипонатриемии, позволяет упредить развитие кортикорезистентности, а следовательно, и развитие рефрактерного септического шока. 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. В таких ситуациях применение гидрокортизона не требуется.

Для ранней диагностики НД необходимо провести дальнейшие исследования в рамках НД у пациентов в КС с сосудистой недостаточностью и потребностью в вазопрессорах $<0,2$ мкг/кг/мин; рассчитать в динамике индекс кортикорезистентности у данной категории пациентов и подтвердить/опровергнуть концепцию о необходимости ранней терапии гидрокортизоном (на этапе возникновения потребности в вазопрессорах).

Ограничением проведенного исследования является невозможность оценки степени кортикорезистентности на геномном/негеномном уровнях.

Заключение. Индекс кортикорезистентности – интегративный показатель степени обратимости патофизиологических процессов при развитии КС. Прогностически высокий риск развития кортикорезистентности и летальности наблюдался у пациентов старшей возрастной группы с индексом кортикорезистентности $\geq 2,2$, сосудистой недостаточностью и гипонатриемией при подключении к ЭКМО. Пациенты старшей возрастной группы (Me 58 лет) нуждаются в назначении гидрокортизона до развития гипонатриемии и увеличения индекса кортикорезистентности $\geq 2,2$, а следовательно, в этих случаях не рекомендовано ориентироваться на потребность в вазопрессорах $\geq 0,2$ мкг/кг/мин.

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. – 50% (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).

Бахарев С.А. – 10% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Квасников К.А. – 10% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Попугаев К.А. – 20% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Данные о соответствии научной специальности.

Научная специальность – 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

Список литературы

1. Альтшулер Н.Э., Губарев К.К., Куцкий М.Б., Попугаев К.А. Надпочечниковая дисфункция, вызванная критическим состоянием. Экстракорпоральная мембранная оксигенация. Применение естественного гидрокортизона. Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. 2023. 12 (1)). 66–77. doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-1-66-77
2. Тучина О.П. Нейро-иммунные взаимодействия в холинергическом противовоспалительном пути. Гены и Клетки. 2020 (1). 23-28. ISSN 2313-1829.
3. Annane D., Pastores S.M., Rochwerf B. et al. 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). 2078–2088. PMID 28938253. doi.org/10.1097/CCM.0000000000002737
4. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med. 2021. 47 (11). 1181–1247. PMID 34599691. doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y
5. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. 2016. Intensive Care Med. 2017. 43 (3). 304–377. PMID 2801605. doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6
6. Meduri G.U., Yates C.R. Systemic inflammation-associated glucocorticoid resistance and outcome of ARDS. Ann N Y Acad Sci. 2004. 1024. 24-53. doi: 10.1196/annals.1321.004.
7. Annane D., Sébille V., Troché G. et al. 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. JAMA. 2000 Feb 23. 283 (8). 1038-45. doi: 10.1001/jama.283.8.1038. PMID 10697064.
8. Annane D., Bellissant E., Bollaert P. et al. Corticosteroids for treating sepsis. Cochrane Database Syst. Rev. 2015. Vol. 2015 (12). CD002243.
9. Combes A., Hajage D., Capellier G. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2018. 24. 378(21). 1965-1975. doi: 10.1056/NEJMoa1800385.
10. Ferguson N.D., Fan E., Camporota L. et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. Intensive Care Med. 2012. 38.1573.
11. Braune S., Sieweke A., Brettner F. et al. 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. Intensive Care Med 2016. 42.1437.

12. Ouweneel D.M., Schotborgh J.V., Limpens J. et al. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2016. 42. 1922. doi: 10.1007/s00134-016-4536-8.
13. Debaty G., Babaz V., Durand M. et al. Prognostic factors for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation recipients following out-of-hospital refractory cardiac arrest. A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation.* 2017. 112. 1. doi: 10.1016/j.resuscitation.2016.12.011.
14. Arcellana A.E., Lim K.W., Arcegoni M., Jimeno C. The Development of a Protocol for Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) at a Tertiary Hospital. *J ASEAN Fed Endocr Soc.* 2022. 37 (1).14-23. doi:10.15605/jafes.037.01.03
15. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., Antonelli M., Coopersmith CM, French C et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021. 47 (11).1181–1247. PMID 34599691 doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y
16. 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 Stephen M. Pastores, Djillali Annane, Bram Rochweg and The Corticosteroid Guideline Task Force of SCCM and ESICM
17. Nicolaides N.C., Charmandari E. Novel insights into the molecular mechanisms underlying generalized glucocorticoid resistance and hypersensitivity syndromes. *Hormones Athens.* 2017. 16 (2). 124–138. PubMed

References:

1. Altshuler N.E., Gubarev K.K., Kutsiy M.B., Popugaev K.A. Adrenal Dysfunction Caused by a Critical Condition During Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care.* 2023. 12 (1). 55–66. doi: 10.23934/2223-9022-2023-12-1-66-77. in Russian.
2. Tuchina O.P. Neuro-immune interactions in the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Genes and Cells.* 2020. (1). 23-28. ISSN 2313-1829. in Russian.
3. Annane D., Pastores S.M., Rochweg B. et al. 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). 2078–2088. PMID 28938253. doi.org/10.1097/CCM.0000000000002737
4. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021. 47 (11). 1181–1247. PMID 34599691. doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y
5. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. 2016. *Intensive Care Med.* 2017. 43 (3). 304–377. PMID 2801605. doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6
6. Meduri G.U., Yates C.R. Systemic inflammation-associated glucocorticoid resistance and outcome of ARDS. *Ann N Y Acad Sci.* 2004. 1024. 24-53. doi: 10.1196/annals.1321.004.
7. Annane D., Sébille V., Troché G. et al. 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA.* 2000 Feb 23. 283 (8). 1038-45. doi: 10.1001/jama.283.8.1038. PMID 10697064.
8. Annane D., Bellissant E, Bollaert P. et al. Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. Vol. 2015 (12). CD002243.
9. Combes A., Hajage D., Capellier G. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2018. 24.378(21).1965-1975. doi: 10.1056/NEJMoa1800385.
10. Ferguson N.D., Fan E., Camporota L. et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med.* 2012. 38.1573.
11. Braune S., Sieweke A., Brettner F. et al. 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. *Intensive Care Med* 2016. 42.1437.

12. Ouweneel D.M., Schotborgh J.V., Limpens J. et al. . Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2016. 42. 1922. doi: 10.1007/s00134-016-4536-8.
13. Debaty G., Babaz V., Durand M. et al. Prognostic factors for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation recipients following out-of-hospital refractory cardiac arrest. A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation.* 2017. 112. 1. doi: 10.1016/j.resuscitation.2016.12.011.
14. Arcellana A.E., Lim K.W., Arcegon M., Jimeno C. The Development of a Protocol for Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) at a Tertiary Hospital. *J ASEAN Fed Endocr Soc.* 2022. 37 (1).14-23. doi:10.15605/jafes.037.01.03
15. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., Antonelli M., Coopersmith CM, French C et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021. 47 (11).1181–1247. PMID 34599691 doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y
16. 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 Stephen M. Pastores^{1*}, Djillali Annane^{2*}, Bram Rochwerg³ and The Corticosteroid Guideline Task Force of SCCM and ESICM
17. Nicolaides N.C., Charmandari E. Novel insights into the molecular mechanisms underlying generalized glucocorticoid resistance and hypersensitivity syndromes. *Hormones Athens.* 2017. 16 (2). 124–138. PubMed