

## Изменения в системе гипофиз–надпочечники при применении экстракорпоральной мембранной оксигенации: проспективное исследование

Н.Э. Альтшулер<sup>1</sup>, М.Б. Куцый<sup>2</sup>, Н.М. Кругляков<sup>1</sup>,  
К.К. Губарев<sup>1</sup>, Г.И. Багжанов<sup>1</sup>, К.А. Попугаев<sup>1\*</sup>3

<sup>1</sup> ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА, Москва, Россия

<sup>2</sup> АО «Европейский медицинский центр», Москва, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ, Москва, Россия

### Реферат

**АКТУАЛЬНОСТЬ.** Оценка нарушений функций надпочечников у пациентов в критическом состоянии и методы их коррекции крайне затруднительны. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Анализ содержания адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола в динамике в плазме крови при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Проспективное исследование было выполнено в отделении реанимации (47 пациентов на ЭКМО). Оценка уровня кортизола и АКТГ проводилась: в день инициации ЭКМО (C0), на первые (C1) и далее каждые вторые сутки (C3–C5–C7–C9) до момента завершения ЭКМО. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Медиана уровня кортизола в плазме крови была выше у умерших на третьи сутки (C3) (433–636;  $p = 0,05$ ), седьмые (C7) (439–1063;  $p = 0,03$ ), тринадцатые (C13) (652–789;  $p = 0,05$ ) и последние сутки наблюдения (475–1474;  $p = 0,001$ ) соответственно. Уровень АКТГ в крови был выше у умерших непосредственно в день начала проведения ЭКМО и на третьи сутки наблюдения: C0 (12–22;  $p = 0,018$ ), C3 (10,3–19,6;  $p = 0,04$ ) соответственно. Анализ ROC-кривой показал, что уровень кортизола демонстрирует чувствительность 71% и специфичность 89% в отношении неблагоприятного исхода при проведении ЭКМО. **ОБСУЖДЕНИЕ.** Жизнеспасающая методика ЭКМО в условиях критического состояния ассоциирована с высоким риском развития ряда осложнений, в том числе

## Changes in the pituitary-adrenal system for extracorporeal membrane oxygenation: prospective study

N.E. Altshuler<sup>1</sup>, M.B. Kutcyi<sup>2</sup>, N.M. Kruglyakov<sup>1</sup>,  
K.K. Gubarev<sup>1</sup>, G.I. Bagzhanov<sup>1</sup>, K.A. Popugaev<sup>1\*</sup>3

<sup>1</sup> A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA, Moscow, Russia

<sup>2</sup> European Medical Center, Moscow, Russia

<sup>3</sup> N.V. Sklifosovskii Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

### Abstract

**INTRODUCTION.** At the moment, assessing adrenal dysfunction in patients in critical condition and ways to correct this function with hormone replacement therapy are extremely difficult. **OBJECTIVE.** Analysis of changes in the dynamics of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisol levels in blood plasma during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). **MATERIALS AND METHODS.** The prospective study was performed in intensive care unit (47 patients on ECMO). After connecting ECMO (D0), (D1–D3–D5–D7–D9), and until the completion of ECMO, assessment of cortisol and ACTH levels was carried out. **RESULTS.** The median level of cortisol in blood plasma was higher in the deceased patients on the third day (D3) ( $p = 0.05$ ), D7 ( $p = 0.03$ ); D13 ( $p = 0.05$ ) and the last day of observation ( $p = 0.001$ ), respectively. The level of ACTH in the blood of deceased patients was higher immediately on the day of ECMO initiation (D0) and on day 3 (D3) of observation: D0 ( $p = 0.018$ ); D3 ( $p = 0.04$ ), respectively. Analysis of the ROC curve showed that cortisol levels show a sensitivity of 71% and a specificity of 89% to an adverse outcome during ECMO. **DISCUSSION.** The life-saving ECMO technique, in critical conditions, is associated with a high risk of increasing of complications, including potentially lethal ones. Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) clinically manifests itself as inadequate adrenal activity, taking into account the augmentation of the disease severity. This activity is expressed

и потенциально летальных. Надпочечниковая дисфункция, вызванная критическим состоянием (НДВКС), клинически проявляется как неадекватная активность надпочечников, с учетом нарастания тяжести заболевания. Данная активность выражается в виде снижения выработки и/или резистентности к эндогенному кортизолу, что и было подтверждено проведенным исследованием. Рассмотрение НДВКС при применении ЭКМО более объективно отражает нарушение системы гипофиз–надпочечники. **Выводы.** 1. У пациентов при проведении ЭКМО выявляется НДВКС. 2. Высокий уровень кортизола в плазме у пациентов на ЭКМО является предиктором неблагоприятного исхода. 3. Уровень АКТГ в плазме крови выше у пациентов с неблагоприятным исходом. 4. Высокий уровень кортизола в плазме не является критерием для принятия решения об инициации лечения гидрокортизоном.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** критическое состояние, гидрокортизон, кортизол, экстракорпоральная мембранная оксигенация, надпочечники, аденокортикотропный гормон

\* *Для корреспонденции:* Попугаев Константин Александрович — д-р мед. наук, профессор РАН, заместитель директора — руководитель регионального сосудистого центра ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ, заведующий кафедрой анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА, Москва, Россия; e-mail: stan.popugaev@yahoo.com

☑ *Для цитирования:* Альтшулер Н.Э., Куций М.Б., Кругляков Н.М., Губарев К.К., Багжанов Г.И., Попугаев К.А. Изменения в системе гипофиз–надпочечники при применении экстракорпоральной мембранной оксигенации: проспективное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2022;3:69–81. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-3-69-81>

📧 *Поступила:* 21.01.2022

📧 *Принята к печати:* 01.06.2022

📧 *Дата онлайн-публикации:* 29.07.2022

in the form of a decrease in production and/or resistance to endogenous cortisol, as confirmed by the study. Consideration of CIRCI during the usage of ECMO reflects more objectively the violation of the pituitary-adrenal system. **CONCLUSIONS.** 1. CIRCI is detected in patients during ECMO. 2. High plasma cortisol levels are the predictor of an adverse outcome. 3. The level of ACTH in blood plasma is higher in patients with adverse outcomes. 4. High levels of cortisol in plasma are not a criterion for making the decision to initiate hydrocortisone therapy.

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

\* *For correspondence:* Konstantin A. Popugaev — Dr. Med. Sci., professor of RAS, Deputy Director — Head of the Regional Vascular Center, N.V. Sklifosovskii Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Healthcare Department, Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, University of Medicine and Biology for Innovation and Continuing Education, A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA, Moscow, Russia; e-mail: stan.popugaev@yahoo.com

☑ *For citation:* Altshuler N.E., Kutcyi M.B., Kruglyakov N.M., Gubarev K.K., Bagzhanov G.I., Popugaev K.A. Changes in the pituitary-adrenal system for extracorporeal membrane oxygenation: a prospective study. Annals of Critical Care. 2022;3:69–81. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-3-69-81>

📧 *Received:* 21.01.2022

📧 *Accepted:* 01.06.2022

📧 *Published online:* 29.07.2022

DOI: 10.21320/1818-474X-2022-3-69-81

## Введение

Критическое состояние (КС) — это комплекс патофизиологических изменений в организме, требующих замещения функций жизненно важных органов и систем для предотвращения неминуемой смерти [1–3]. Современная медицина накопила достаточно фактов, по-

зволяющих дифференцировать КС по этиологическому признаку. Однако в патогенетическом отношении нередко наблюдается сходство в проявлениях, казалось бы, различных по происхождению заболеваний. КС — это, как правило, патология всех органов и систем, в основе которых лежит гипоксия. Различия могут заключаться лишь в том, что одни функции, например дыхательная

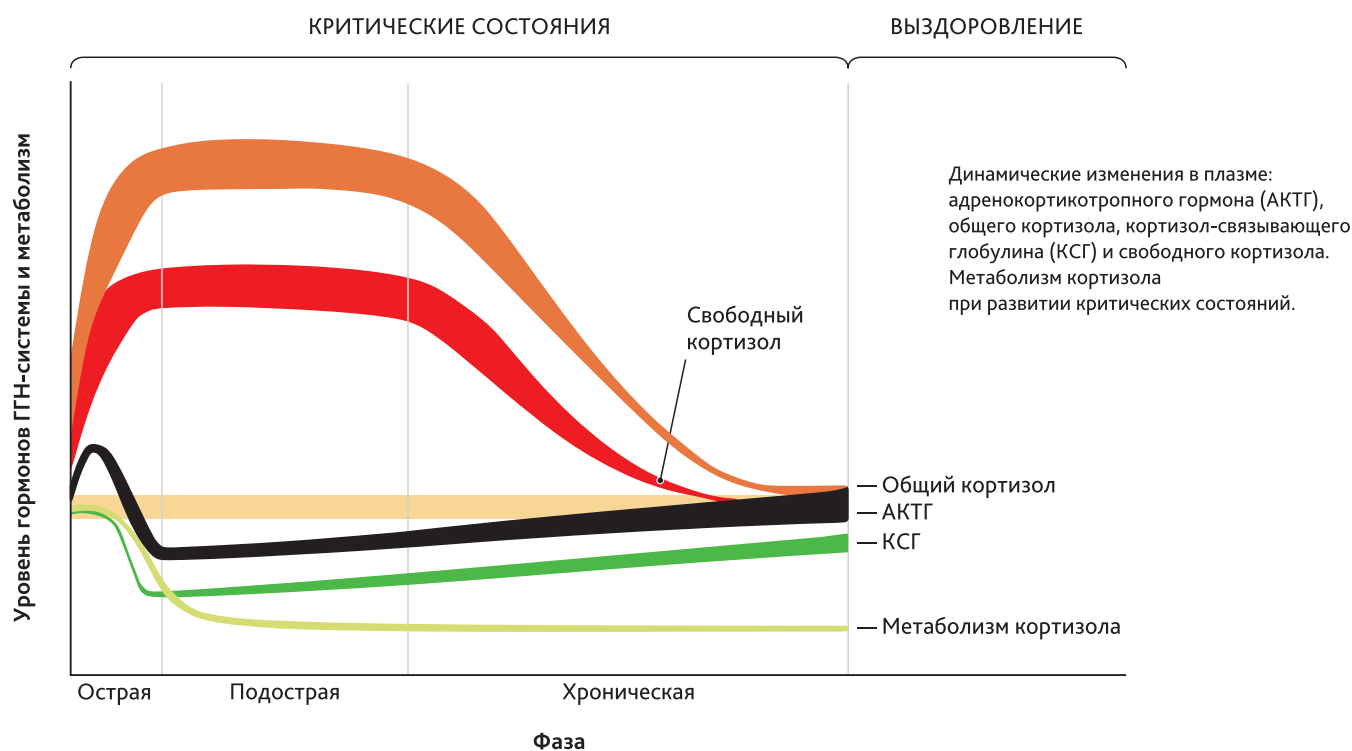
или циркуляторная, нуждаются в немедленной и прямой коррекции, деятельность же других систем (почечная, печеночная, желудочно-кишечный тракт, эндокринная система) поддается оптимизации у «критического» пациента лишь с удовлетворительной коррекцией первых двух систем. Однако компенсация циркуляторной или дыхательной недостаточности не всегда приводит к разрешению глубоких метаболических расстройств в организме, возникших вследствие дизоксии [3].

Важнейшую роль в формировании развития физиологической, а впоследствии и патологической реактивности организма при КС играет нейроэндокринная система. В понятие нейроэндокринной системы входят множественные связи между эндокринной и центральной нервной системами, их взаимоотношения при контроле гомеостаза, а также при формировании ответа на воздействия различных физических стрессоров [4].

При этом стимуляция иммунной системы посредством чужеродных патогенов приводит к комплексному нейроиммуноэндокринному взаимодействию во избежание развития КС. Данное взаимодействие

формируется посредством интеграции притока информации от блуждающего нерва, периферических цитокиновых взаимодействий с рецепторами в области органов, окружающих желудочки мозга, сосудов мозга и локального образования цитокинов в пределах центральной нервной системы. Это приводит к комплексному нейроиммуноэндокринному ответу при развитии КС [5].

В статье Téblick A. (2019) изменения в системе гипофиз–надпочечники при КС разделены на три фазы. Повышение уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) и, как следствие, кортизола в плазме крови при острой фазе КС характеризуется стресс-реакцией [6]. При отсутствии восстановления витальных функций в течение нескольких суток развитие синдрома полиорганной недостаточности КС переходит из острой фазы в подострую (< 14–21 дня), а затем в хроническую фазу (> 14–21 дня). В подострой и хронической фазах КС наблюдается разнонаправленный уровень кортизола крови на фоне подавленного уровня АКТГ (рис. 1) [7]. При этом возрастающий уровень кортизола ассоциирован с летальным исходом [6].



**Рис. 1.** Концентрация ключевых компонентов зависит от их содержания в плазме и от фазы КС [6]. Острая фаза чаще всего характеризуется повышением уровня АКТГ и, как следствие, повышением уровня кортизола. Подострая фаза характеризуется устойчивым повышением уровня общего и свободного кортизола при низком уровне АКТГ. Хроническая фаза характеризуется уровнем АКТГ и кортизола в плазме не выше референсных значений. Адаптировано с изменениями с разрешения авторов из [6]

**Fig. 1.** The concentration of the key components depends on their content in plasma and on the critical illness phase [6]. The acute phase is often characterized by an increase in ACTH levels and, as a result, an increase in cortisol levels. The subacute phase is characterized by a steady increase in total and free cortisol levels with low ACTH levels. The chronic phase is characterized by the level of ACTH and cortisol in plasma not higher than the reference values. Figure adopted, with changes, with the permission of the authors [6]

Именно колебания уровней АКТГ и разнонаправленный уровень кортизола в плазме крови в различные фазы КС легли в основу концепции надпочечниковой дисфункции, вызванной критическим состоянием (НДВКС). НДВКС — это 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 [8].

Дальнейшее развитие КС в результате многообразных патофизиологических изменений у пациентов приводит к формированию полиорганной недостаточности. В интенсивной терапии КС и полиорганной недостаточности применяются различные методы лечения, среди которых существуют и высокоагрессивные, способные как напрямую, так и косвенно оказывать самостоятельное дополнительное влияние на функционирование органов и систем, в том числе и на эндокринную систему.

Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) — временный высокоагрессивный метод поддержания жизнедеятельности при КС, в первую очередь связанный с развитием острой тяжелой дыхательной и/или сердечной недостаточности. ЭКМО не является в полной мере лечебным мероприятием, а всего лишь органо-заместительной мерой, дающей время для поддержания адекватного кровообращения, оксигенации органов и тканей и проведения патогенетически обоснованного лечения [9]. При этом ЭКМО — это метод, способный оказывать самостоятельное дополнительное негативное влияние на функционирование органов и систем через гипероксию при вено-артериальном ЭКМО, развитие каскада воспалительных реакций (коагулопатия, повышение уровня цитокинов, система комплемента, эндотелиальная дисфункция, травматизация эритроцитов) при контакте крови с искусственным контуром кровообращения [10–12].

На сегодняшний день нет данных об изменении в системе гипофиз–надпочечники у пациентов при проведении ЭКМО. Существует несколько работ, в которых рассматривается использование высокоагрессивной ЭКМО при катехоламиновом шоке, вызванном феохромоцитомой и тиреотоксическим кризом, а также сердечной недостаточности, вызванной диабетическим кетоацидозом [13, 14]. Анализ этих работ не приводится в данной статье, так как пациенты имели первоначально эндокринные нарушения, потребовавшие инициации ЭКМО.

**Целью нашего исследования** является оценка связи уровней АКТГ и кортизола в плазме крови у пациентов в критическом состоянии при проведении ЭКМО.

## Материалы и методы

В проспективное одноцентровое исследование было включено 47 пациентов, нуждавшихся в проведении

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 (ОРИТ) 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: пациенты > 18 лет при проведении ЭКМО. Критерии исключения: беременность, смерть мозга, применение синтетических глюкокортикоидов, наличие в анамнезе заболеваний щитовидной железы и надпочечников. Наблюдение за пациентами при проведении ЭКМО осуществлялось в ОРИТ ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Период наблюдения пациентов начинался с момента инициации ЭКМО и велся до отлучения от него. Демографические характеристики представлены описательной статистикой. Сбор анамнеза был осуществлен согласно медицинской документации, также регистрировались момент инициации 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) и Sequential Organ Failure Assessment (SOFA).

Критерии начала проведения вено-венозного ЭКМО: респираторный индекс < 50 мм рт. ст. в течение > 3 ч; респираторный индекс < 80 мм рт. ст. в течение > 6 ч; рН артериальной крови < 7,25 при гиперкапнии > 60 мм рт. ст. в течение > 6 ч на фоне увеличенной частоты дыхательных движений до 35 раз в минуту [15–17]. С целью поддержания кровообращения при рефрактерном кардиогенном шоке (систолическое АД < 90 мм рт. ст. и признаки тяжелой органной гипоперфузии — нарушенный ментальный статус, темп диуреза < 30 мл/ч, холодные конечности, отек легких, применение и неэффективность инотропов, вазодилататоров, внутриаортальной баллонной контрпульсации) использовали высокоагрессивную ЭКМО [18, 19].

При сатурации артериальной крови выше 95%, напряжении углекислого газа < 50 мм рт. ст., при уровне фракции кислорода не более 50% и производительности вено-венозного ЭКМО, приближенной к сердечному выбросу пациента, проводился переход к базовому алгоритму отлучения пациента от ЭКМО [20, 21]. Отлучение от вено-артериального ЭКМО основывалось на следующих параметрах: оценка статуса пациента, дозы инотропной и вазопрессорной поддержки, разрешение органной дисфункции, респираторный индекс > 100% [22].

Лабораторные исследования включали в себя взятие крови на нулевые сутки (C0) в день начала применения ЭКМО, далее 1, 3, 5, 7-е сутки (C1, C3, C5, C7 соответственно) и далее каждые 2-е сутки до момента отлучения от ЭКМО/смерти на ЭКМО. Проводилась оценка



гипофизарно-надпочечниковой оси (общий кортизол, АКТГ). Уровень АКТГ в плазме крови определялся хемилюминесцентным иммуноферментным анализом. Содержание кортизола в сыворотке крови определяли методом иммунохемилюминесцентного анализа. Время забора крови на АКТГ и общий кортизол в нулевые сутки (C0) зависело от времени начала инициации ЭКМО. Последующая оценка уровня гормонов выполнялась до 08:00 из центрального венозного катетера.

В рамках исследования было решено ориентироваться на существующие референсные значения АКТГ и общего кортизола в плазме крови. При получении статистически значимых результатов в пределах референсных значений указывались выявленные различия.

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 четырех мест: заборная канюля; после оксигенатора; из центрального венозного катетера; из артериальной крови пациента.

Надпочечниковая дисфункция, вызванная КС, рассматривалась у пациентов с потребностью в норадреналине  $> 0,25$  мкг/кг/мин. Назначение внутривенной заместительной гормональной терапии гидрокортизоном осуществлялось пациентам, у которых сохранялась потребность в норадреналине  $0,25$  мкг/кг/мин и выше более 24 ч, несмотря на достижение нормоволемии, с целью поддержания систолического артериального давления  $\geq 90$  мм рт. ст. или среднего артериального давления  $\geq 65$  мм рт. ст. Начальная доза гидрокортизона в 1-е сутки составляла 300 мг (100 мг внутривенно болюсно, далее 50 мг 4 раза/сут болюсно), 2-е и последующие сутки — по 200 мг, 4 раза/сут (06:00; 12:00; 18:00; 24:00) [23]. Снижение дозы гидрокортизона, вводимого внутривенно, осуществлялось по 25–50 мг/сут, начиная с 00:00. Снижение суточной дозы гидрокортизона осуществлялось после полной отмены дозы норадреналина с последующим переводом пациента, при необходимости, на таблетированную форму гидрокортизона.

### Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнялась в программе IBM SPSS Statistics. Для оценки исследуемых групп были использованы методы описательной статистики (Me — медиана, Q1 — первый квартиль, Q3 — третий 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. Внутригрупповая корреляция признаков оценивалась коэффициентом ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Достоверность различий между двумя несвязанными группами оценивалась  $U$ -критерием Манна—Уитни. Для оценки изменения параметра во времени для двух связанных выборок использовался критерий Уилкоксона ( $W$ ). По ROC-кривым сравнивалась диагностическая значимость выявленных межгрупповых различий, с расчетом чувствительности и специфичности. Критический уровень значимости при проверке нулевой гипотезы принимался  $\leq 0,05$ .

## Результаты исследования

### Характеристика пациентов

В исследование были включены 47 пациентов (табл. 1). Показаниями к ЭКМО являлись: острая дыхательная недостаточность, не корригируемая ИВЛ, — 40 (85%); острая сердечно-сосудистая недостаточность, рефрактерная к лечению вазопрессорными и инотропными препаратами (циркуляторная недостаточность), — 7 (15%). Причины острой дыхательной недостаточности: бактериальная и вирусная пневмония — 9 (19%); бактериальная пневмония — 25 (53%); вирусная пневмония — 6 (13%); бактериальный миокардит — 3 (7%); острый инфаркт миокарда — 2 (4%); остановка сердечной деятельности — 2 (4%).

Умерших пациентов — 29/47 (62%): септический шок — 22/29 (76%); тромбоэмболия легочной артерии — 2/29 (7%); кардиогенный шок — 3/29 (10%); геморрагические осложнения — 1/29 (3,5%); смерть мозга — 1/29 (3,5%).

«Отлучение от ЭКМО» — это процедура, при которой система ЭКМО удаляется ввиду восстановления газообмена в легких и/или сердечной функции. В дальнейшем пациенты, участвовавшие в исследовании, могли выжить или умереть на любом этапе после отлучения от ЭКМО. Летальный исход при проведении ЭКМО мы обозначали как «смерть на ЭКМО».

По результатам оценки состояния пациентов на момент поступления в ОРИТ по шкале APACHE II количество баллов было выше у умерших пациентов. Старшая возрастная группа была представлена умершими пациентами. Длительность нахождения на ИВЛ не различалась между двумя группами. В последние сутки наблюдения при проведении ЭКМО оценка по шкале SOFA была выше у умерших пациентов. Пациенты с благоприятным исходом в ОРИТ пребывали дольше, чем умершие пациенты. Статистически значимая разница между выжившими и умершими пациентами в зависимости от длительности проведения ИВЛ до применения ЭКМО выявлена не была.

**Таблица 1.** Общая характеристика между выжившими и умершими пациентами

**Table 1.** Common characteristics between survivors and non-survivors patients

Параметры	Выжившие, <i>n</i> = 18 Me (25–75 %)	Умершие, <i>n</i> = 29 Me (25–75 %)	<i>p</i>
Возраст, лет	40,5 (32–46)	50 (35–60)	0,039
Пол, м/ж	29/19		
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	27,6 (24,1–28,0)	26,4 (25,7–30,7)	0,56
SOFA — в день отлучения от ЭКМО/смерть на ЭКМО	8 (5,0–10,5)	12 (12–16)	0,001
SOFA — в первые сутки наблюдения	9 (5,7–12,0)	12 (8,5–13,0)	0,18
APACHE II в день подключения к ЭКМО	19,5 (18,7–22,0)	24 (20–31)	0,01
От момента подключения к ИВЛ до подключения к ЭКМО, сут	3 (1–6)	3 (1–4)	0,5
Пребывание в ОРИТ, сут	17 (14,2–25,2)	15 (5,5–19,5)	0,034
Длительность ЭКМО, сут	7,5 (5,7–10,0)	8 (5,0–15,5)	0,594
Длительность терапевтической нормотермии на ЭКМО, сут	2 (2–3)	3 (3–9)	0,049
Уровень лактата в артериальной крови в первые сутки подключения к ЭКМО, ммоль/л ( <i>n</i> = 47)	2,9 (2,2–4,4)		
Уровень лактата в артериальной крови в первые сутки подключения к ЭКМО, ммоль/л	2,8 (2,1–4,4)	3 (2,2–4,6)	0,9
Уровень лактата в артериальной крови в день отлучения /смерти на ЭКМО, ммоль/л	0,9 (0,6–1,2)	3,8 (2,1–7,0)	0,001
Препараты для проведения общей анестезии и седации	Пропофол, тиопентал, фентанил, дексметомедин		
Периферическое ЭКМО	40/7		
Вено-венозное/вено-артериальное, <i>n</i>			
Заболевания, приведшие к развитию критического состояния и переводу на ЭКМО:			
Пневмония	40		
Миокардит	1		
Остановка сердечной деятельности, осложнившая инфаркт миокарда	6		

Уровень лактата в артериальной крови в первые сутки наблюдения на ЭКМО статистически значимо не различался между выжившими/умершими пациентами. Общий уровень лактата составил 2,9 (2,2–4,4) ммоль/л. При отлучении/смерти на ЭКМО уровень лактата был выше у умерших пациентов.

### Система гипофиз–надпочечники

Представлены результаты уровня кортизола в плазме крови в зависимости от времени между выжившими и умершими пациентами [Me (Q1–Q3)] (рис. 2). В день инициации ЭКМО, в 1-е сутки и далее каждые 2-е сутки медиана уровня общего кортизола составила между выжившими и умершими: C0 (406–332; *p* = 0,52); C1 (237–428; *p* = 0,24); C3 (433–636; *p* = 0,05), C5 (729–772; *p* = 0,29); C7 (439–1063; *p* = 0,03), C9 (862–778; *p* = 0,42),

C11 (319–699; *p* = 0,23), C13 (652–789; *p* = 0,05), последние сутки наблюдения (475–1474; *p* = 0,001) соответственно. Уровень кортизола в крови был выше у умерших пациентов в сутки C3, C7, C13 и в последние сутки наблюдения. Референсные значения уровня общего кортизола — 171–536 нмоль/л.

Кроме того, наблюдались различия в уровне АКТГ в подгруппах умерших и выживших пациентов на ЭКМО (рис. 3). В день инициации ЭКМО, в течение 1-х суток и далее каждые 2-е сутки медиана уровня АКТГ составила между выжившими и умершими: C0 (12–22; *p* = 0,018); C1 (12,0–13,5; *p* = 0,36); C3 (10,3–19,6; *p* = 0,04), C5 (16,8–12,0; *p* = 0,47); C7 (19,8–17,0; *p* = 0,98), C9 (38,8–73,0; *p* = 0,19), C11 (14,8–25,4; *p* = 0,29), C13 (11,7–15,8; *p* = 0,87), отлучение/смерть на ЭКМО (28,2–20,0; *p* = 0,68) соответственно. Уровень АКТГ в крови был выше у умерших пациентов в день начала проведения ЭКМО

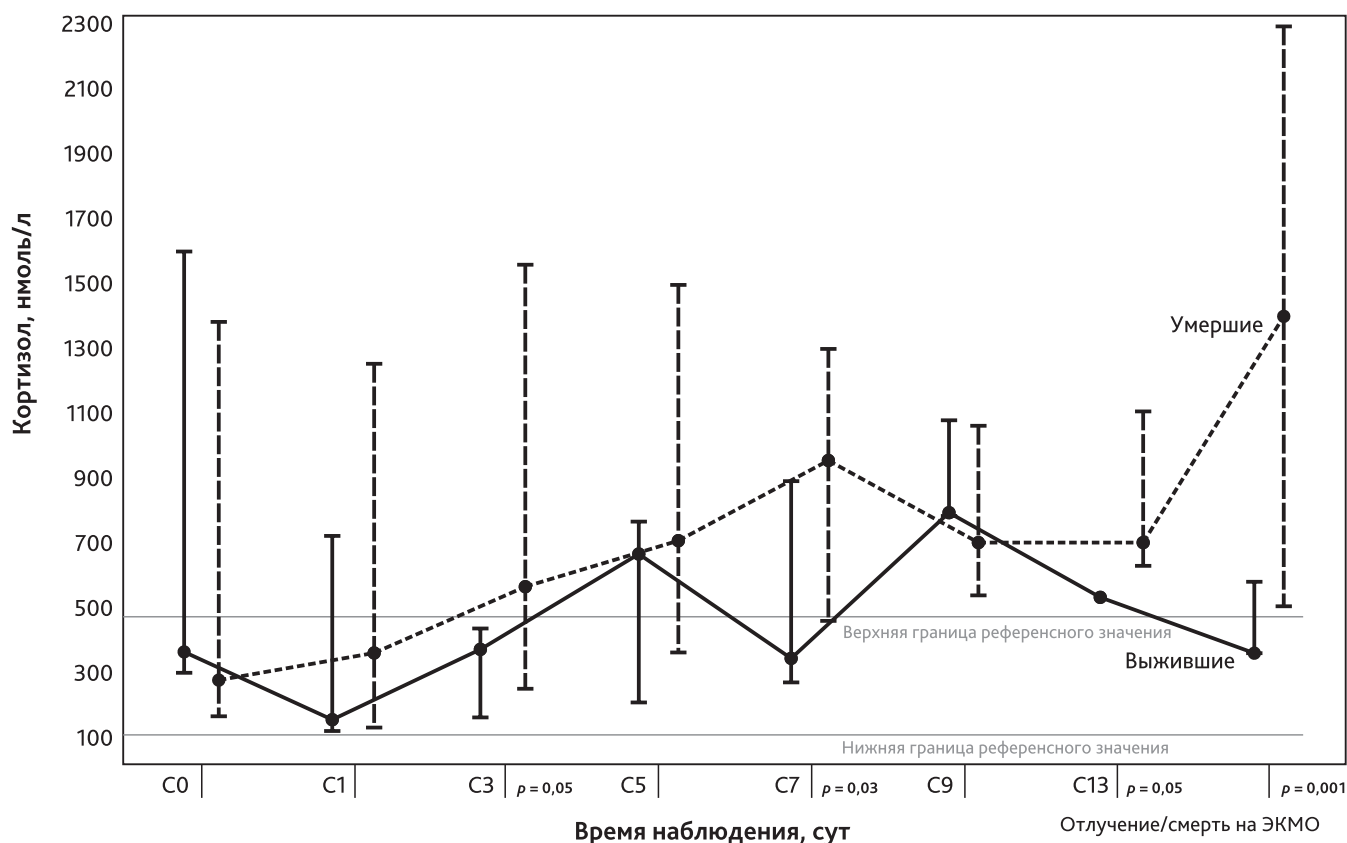


Рис. 2. Уровень общего кортизола в динамике между выжившими и умершими пациентами при применении ЭКМО. Значения представлены в виде 95 %-х доверительных интервалов (95% ДИ). Период наблюдения (сут): C0–C13 с достоверными различиями. Сплошная линия — выжившие; пунктирная линия — умершие.

Fig. 2. The total cortisol levels over time between survived and non-survivors patients on ECMO. The presented values are 95 % CI. The day of observation (Day 0 (D0)) was marked with significant differences. Solid line — survived patients; dotted line — non-survivors ones.

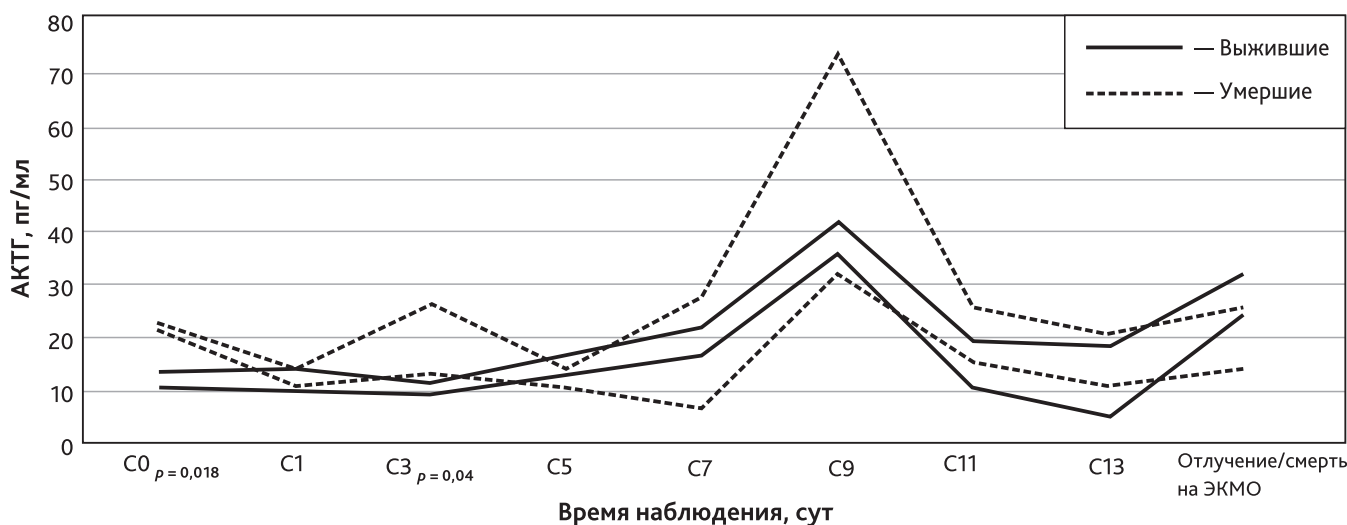


Рис. 3. Уровень АКГГ в динамике между выжившими и умершими пациентами при применении ЭКМО. Значения представлены в виде 95 %-х доверительных интервалов (95% ДИ). Период наблюдения (сут): C0–C13 с достоверными различиями. Сплошная линия — выжившие; пунктирная линия — умершие.

Fig. 3. The ACTH levels in dynamics between survived and non-survivors patients on ECMO. The presented values are 95 % CI, the day of observation is marked (Day 0 (D0)) with significant differences. Solid line — survived patients; dotted line — non-survivors ones.

и на 3-и сутки наблюдения. На 9-е сутки наблюдения отмечалось повышение уровня АКГГ у умерших пациентов, но без статистически значимых различий. Референсные значения уровня АКГГ составили < 46 пг/мл.

Проведена оценка динамики изменений уровня кортизола в плазме крови между умершими и выжившими пациентами на фоне лечения гидрокортизоном (29/47) в малой дозе (300 мг в 1-е сутки, далее по 200 мг/сут) при потребности в норадреналине 0,25 мкг/кг/мин более 24 ч. Уровень кортизола на 7-е сутки (358 (333–407) vs 1056 (757–1474);  $p = 0,001$ ) и в день отлучения/смерти на ЭКМО (358 (252–400) vs 1942 (1128–2375);  $p = 0,001$ ) был выше у умерших. Мы оценили также изменение уровня кортизола во времени при проведении ЭКМО в группе как умерших, так и выживших пациентов на фоне лечения гидрокортизоном. Анализ повторных изменений показал рост уровня кортизола только у умерших пациентов, несмотря на проводимое лечение гидрокортизоном (Me (Q1–Q3)): C0 (381 (241–738)), C1 (512 (191–1627)), C3 (757 (401–1624)), C5 (838 (447–1578)), C7 (1056 (757–1474)), C9 (778 (373–1515)), C11 (922 (699–2048)), C13 (1162 (701–2542)), отлучение/смерть на ЭКМО (1942 (1128–2375),  $\chi^2 = 15,9$ ;  $p = 0,026$ ).

При сравнении уровня кортизола между двумя когортами умерших пациентов (с лечением гидрокортизоном, 19/29; без лечения гидрокортизоном, 10/18) в последние сутки наблюдения на ЭКМО уровень кортизола был выше в группе с лечением гидрокортизоном (1942 (1128–2375) — 1320 (659–1474),  $p = 0,001$ ) соответственно.

Были проведены корреляционный анализ уровней кортизола и балльная оценка по шкале SOFA в день отлучения/смерти на ЭКМО. С увеличением значений по шкале SOFA наблюдался статистически значимый рост уровня кортизола в плазме крови,  $r = 0,29$ ,  $p = 0,04$ .

При корреляционном анализе уровней С-реактивного белка и кортизола в плазме крови в день отлучения/смерти на ЭКМО отмечена их положительная взаимосвязь,  $r = 0,37$ ,  $p = 0,016$ .

Наблюдалась положительная корреляция между уровнями лактата и кортизола в день отлучения/смерти на ЭКМО,  $r = 0,6$  при  $p = 0,001$ .

### ROC-анализ

Анализ ROC-кривой показал (рис. 4), что уровень общего кортизола в плазме крови демонстрирует чувствительность 71 % и специфичность 89 % в отношении неблагоприятного исхода при проведении ЭКМО.

### Обсуждение

На фоне развития множественных защитных нейроиммуноэндокринных реакций при возникновении КС формируется синдром системного воспалительного

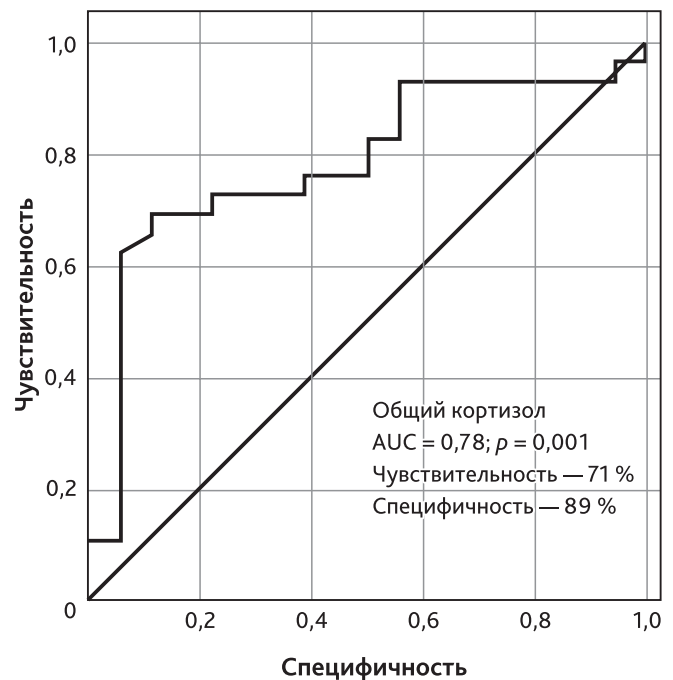


Рис. 4. ROC-кривая прогнозирования неблагоприятно исхода в период проведения ЭКМО

Fig. 4. ROC-curve for predicting an unfavorable outcome during ECMO

ответа [3, 4]. Пусковым механизмом развития синдрома системного воспалительного ответа при КС является повышение уровня молекулярного фрагмента, ассоциированного с повреждениями, и/или повышение уровня патоген-ассоциированного молекулярного фрагмента [24, 25]. При таких условиях лимбическая система распознает опасность, анализирует ее, сравнивает с прошлым опытом и выбирает путь преодоления КС. В то же время гипоталамическая и норадренергическая системы напрямую модулируют метаболические, иммунные и гемодинамические реакции [26–28].

Одной из таких модуляций является активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы провоспалительными цитокинами и афферентными путями блуждающего нерва [28–30]. В результате чего повышение секреции глюкокортикоидов оказывает мощный противовоспалительный эффект, снижая транскрипцию цитокинов за счет подавления ядерного фактора каппа-би (NF-κB) — универсального фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла [5, 26, 31, 32]. Симпатическое звено вегетативной нервной системы также приводит к снижению выделения провоспалительных цитокинов, при этом синтез противовоспалительных цитокинов не изменяется [28].

При отсутствии восстановления витальных функций организма в течение нескольких суток КС переходит из острой фазы в подострую [7]. В основе развития и формирования подострой фазы КС лежит нарастаю-



щий системный уровень провоспалительных цитокинов, гипоксически-ишемические повреждения мозга, патологическая проницаемость эндотелиальных клеток капилляров, формирующих гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), и, как следствие, проникновение в мозг провоспалительных медиаторов и других нейротоксичных молекул [33]. Циркулирующие провоспалительные цитокины, проникая через ГЭБ, повреждают ядра лимбической, гипоталамической и норадренергической систем, приводят к нарушению нейроэндокринного ответа при критических состояниях с формированием органной дисфункции [34].

Именно в период подострой фазы КС наблюдается разнонаправленный уровень кортизола в плазме крови на фоне чаще всего подавленного уровня АКТГ [35], что может объясняться несколькими факторами: стимуляцией провоспалительными цитокинами кортизола в надпочечниках [36]; снижением активности кортизол-метаболизирующих ферментов [6], кортикорезистентностью, вызванной ингибированием глюкокортикоидных рецепторов  $\alpha$ , являющихся классическим рецептором глюкокортикоидов и функционирующих как лиганд-зависимый транскрипционный фактор [37].

Неспецифические симптомы НДВКС включают в себя тошноту, рвоту, резистентную к инфузионной терапии и катехоламинам гипотензию, гипонатриемию, гиперкалиемию, гипогликемию, эозинофилию, лимфоцитоз, лихорадку. Неврологические расстройства могут проявляться в виде делирия и комы [38]. Следует отметить, что гипонатриемия не всегда наблюдается при дисфункции надпочечников, так как применение таких препаратов, как натрия гидрокарбонат, гиперосмолярные растворы, нивелирует истинные нарушения электролитного баланса.

Существующие диагностические критерии по оценке «первичной надпочечниковой недостаточности» не могут быть рассмотрены у пациентов в КС по нескольким причинам: проведение теста высокой дозой синтетического АКТГ не является естественным условием для организма, тем более при развитии сепсиса, септического шока; отсутствие информации об ответной реакции оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники на такие стимулы, как гипотензия; при КС высокий уровень кортизола не является показателем сохранности системы гипоталамус–гипофиз–надпочечники–ткань-мишень, так как не исключена глюкокортикоидная резистентность [8, 39, 40].

Высокий уровень кортизола в плазме показывает наибольшую вероятность летального исхода в краткосрочном периоде наблюдения при КС [41–44]. В результатах проведенного нами исследования высокий уровень кортизола в плазме крови в день отлучения/смерти на ЭКМО также является специфичным и чувствительным признаком неблагоприятного исхода.

В нашей работе наблюдалась закономерность течения фаз КС при проведении ЭКМО. Уровень гормонов

системы гипофиз–надпочечники у пациентов на ЭКМО, с одной стороны, показал значимую динамику во времени, а с другой — отличался в группах выживших и умерших пациентов.

Повышение уровня АКТГ в плазме крови в пределах референсных значений наблюдалось на нулевые сутки в группе пациентов, умерших впоследствии, по сравнению с группой выживших пациентов. Данный результат можно рассматривать как стресс-реакцию организма на подключение высокоагрессивного метода лечения, являющегося независимым фактором развития каскада воспалительных реакций [10]. Вероятно, повышение уровня АКТГ у умерших пациентов обусловлено как степенью органного повреждения, так и выраженностью надпочечниковой дисфункции.

При динамической оценке уровня кортизола в плазме крови его значения находились в пределах референсных интервалов с момента подключения ЭКМО. На 3-и сутки проведения ЭКМО наблюдался рост уровня кортизола в плазме крови у пациентов, умерших впоследствии, в противовес пациентам, которые в дальнейшем выжили. Точно такие же изменения на 3-и сутки проведения ЭКМО отмечались и в уровне АКТГ. В группе пациентов, которые впоследствии умерли, уровень АКТГ был выше, чем в группе выживших, но в пределах референсных значений. Существенно более значимые различия в уровне кортизола наблюдались к 7-м суткам, при этом у выживших пациентов средние значения кортизола сохранялись в пределах референсных значений, у умерших наблюдалось значительное превышение референсных значений. Начиная с 7-х суток у групп выживших и умерших пациентов отмечается нарастание уровня АКТГ, который достигает своего максимума на 9-е сутки. В ответ на рост уровня АКТГ отмечалось повышение концентрации кортизола в плазме крови в обеих группах к 13-м суткам проведения ЭКМО. В то время как у выживших можно говорить о нормализации уровня кортизола к 13-м суткам проведения ЭКМО, в группе умерших отмечался стремительный рост уровня кортизола со значительным превышением референсных значений; этот рост наблюдался до наступления летального исхода. В последние сутки наблюдения различия в уровне кортизола становились наиболее значимыми.

Период от момента подключения пациента к ИВЛ до начала применения ЭКМО занимал от 1 до 6 суток, что соответствует периоду острой фазы КС. Статистически значимая разница между выжившими и умершими пациентами в зависимости от длительности проведения ИВЛ до применения ЭКМО отсутствует. Следовательно, данные результаты не оказывали влияния на исход заболевания.

Концепция фаз КС применима и наблюдается и при проведении ЭКМО. Выявить четкие границы перехода острой фазы в подострую на сегодняшний день невозможно. На основе колебаний уровня кортизола и АКТГ

в плазме крови можно сделать вывод об истощении резервов организма у пациентов с прогнозируемым летальным исходом.

Так, с 3-х суток мы видим снижение уровня кортизола в плазме крови в группе выживших — переход острой фазы КС в подострую. После отлучения от ЭКМО выживших пациентов следует рассматривать через призму течения хронической фазы КС к последующему выздоровлению.

У пациентов, умерших впоследствии, не наблюдалось снижения уровня кортизола в плазме крови, напротив — повышение. Данные изменения характерны для формирования подострой стадии КС и могут служить ранним предиктором неблагоприятного исхода, а также формирующейся кортикостероидной резистентности [45, 46].

В интервале 7–9-х суток наблюдается истощение коры надпочечников с характерным резким всплеском уровня АКТГ на 9-е сутки, который отмечается как у выживших, так и у умерших. В силу небольшого числа оставшихся пациентов на ЭКМО к 9-м суткам наблюдения достоверные различия уровня АКТГ в плазме крови у умерших и выживших пациентов выявлены не были, однако отмечалась тенденция к более высоким значениям АКТГ в группе умерших.

На 13-е сутки наблюдения уровень кортизола в плазме крови прогрессивно рос в группе умерших пациентов. Максимальные различия уровня кортизола у умерших и выживших пациентов выявлялись в последние сутки наблюдения.

Для выживших после повышения уровня АКТГ и соответственно — стимуляции надпочечников в процессе течения подострой фазы КС (на 9-е сутки) характерно повышение уровня кортизола в плазме крови в рамках референсных значений; у пациентов, впоследствии умерших, наблюдалось иное развитие: значительный рост уровня АКТГ сопровождался прогрессирующим повышением уровня кортизола в плазме крови к 13-м суткам с последующим его ростом до наступления летального исхода.

Основываясь на полученных в рамках проведенного исследования данных и результатах сторонних исследований, мы пришли к заключению, что в группе умерших пациентов наблюдалось явление кортикостероидной резистентности. Нарушение регуляции системного воспаления в виде избыточной транскрипции цитокинов за счет чрезмерной активации NF-κB и, как следствие, подавление активности глюкокортикоидного рецептора α, активируемого эндогенными или экзогенными глюкокортикоидами, являются важным патогенетическим механизмом дисфункции легких и других органов у пациентов при остром респираторном дистресс-синдроме [47–52]. Анализируя положительное влияние экзогенных глюкокортикоидов (естественных и синтетических) при остром респираторном дистресс-синдроме в виде снижения уровней маркеров воспаления через

подавление активности NF-κB, мы предполагаем, что в основе повышения уровня эндогенного кортизола лежит резистентность внутриклеточных рецепторов тканевой мишеней к нему [55]. В исследовании не были выявлены различия между уровнем С-реактивного белка у выживших и умерших пациентов, что, вероятно, связано с применением агрессивного лечения и степенью его агрессивности.

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 кортикостероидной резистентности при нарастании маркеров воспаления у пациентов в КС.

Положительная корреляция уровня кортизола и балльной оценки по шкале SOFA в день отлучения/смерти на ЭКМО показала высокий уровень кортизола как независимый предиктор летальности.

Одним из важных показателей генерализованной тканевой гипоксии является такой суррогатный маркер, как уровень лактата [54]. Высокий уровень кортизола в плазме крови и его положительная корреляция с уровнем лактата в артериальной крови у умерших пациентов в день отлучения/смерти на ЭКМО показывают также реактивность кортизола при системной тканевой гипоксии [55]. Повышение уровня кортизола в плазме крови, наряду с лактатом, служит предиктором неблагоприятного исхода.

Повышение уровня кортизола у умерших пациентов как при лечении гидрокортизоном, так и без него, вероятнее всего, остается критерием неблагоприятного исхода. Более высокий уровень кортизола в плазме крови был у умерших пациентов, проходивших лечение гидрокортизоном; при этом необходимо подчеркнуть, что тяжесть состояния данных пациентов по шкале SOFA составила > 10 баллов.

Рассмотрение острой и подострой фазы КС при проведении ЭКМО на основании анализа колебания уровня АКТГ и кортизола в плазме крови позволяет нам говорить о развитии надпочечниковой дисфункции, вызванной критическим состоянием. В рамках концепции НДВКС следует рассмотреть необходимость применения заместительной гормональной терапии гидрокортизоном.

## Заключение

1. У пациентов при проведении ЭКМО наблюдается переход из острой фазы КС в подострую фазу КС на 3-и сутки.
2. При развитии подострой фазы КС, начиная с 3-х суток, высокий уровень кортизола является независимым предиктором летального исхода у пациентов на ЭКМО. Высокий уровень кортизола в плазме крови в подострой фазе КС говорит о развитии кортикостероидной резистентности.

3. Повышение уровня АКТГ в плазме крови у пациентов ассоциировано с неблагоприятным исходом при проведении ЭКМО.
4. Высокий уровень кортизола в плазме крови в день отлучения/смерти на ЭКМО является неблагоприятным признаком исхода.
5. При проведении ЭКМО необходимо принимать во внимание вероятность развития НДВКС.
6. Высокий уровень кортизола в плазме не является критерием для принятия решения об инициации терапии гидрокортизоном.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

#### ORCID авторов:

Альтшулер Н.Э. — 0000-0001-5646-0055  
 Куцый М.Б. — 0000-0003-0096-905X  
 Кругляков Н.М. — 0000-0001-5011-6288

**Author contribution.** All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

**Этическое утверждение.** Проведение данного исследования было одобрено этическим комитетом ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (протокол № 9 от 25.04.2016).

**Ethics approval.** This study was approved by the ethics committee of State Scientific Center of A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (reference number: 9 dated April 25, 2016).

**Благодарности.** Авторы выражают свою признательность Greet Van den Berghe за любезное разрешение использовать в данной публикации изображения из ее статьи.

**Acknowledgments.** The authors would like to thank Greet Van den Berghe for kind permission to use images from her article in this paper.

Губарев К.К. — 0000-0001-9006-163X  
 Багжанов Г.И. — 0000-0003-3363-5195  
 Попугаев К.А. — 0000-0003-1945-323X

## Литература/References

- [1] Шанин В.Ю. Патофизиология критических состояний. СПб.: Элби-СПб, 2003. [Shanin V.U. Pathophysiology of critical conditions. SPb.: Elbi-SPb, 2003. (In Russ)]
- [2] Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний. М.: Медицина, 1988. [Ryabov G.A. Hypoxia of critical conditions. M.: Medicine, 1988. (In Russ)]
- [3] Boonen E., Van den Berghe G.V. Endocrine responses to critical illness: novel insights and therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(5): 1569–82. DOI: 10.1210/jc.2013-4115
- [4] Молотков О.В., Ефременков С.В., Решедько В.В. Патофизиология в вопросах и ответах: учебное пособие. Смоленск: САУ, 1999. [Molotkov O.V., Efremenko S.V., Reshedko V.V. Pathophysiology in questions and answers: study guide. Smolensk: SAU, 1999. (In Russ)]
- [5] Akrot N., Sharshar T., Annane D. Mechanisms of brain signaling during sepsis. *Curr Neuroparmacol.* 2009; 7(4): 296–301. DOI: 10.2174/157015909790031175
- [6] Téblick A., Peeters B., Langouche L., et al. Adrenal function and dysfunction in critically ill patients. *Nat Rev Endocrinol.* 2019; 15(7): 417–27. DOI: 10.1038/s41574-019-0185-7
- [7] Van den Berghe G., de Zegher F., Veldhuis J.D., et al. Thyrotrophin and prolactin release in prolonged critical illness: dynamics of spontaneous secretion and effects of growth hormone secretagogues. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997; 47: 599–612. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1997.3371118.x
- [8] Marik P.E., Pastores S.M., Annane D., et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 2008; 36(6): 1937–49. DOI: 10.1097/ccm.0b013e31817603ba
- [9] Евдокимова Е.А., Власенко А.В., Авдеева С.Н. Респираторная поддержка пациентов в критическом состоянии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. [Evdokimova E.A., Vlasenko A.V., Avdeeva S.N. Respiratory support for patients in critical condition. M.: GEOTAR-Media, 2021. (In Russ)]
- [10] Millar J.E., Fanning J.P., McDonald C.I., et al. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Crit Care.* 2016; 20: 387. DOI: 10.1186/s13054-016-1570-4
- [11] Bonnemain J., Rusca M., Ltaief Z., et al. Hyperoxia during extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for refractory cardiac arrest is associated with severe circulatory failure and increased mortality. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021; 21: 542. DOI: 10.1186/s12872-021-02361-3



- [12] Appelt H., Philipp A., Mueller T., et al. Factors associated with hemolysis during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)—Comparison of VA-versus VV ECMO. *PLoS ONE*. 2020; 15(1): e0227793. DOI: 10.1371/journal.pone.0227793
- [13] Sauneuf B., Chudeau N., Champigneulle B., et al. 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
- [14] Chao A., Wang C.H., You H.C., et al. Highlighting indication of extracorporeal membrane oxygenation in endocrine emergencies. *Sci Rep*. 2015; 5: 13361. DOI: 10.1038/srep13361
- [15] Combes A., Hajage D., Capellier G. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 378(21): 1965–75. DOI: 10.1056/NEJMoa1800385
- [16] 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(10): 1573–82. DOI: 10.1007/s00134-012-2682-1
- [17] 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: 1437–44. DOI: 10.1007/s00134-016-4452-y
- [18] 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: 1922–34. DOI: 10.1007/s00134-016-4536-8
- [19] 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: 1–10. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2016.12.011
- [20] Broman L.M., Malfertheiner M.V., Montisci A., et al. Weaning from veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: how I do it. *J Thorac Dis*. 2018; 10(5): S692–S697. DOI: 10.21037/jtd.2017.09.95
- [21] Vasques F., Romitti F., Gattinoni L., et al. How I wean patients from veno-venous extra-corporeal membrane oxygenation. *Crit Care*. 2019; 23(1): 316. DOI: 10.1186/s13054-019-2592-5
- [22] Fried J.A., Masoumi A., Takeda K., et al. How I approach weaning from venoarterial ECMO. *Crit Care*. 2020; 24(1): 307. DOI: 10.1186/s13054-020-03010-5
- [23] Annane D., Bellissant E., Bollaert P.E., et al. Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 12: CD002243. DOI: 10.1002/14651858.CD002243.pub3
- [24] Rubartelli A., Lotze M.T. Inside, outside, upside down: damage-associated molecular-pattern molecules (DAMPs) and redox. *Trends Immunol*. 2007; 28(10): 429–36. DOI: 10.1016/j.it.2007.08.004
- [25] Zindel J., Kubes P. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in immunity and sterile inflammation. *Annu Rev Pathol*. 2020; 15:493-18. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032847.
- [26] Шмидт Р.В., Ланг Ф., Хекманн М. Физиология человека с основами патофизиологии. М.: Лаборатория знаний, 2011. [Schmidt R.V., Lang F., Heckmann M. Human physiology with the basics of pathophysiology. М.: Laboratory of Knowledge, 2011. (In Russ)]
- [27] Топический диагноз в неврологии по Петеру Дуусу. Анатомия. Физиология. Клиника. Под ред. М. Бера, М. Фротшера; пер. с англ. под ред. О.С. Левина. М.: Практическая медицина, 2018. [Duus' Topical Diagnosis in Neurology. Anatomy. Physiology. Clinic. Ed. by M. Ber, M. Froshter; Transl. from Engl. Ed. by OS. Levin. М.: Practical Medicine, 2018. (In Russ)]
- [28] Кирячков Ю.Ю., Босенко С.А., Муслимов Б.Г. и др. Дисфункция автономной нервной системы в патогенезе септических критических состояний (обзор). *Современные технологии медицины*. 2020; 4: 106–18. DOI: 10.17691/stm2020.12.4.12 [Kiryachkov Yu. Yu., Bosenko S.A., Muslimov B.G., et al. Dysfunction of the autonomic nervous system in the pathogenesis of septic critical conditions (review). *Sovremennye tekhnologii mediciny*. 2020; 4: 106–18. DOI: 10.17691/stm2020.12.4.12 (In Russ)]
- [29] Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. и др. Эндокринология по Вильямсу. Нейроэндокринология. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. [Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R., et al. Endocrinology according to Williams. Neuroendocrinology. Ed. by I.I. Dedov, G.A. Melnichenko. М.: GEOTAR-Media, 2019. (In Russ)]
- [30] Qian Y.S., Zhao Q.Y., Zhang S.J., et al. Effect of  $\alpha 7nAChR$  mediated cholinergic anti-inflammatory pathway on inhibition of atrial fibrillation by low-level vagus nerve stimulation. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2018; 98(11): 855–9. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.11.013
- [31] Deussing J., Chen A. The corticotropin-releasing factor family: physiology of the stress response. *Physiological Reviews*. 2018; 98: 2225–86. DOI: 10.1152/physrev.00042.2017
- [32] Тучина О.П. Нейро-иммунные взаимодействия в холинергическом противовоспалительном пути. *Гены и клетки*. 2020; 15(1): 23–8. DOI: 10.23868/202003003 [Tuchina O.P. Neuro-immune interactions in the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Geny i kletki*. 2020; 15(1): 23–8. DOI: 10.23868/202003003 (In Russ)]
- [33] Горбачев В.И., Брагина Н.В. Гематоэнцефалический барьер с позиции анестезиолога- реаниматолога: Обзор литературы. Ч. 2. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020; 3: 46–55. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-3-46-55 [Gorbachev V.I., Bragina N.V. The blood-brain barrier from the position of an anesthesiologist- resuscitator. Literature review. Part 2. *Bulletin of Intensive Care named after A.I. Saltanov*. 2020; 3: 46–55. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-3-46-55 (In Russ)]
- [34] Galiano M., Liu Z.Q., Kalla R., et al. Interleukin-6 (IL6) and cellular response to facial nerve injury: effects on lymphocyte recruitment, early microglial activation and axonal outgrowth in IL6-deficient mice. *Eur J Neurosci*. 2001; 14: 327–41. DOI: 10.1046/j.0953-816x.2001.01647.x
- [35] Peeters B., Langouche L., Van den Berghe G. Adrenocortical Stress Response during the Course of Critical Illness. *Compr Physiol*. 2017; 8(1): 283–98. DOI: 10.1002/cphy.c170022
- [36] Tominaga T., Fukata J., Naito Y., et al. Prostaglandin-dependent in vitro stimulation of adrenocortical steroidogenesis by interleukins. *Endocrinology*. 1991; 128(1): 526–31. DOI: 10.1210/endo-128-1-526



- [37] Меркулов В.М., Меркулова Т.И. Изоформы рецептора глюкокортикоидов, образующиеся в результате альтернативного сплайсинга и использования альтернативных стартов трансляции МРНК. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2011; 15(4): 631–2. [Merkulov V.M., Merkulova T.I. Isoforms of the glucocorticoid receptor formed as a result of alternative splicing and the use of alternative mRNA translation starts. Vavilovskij zhurnal genetiki i selekcii. 2011; 15(4): 631–2. (In Russ)]
- [38] Arlt W., Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2003; 361(9372): 1881–93. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13492-7
- [39] 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): 2078–88. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002737
- [40] Fadeev V.B., Melnichenko G.A. Надпочечниковая недостаточность (клиника, диагностика, лечение): методические рекомендации для врачей. М.: Медпрактика-М, 2003. [Fadeev V.V., Melnichenko G.A. Adrenal insufficiency (clinic, diagnosis, treatment): methodical recommendations for doctors. М.: Medpraktika-M, 2003. (In Russ)]
- [41] Nickler M., Ottiger M., Steuer C., et al. Time-dependent association of glucocorticoids with adverse outcome in community-acquired pneumonia: a 6-year prospective cohort study. *Critical Care*. 2017; 21: 72. DOI: 10.1186/s13054-017-1656-7
- [42] Annane D., Sebille V., Troche G., et al. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA*. 2000; 283(8): 1038–45. DOI: 10.1001/jama.283.8.1038
- [43] Sam S., Corbridge T.C., Mokhlesi B., et al. Cortisol levels and mortality in severe sepsis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004; 60(1): 29–35. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2004.01923.x
- [44] Schein R.M., Sprung C.L., Marcial E., et al. Plasma cortisol levels in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 1990; 18(3): 259–63. DOI: 10.1097/00003246-199003000-00002
- [45] Cohen J., Pretorius C.J., Ungerer J.P., et al. Glucocorticoid sensitivity is highly variable in critically ill patients with septic shock and is associated with disease severity. *Crit. Care Med*. 2016; 44: 1034–41. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001633
- [46] Alder M.N., Opoka A.M., Wong H.R. The glucocorticoid receptor and cortisol levels in pediatric septic shock. *Crit. Care*. 2018; 22: 244. DOI: 10.1186/s13054-018-2177-8
- [47] Jenniskens M., Weckx R., Dufour T., et al. The hepatic glucocorticoid receptor is crucial for cortisol homeostasis and sepsis survival in humans and Male mice. *Endocrinology*. 2018; 159: 2790–802. DOI: 10.1210/en.2018-00344
- [48] Abraham M.N., Jimenez D.M., Fernandes T.D., et al. Cecal ligation and puncture alters glucocorticoid receptor expression. *Crit Care Med*. 2018; 46: 797–804. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003201
- [49] Dendoncker K., Libert C. Glucocorticoid resistance as a major drive in sepsis pathology. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2017; 35: 85–96. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2017.04.002
- [50] Wasyluk W., Wasyluk M., Zwolak A. Sepsis as a pan-endocrine illness-endocrine disorders in septic patients. *J Clin Med*. 2021; 10(10): 2075. DOI: 10.3390/jcm10102075
- [51] Lewis-Tuffin L.J., Cidlowski J.A. The physiology of human glucocorticoid receptor beta (hGRbeta) and glucocorticoid resistance. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 1069: 1–9. DOI: 10.1196/annals.1351.001
- [52] Schaaf M.J., Cidlowski J.A. Molecular mechanisms of glucocorticoid action and resistance. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2002; 83: 37–4. DOI: 10.1016/s0960-0760(02)00263-7
- [53] Ярошецкий А.И., Грицан А.И., Авдеев С.Н. и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. *Анестезиология и реаниматология*. 2020; 2: 5–39. DOI: 10.17116/anaesthesiology20200215 [Yaroshetsky A.I., Gritsan A.I., Avdeev S.N., et al. Diagnostics and intensive therapy of Acute Respiratory Distress Syndrome (Clinical guidelines of the Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists of Russia). *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2020; 2: 5–39. DOI: 10.17116/anaesthesiology20200215 (In Russ)]
- [54] Vincent J.L., Quintairo E., Silva A., et al. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care*. 2016; 20(1): 257. DOI: 10.1186/s13054-016-1403-5
- [55] Levy-Shraga Y., Pinhas-Hamiel O., Molina-Hazan V., et al. Elevated baseline cortisol levels are predictive of bad outcomes in critically ill children. *Pediatric Emergency Care*. 2018; 34(9): 613–7. DOI: 10.1097/PEC.0000000000000784