

Надпочечниковая дисфункция, вызванная критическим состоянием, и ее коррекция при проведении управления температурой тела: проспективное когортное исследование

Н.Э. Альтшулер , Н.М. Кругляков, М.Б. Куцый, К.А. Попугаев

Кафедра анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии

ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»

123098, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23

✉ **Контактная информация:** Альтшулер Натаван Эльшад, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Email: natavan.altshuler@gmail.com

АКТУАЛЬНОСТЬ

Критическое состояние (КС) определяется как любое опасное для жизни состояние, требующее поддержки функций жизненно важных органов и систем для предотвращения неминуемой смерти. С точки зрения течения КС и выживания пациента, принципиально важными является адекватное функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшить результаты лечения пациентов, находящихся в критическом состоянии и требующих применения управления температурой тела, с помощью ранней диагностики и своевременной коррекции надпочечниковой дисфункции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Из 59 пациентов у 45 (76,3%) на управлении температурой тела (УТТ) была диагностирована надпочечниковая дисфункция, вызванная критическим состоянием (НДВКС) – группа I с сосудистой недостаточностью (СН+); у 14 (23,7%) пациентов НДВКС выявлено не было – II группа (СН-).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В I группе (СН+) наблюдались высокая балльная оценка по шкале *SOFA*, наибольшее количество дней от момента заболевания до поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии и инициации УТТ, наличие печеночной дисфункции, высокий уровень С-реактивного белка. Сосудистая недостаточность у пациентов в I группе развивалась раньше других органических дисфункций и сепсиса. Высокий уровень кортизола в плазме крови во II группе (СН-) обусловлен началом развития кортикорезистентности.

ВЫВОДЫ

1. На момент начала управления температурой тела статистически значимую высокую балльную оценку по шкале *SOFA* имели пациенты с надпочечниковой дисфункцией по сравнению с пациентами без надпочечниковой дисфункции (8 (5–9); 7 (6–8), соответственно, $p < 0,05$). 2. Количество дней от момента заболевания до поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии и инициации управления температурой тела было статистически значимо больше в группе с надпочечниковой дисфункцией по сравнению с группой без надпочечниковой дисфункции (20 пациентов из 45 (44,4%); 4 из 14 (28,6%) соответственно, $p < 0,05$). 3. При развитии септического шока у пациентов с надпочечниковой дисфункцией критерием эффективности проводимой терапии была стабилизация состояния пациента – положительный гемодинамический ответ на введение гидрокортизона на фоне снижения дозы норадреналина с последующей ее отменой. 4. Несмотря на то, что частота органной дисфункции, сепсиса и септического шока были статистически значимо выше ($p < 0,05$) в группе с надпочечниковой дисфункцией и наличием сосудистой недостаточности, проводимые лечебные мероприятия (введение гидрокортизона) позволили добиться исходов, сопоставимых с таковыми у пациентов без надпочечниковой дисфункции ($p > 0,05$).

Ключевые слова:

критическое состояние, гидрокортизон, управление температурой тела

Ссылка для цитирования

Альтшулер Н.Э., Кругляков Н.М., Куцый М.Б., Попугаев К.А. Надпочечниковая дисфункция, вызванная критическим состоянием, и ее коррекция при проведении управления температурой тела: проспективное когортное исследование. *Журнал им. Н.В. Склифосовского неотложная медицинская помощь*. 2024;13(2):204–211. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-2-204-211>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

АКТГ — адренокортикотропный гормон
 АЛТ — аланинаминотрансфераза
 АСТ — аспаратаминотрансфераза
 ВЧГ — внутричерепная гипертензия
 ГГН — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
 ИВЛ — искусственная вентиляция легких
 КС — критическое состояние
 НД — надпочечниковая дисфункция

НДВКС — надпочечниковая дисфункция, вызванная критическим состоянием
 САД — систолическое артериальное давление
 СН — сосудистая недостаточность
 УГ — управляемая гипотермия
 УН — управляемая нормотермия
 УТТ — управление температурой тела
 ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация

ВВЕДЕНИЕ

Критическое состояние (КС) определяется как любое опасное для жизни состояние, требующее поддержки функций жизненно важных органов и систем для предотвращения неминуемой смерти [1, 2]. Оно может развиваться при большом спектре остро возникающих состояний, декомпенсации хронических заболеваний и при осложненном течении послеоперационного периода у пациентов с обширными операциями [1]. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ), заместительная почечная терапия и экстракорпоральная мембранная оксигенация являются методами интенсивной терапии, которые позволяют протезировать и временно заместить частично нарушенные или полностью утраченные функции жизненно важных органов [3]. Единственным методом органной протекции, который доказал свою эффективность при развитии КС, является управление температурой тела (УТТ), включающая в себя управляемую гипотермию (УГ) и управляемую нормотермию (УН) [4].

С точки зрения течения КС и выживания пациента, принципиально важными является адекватное функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы [1, 2]. С точки зрения реаниматолога, среди всех возможных эндокринопатий наиболее важными являются надпочечниковая дисфункция, вызванная КС (НДВКС). По данным различных авторов, при развитии КС частота надпочечниковой дисфункции (НД) составляет 30–70% [5].

Цель исследования — улучшить результаты лечения пациентов, находящихся в критическом состоянии и требующих применения управления температурой тела, за счет ранней диагностики и своевременной коррекции надпочечниковой дисфункции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное одноцентровое когортное исследование были включены 59 пациентов, нуждающихся в проведении УТТ.

Критерии включения: пациенты старше 18 лет, нуждающиеся в проведении УТТ. Критерии исключения: беременность, смерть мозга, применение синтетических глюкокортикоидов, наличие в анамнезе заболеваний надпочечников, щитовидной железы.

Все пациенты получали весь комплекс необходимой интенсивной терапии в соответствии с российскими и международными рекомендациями [6]. Показаниями для седации были внутричерепная гипертензия (ВЧГ), десинхронизация с аппаратом ИВЛ, психомоторное возбуждение, мышечная дрожь на фоне использования УТТ. Всем пациентам выполнялась эхокардиограмма.

Пациенты были распределены на две группы: I группа (СН+) — пациенты с сосудистой недостаточностью (СН), нуждающиеся для стабилизации артериального давления в норадреналине в дозе не менее 0,2 мкг/кг/мин. II группа (СН-) — пациенты без сосудистой недостаточности; необходимости во

введении вазопрессорных препаратов не было, так как систолическое артериальное давление (САД) было более 65 мм рт.ст., или для поддержания такого уровня САД было необходимо введение норадреналина в дозе менее 0,2 мкг/кг/мин. Из 59 пациентов у 45 (76,3%) на УТТ было диагностировано НДВКС — группа I (СН+); у 14 (23,7%) пациентов НДВКС выявлено не было — II группа (СН-). Под УН понимали искусственное поддержание температуры тела пациента на уровне 36,5–37°C. Под УГ понимали искусственное поддержание температуры тела пациента на уровне 35–35,5°C; УН и УГ объединяли понятием УТТ. Управляемую нормотермию использовали при необходимости коррекции лихорадки, для нейропротекции или коррекции ВЧГ, а управляемую гипотермию — для нейропротекции или коррекции ВЧГ [4]. Управление температурой тела проводили методом наружного охлаждения в режиме автоматического управления системой *BLANKETROL II* (CSZ, США). Мониторинг центральной температуры тела осуществлялся путем введения пищевода зонда серии 400. При УГ целевая центральная температура составляла 35°C, при УН — 36°C. Длительность — 48 часов–7 суток, в зависимости от того, какое состояние было показанием для УТТ. Осуществлялся тщательный контроль за состоянием пациента, направленный на раннее выявление мышечной дрожи. При ее возникновении инициировали ступенчатый протокол коррекции мышечной дрожи [4]. Определение уровня кортизола и адренокортикотропного гормона (АКТГ) в плазме крови выполнялось в день поступления (до начала индукции), на первые сутки (фаза поддержания), далее каждые двое суток, на 7-е сутки начиналась фаза согревания и в последние сутки наблюдения (прекращение УТТ). Время забора крови на определение в ней АКТГ и общего кортизола до момента инициации УТТ зависело от времени начала УТТ. Последующая оценка уровня гормонов выполнялась с 6.00 до 8.00 из центрального венозного катетера. Значения проанализированных лабораторных критериев, для которых межгрупповые отличия не достигли уровня статистической значимости ($p > 0,05$), можно получить по запросу у корреспондента. При выявлении НДВКС (проявлявшейся сосудистой недостаточностью и потребностью в вазопрессорах в дозе не менее 0,2 мкг/кг/мин) дополнительно к лечению норадреналином была назначена внутривенная заместительная гормональная терапия гидрокортизона с целью поддержания САД 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), 2-е и последующие сутки — по 200 мг, 4 раза в сутки (6.00–12.00–18.00–24.00) [7]. 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 УТТ и велся до его завершения. Демографические характеристики представлены описательной статистикой. Сбор анамнеза был осуществлен согласно медицинской документации. Исследование уровней гормонов в плазме крови проводилось в день перед инициацией УТТ, далее на 1-е, 3-и, 5-е сутки (C1, C3, C5) и в день прекращения УТТ.

Проведение данного исследования было одобрено этическим комитетом ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (протокол № 9 от 25.04.2016). Наблюдение за пациентами при проведении УТТ осуществлялось в отделениях реанимации и интенсивной терапии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

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). Статистическая значимость данных определялась непараметрическими критериями. Статистическая значимость различий между двумя несвязанными группами оценивалась критерием Манна–Уитни (*U*). Критический уровень значимости при проверке нулевой гипотезы принимался при $p < 0,05$. В табл. 1 приведены только те показатели, которые отличались статистически значимо ($p < 0,05$) или заслуживают отдельного внимания и тщательной интерпретации.

Как видно из таблицы, на момент начала УТТ статистически значимо более высокую балльную оценку по шкале *SOFA* имели пациенты с СН (медиана 8 баллов) по сравнению с пациентами без СН (медиана 7 баллов). Пациенты группы без СН, были гемодинамически стабильными и не имели показаний к назначению гидрокортизона. Количество дней от момента заболевания до поступления в ОРИТ и инициации УТТ было больше в группе СН+ по сравнению с группой СН-. Это обусловлено преобладанием переводов пациентов в группе с СН+ из клиник первичной госпитализации (табл. 2). В группе с СН- большинство пациентов исходно были госпитализированы в наш центр с последующей инициацией УТТ. Нейрореанимационных пациентов с ЧМТ, геморрагическим инсультом, злокачественным ишемическим инсультом и остановкой кровообращения было статистически значимо больше в группе с СН-.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На момент начала УТТ статистически значимо более высокую балльную оценку по шкале *SOFA* имели пациенты I группы (СН+) по сравнению с пациентами II группы (СН-) (табл. 2). Количество дней от момента заболевания до поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии и инициации УТТ было больше в I группе по сравнению со II группой. Это обусловлено преобладанием переводов пациентов в I группе (СН+) из клиник первичной госпитализации (табл. 1). В группе II (СН-) большинство пациентов исходно были госпитализированы в наш центр с последующей инициацией УТТ.

Таблица 1
Сравнение групп I (СН+) и II (СН-) по клиническим показателям и методам лечения непосредственно перед началом проведения УТТ

Table 1
Comparison of groups I (VF+) and II (VF-) according to clinical indicators and treatment methods

Параметры	I группа (СН+), n=45	II группа (СН-), n=14	p
Возраст, лет	54 (40–63)	51 (35–67)	0,7
SOFA, Me (Q1–Q3)	8 (5–9)	7 (6–8)	0,004
Индекс массы тела, кг/м², Me (Q1–Q3)	27,9 (25,2–31,4)	28,4 (25,9–29,6)	0,8
Сопутствующая патология, n (%)			
Гипертоническая болезнь	23 (51,1)	6 (42,9)	0,01
Аортокоронарное шунтирование	1 (2,2)	0	–
Гепатит С	2 (4,4)	0	–
Сахарный диабет 2-го типа	5 (11,1)	2 (14,2)	0,01
Болезнь Паркинсона	2 (4,4)	1 (7,1)	0,03
Центральная температура тела непосредственно до УТТ, Me (Q1–Q3)	37,9 (37,1–38,7)	37,7 (37,5–38,3)	0,2
Показания к нормотермии, n=16, n (%)			
Черепно-мозговая травма	2 (4,4)	1 (7,1)	0,01
Ишемический инсульт	1 (2,2)	1 (7,1)	0,007
Аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние	4 (8,9)		
Геморрагический инсульт	5 (11,1)	2 (21,4)	0,001
Показания к гипотермии, n=43, n (%)			
Злокачественный ишемический инсульт	10 (22,2)	7 (50)	0,01
Геморрагический инсульт	4 (8,9)	2 (7,1)	0,01
Гипоксическо-ишемическое повреждение мозга после остановки кровообращения	2 (4,4)	1 (7,1)	0,001
Черепно-мозговая травма	4 (8,9)	0	–
Венозный инсульт	8 (17,8)	0	–
Вазоспазм и вторичная ишемия после аневризматического субарахноидального кровоизлияния	3 (6,7)	0	–
Геморрагическое пропитывание очага ишемии при ишемическом инсульте	2 (4,4)	0	–
Управляемая нормотермия, n (%)	12 (26,7)	4 (28,6)	0,01
Управляемая гипотермия, n (%)	33 (73,3)	10 (71,4)	0,01
Перевод из клиники первичной госпитализации, n (%)	20 (44,4)	4 (35,7)	0,04
Сутки от момента заболевания до инициации УТТ, Me (Q1–Q3)	2 (1–4)	1	0,001

Примечания: СН – сосудистая недостаточность; УТТ – управление температурой тела; SOFA – шкала динамической оценки органной недостаточности
Notes: CH – vascular failure; UTT – body temperature management; SOFA – sequential organ failure assessment

В I группе был статистически значимо выше уровень натрия (*Me*=150 ммоль/л) и хлора (*Me*=118 ммоль/л) в исследовательской точке непосредственно перед началом УТТ (C0) и в первые сутки (C1) УТТ (т). Гипернатриемия была обусловлена более частым использованием гипертонического раствора в I группе (СН+) (табл. 2). Как видно из таблицы, в I группе печеночная дисфункция, проявлявшаяся повышением уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартата-

Таблица 2

Сравнение групп I (CH+) и II (CH-) по лабораторным данным в динамике

Table 2

Comparison of groups I (VF+) and II (VF-) according to laboratory data in dynamics

Параметры	I группа (CH+), n=45	II группа (CH-), n=14	p
Исследовательская точка 1 (непосредственно перед началом (C0) УТТ)			
Введение 3% гипертонического раствора хлористого натрия	23 (51,1%)	3 (21,4%)	0,001
Натрий, ммоль/л	150 (144–161)	143 (140–143)	0,01
Хлор, ммоль/л	118 (109–122)	106 (103–112)	0,03
Норадреналин, мкг/кг/мин	0,4 (0,11–0,51)	0,07 (0,02–0,1)	0,02
АЛТ, ммоль/л	40 (19–79)	18 (12,7–27)	0,03
Общий кортизол, нмоль/л	466 (250–729)	748 (398–928)	0,04
Прокальцитонин, нг/мл, n (%)			
<0,5	45 (100)	14 (100)	–
0,51–2	0	0	
2,1–10	0	0	
более 10,1	0	0	
Фракция выброса, %	61 (57,7–63)	59 (56–63)	0,3
Исследовательская точка 2 (первые сутки (C1) УТТ)			
Натрий, ммоль/л	155 (145–164)	143 (141–150)	0,01
Хлор, ммоль/л	115 (107–125)	112 (104–118)	0,04
Норадреналин, мкг/кг/мин	0,38 (0,2–0,6)	0,1 (0,08–0,14)	0,03
АЛТ, ммоль/л	57,5 (29,5–120)	14 (12–32)	0,003
Прокальцитонин, нг/мл, n (%)			
<0,5	33 (73,3)	5 (35,8)	0,2
0,51–2	12 (26,7)	9 (64,2)	0,2
2,1–10	0	0	
более 10,1	0	0	
Фракция выброса, %	61 (58,7–62,3)	59 (55,5–63)	0,3
Исследовательская точка 3 (C2 УТТ)			
Норадреналин, мкг/кг/мин	0,2 (0,12–0,29)	0,05 (0,03–0,1)	0,03
АЛТ, ммоль/л	35 (23,7–75)	17 (15–19)	0,03
Прокальцитонин, нг/мл, n (%)			
<0,5	30 (66,7)	5 (35,8)	0,2
0,51–2	15 (33,3)	9 (64,2)	0,2
2,1–10	0	0	
более 10,1	0	0	
Фракция выброса, %	63 (56–65)	61 (54–67)	0,3
Исследовательская точка 4 (C3 УТТ)			
АЛТ, ммоль/л	295 (58–614)	19 (18–28)	0,02
АСТ, ммоль/л	119 (42–212)	17 (12,7–31,7)	0,002
Прокальцитонин, нг/мл, n (%)			
<0,5	45 (100)	14 (100)	–
Исследовательская точка 5 (C5 УТТ)			
Норадреналин, мкг/кг/мин	0,15 (0,08–0,3)	0,05	0,03
Общий кортизол, нмоль/л	485 (329–880)	666 (653–1456)	0,03
Индекс кортикорезистентности	1,1 (0,6–1,5)	0,7 (0,4–0,8)	0,01
Прокальцитонин, нг/мл, n (%)			
<0,5	28 (62,2)	7 (35,8)	0,2
0,51–2	17 (37,8)	7 (64,2)	0,1

минотрансферазы (АСТ), имела место на всем протяжении наблюдения, а ее частота была статистически значимо выше, чем во II группе (CH-). Уровень С-реактивного белка в последние сутки проведения УТТ был статистически значимо выше в I группе (CH+).

Уровень кортизола был выше референсных значений во II группе (CH-) и статистически значимо отличался от I группы. Высокий уровень кортизола в плазме крови во II группе (CH-) обусловлен началом разви-

Окончание таблицы 2

Параметры	I группа (CH+), n=45	II группа (CH-), n=14	p
Исследовательская точка 6 (последние сутки проведения УТТ)			
Норадреналин, мкг/кг/мин	0,17 (0,08–0,32)	0,1 (0,04–0,12)	0,04
АЛТ, ммоль/л	63 (28–275,5)	23 (13,5–36)	0,02
АСТ, ммоль/л	51 (21,2–192)	17 (12,7–59)	0,034
С-реактивный белок, мг/л	129 (74,5–207)	71 (28,3–91,5)	0,01
Общий кортизол, нмоль/л	392 (278–590)	565 (209,7–1082)	0,04
Прокальцитонин, нг/мл, n (%)			
<0,5	29 (64,4)	7 (50)	0,6
0,51–2	16 (35,6)	7 (50)	0,53
Фракция выброса, %	61 (53–64)	59 (55–64)	0,4
Примечания: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; CH – сосудистая недостаточность; УТТ – управление температурой тела			
Notes: ALP – alanine aminotransferase; ACT – aspartate aminotransferase; CH – vascular failure; UTT – body temperature management			

Таблица 3

Сроки развития сосудистой недостаточности, потребовавшей применения вазопрессоров в дозе не менее 0,02 мкг/кг/мин и гидрокортизона

Table 3

Time frame for the development of vascular insufficiency requiring the use of vasopressors at a dose of at least 0.02 mcg/kg/min and hydrocortisone

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

Примечания: CH – сосудистая недостаточность; УТТ – управление температурой тела

Notes: CH – vascular failure; UTT – body temperature management

тия кортикорезистентности. Основываясь на данных результатах, нельзя исключить того, что потребность в норадреналине в дозе не менее 0,2 мкг/кг/мин также следует рассматривать в рамках НД. Необходимы дальнейшие исследования. Медиана фракции выброса по Тейхольцу в I группе (CH+) не отличалась от пациентов во II группе (CH-). Таким образом, фракция выброса в I группе (CH+) была в пределах допустимых нормативных показателей, что, следовательно, не являлось причиной артериальной гипотензии.

Результаты, представленные в таблице 3, демонстрируют развитие НД в первые трое суток на фоне УТТ.

По результатам, представленным в таблице 3, видно, что CH развивалась раньше других органических дисфункций и сепсиса. Из этого следует, что сепсис не является причиной развития CH и других органических дисфункций, развивающихся в ранние сроки после начала УТТ.

Развитие надпочечниковой дисфункции статистически значимо наблюдалось у пациентов с такими осложнениями как латеральная дислокация структур мозга, критический вазоспазм и антифосфолипидным синдромом (табл. 4).

Несмотря на то, что частота органной дисфункции, сепсиса и септического шока была статистически значимо выше в группе с CH+, летальность (табл. 4) была сопоставимой с таковой в группе без CH-.

В I группе (CH+) у 5 из 15 (33,3%) пациентов удалось добиться стабилизации состояния и коррекции

септических осложнений, чего не было в группе без СН- (табл. 5).

При развитии септического шока в группе I группы (СН+) критерием эффективности проводимой терапии была стабилизация состояния пациента — положительный гемодинамический ответ на введение гидрокортизона в виде снижения дозы норадреналина с последующей ее отменой (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Рассмотрение НД в рамках критического состояния без сепсиса и септического шока, требующего проведения заместительной гормональной терапии гидрокортизоном, остается не решенным на сегодняшний день [8]. Назначение гидрокортизона при НДВКС, проявляющейся СН вне септического шока, может быть затруднительным из-за ряда факторов: отсутствие диагностических критериев оценки НДВКС, которая к тому же является динамическим процессом и может развиваться в любой момент при проведении интенсивной терапии; НДВКС может характеризоваться не только снижением выработки кортизола, но развитием резистентности тканей-мишеней к кортизолу, что, в свою очередь, проявляется высоким уровнем кортизола в плазме крови — кортикорезистентностью; применение гипертонического раствора натрия хлорида для коррекции ВЧГ у нейрореанимационных пациентов не позволяет наблюдать гипонатриемию [9–11].

Результаты проведенного ранее нами исследования показали, что пациенты, находящиеся на экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), исходно имевшие клинические и лабораторные признаки надпочечниковой дисфункции (СН+, потребность в норадреналине не менее 0,2 мкг/кг/мин, наличие гипонатриемии), несмотря на проводимую терапию гидрокортизоном и компенсацию уровня натрия, показали более высокую летальность по сравнению с пациентами с СН без гипонатриемии [12]. Кардинальное различие пациентов с НД, которым проводилась УТТ, от пациентов, получающих ЭКМО, заключается в том, что в первом случае исходно не имелось инфекционных осложнений, гипонатриемии, а наблюдалась только органная дисфункция. В данном случае ключевым фактором является гемодинамический ответ на введение гидрокортизона, приводящий к снижению дозы норадреналина с последующей ее полной отменой. Этот факт подтверждает, что пациенты без сепсиса и септического шока также имеют право на развитие НДВКС. У пациентов, находящихся в КС и требующих применения УТТ вследствие тяжести их состояния, обусловленной повреждением центральной нервной системы, развивается надпочечниковая дисфункция, которую трудно или невозможно определить, основываясь на клинико-лабораторной картине. У части пациентов в первые сутки КС происходит СН без признаков органной дисфункции, которая требует назначения гидрокортизона. Далее у этих пациентов прогнозируемо развивались различные осложнения: органные дисфункции, сепсис, септический шок. Но несмотря на их развитие, в I группе (СН+) нам удалось стабилизировать тяжесть состояния пациентов и позволило добиться исходов, сопоставимых с таковыми у пациентов без надпочечниковой дисфункции — II группой (СН-). Наиболее вероятно, что это обусловлено использованием гидрокортизона, который получали пациенты I группы (СН+) в связи с развившейся СН

Таблица 4
Частота осложнений и сроки их развития в исследуемых группах в период проведения УТТ

Table 4
Frequency of complications and timing of their development in the study groups during body temperature management

Типы осложнений	Группа I (СН+), n=45	Группа II (СН-), n=14	p
Латеральная дислокация структур мозга более 10 мм, n (%)	7 (15,5)	2 (14,2)	0,01
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	0	1	
Критический вазоспазм (индекс Линдегарда более 6), n (%)	4 (8,8)	1 (7,1)	0,02
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	0	1	
Эпилептический статус, n (%)	2 (4,4)	1 (7,1)	0,01
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	0	0	
Несахарный диабет, n (%)	3 (6,7)	0	–
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	2 (3)	–	
Тромбоз легочной артерии, n (%)	1 (2,2)	1 (7,1)	0,01
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	1	3	
Резистентная гемодинамически значимая брадикардия, потребовавшая установки электрокардиостимулятора, n (%)	2 (4,4)	0	–
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	2	–	
Пневмония, n (%)	20 (44,4)	5 (35,7)	0,02
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	4 (3–6)	5 (3–6)	
Антифосфолипидный синдром, n (%)	2 (4,4)	0	–
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	1 (0)	–	
Инфекция центральной нервной системы, n (%)	3 (6,7)	1 (7,1)	0,2
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	5 (6)	4	
Сепсис, n (%)	15 (33,3)	4 (28,6)	0,001
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	6 (5–7)	7	
Кишечная дисфункция, n (%)	43 (95,5)	4 (28,6)	0,001
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	1 (2–3)	6 (8)	
Почечная дисфункция, n (%)	17 (37,8)	5 (35,7)	0,01
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	3 (2–5)	4 (7,5)	
Печеночная дисфункция, n (%)	10 (22,2)	3 (21,4)	0,04
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	3 (2–6)	4 (6)	
Панкреатит, n (%)	1 (2,2%)	0	–
Сроки развития, сутки, Me (Q1–Q3)	3	–	
Общая летальность, n (%)	15 (33,3)	5 (35,7)	0,05

Примечания: СН – сосудистая недостаточность; УТТ – управление температурой тела
Notes: CH – vascular failure; UTT – body temperature management

Таблица 5
Причины смертельного исхода у пациентов исследуемых групп, находящихся в критическом состоянии при проведении УТТ

Table 5
Causes deaths in patients of the study groups who were in the critical condition during body temperature management

Параметры	Группа I (СН+), n=45	Группа II (СН-), n=14	p
Септический шок, n (%)	10 (22,2)	4 (28,6)	0,001
Интракраниальное кровоизлияние, n (%)	4 (8,9)	1 (7,1)	0,02
Тромбоз легочной артерии, n (%)	1 (2,2)	0	–

Примечания: СН – сосудистая недостаточность; УТТ – управление температурой тела
Notes: CH – vascular failure; UTT – body temperature management

в ранние сроки после начала УТТ в условиях отсутствия сепсиса. Анализируемые группы принципиально отличались друг от друга тем, что пациенты I группы (СН+) получали гидрокортизон, а пациенты II группы

этот препарат не получали. Кроме того, пациентам I группы статистически значимо чаще проводили УГ по сравнению со II группой, что не исключает факта угнетения ГГН-системы не только из-за гипоксии, ишемии ткани мозга, но и вследствие применения УГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов, которым проводят управление температурой тела, развитие сосудистой недостаточности, проявляющейся артериальной гипотензией на фоне нормального или повышенного сердечного выброса, после исключения сепсиса следует интерпретировать как наличие надпочечниковой дисфункции. Наблюдаемый гемодинамический ответ на введение гидрокортизона в виде снижения потребности в норадреналине является ключевым в оценке эффективности проводимой заместительной гормональной терапии. Своевременное назначение эффективной дозы гидрокортизона (300 мг/сут) позволяет добиться регресса сосудистой недостаточности и других органических дисфункций и улучшить исходы заболевания у пациентов, находящихся в критическом состоянии и требующих применения управления температурой тела. Следует также отметить, что основываясь на данных результатах, нельзя исключить того, что потребность во введении норадреналина в дозе менее 0,2 мкг/кг/мин также следует рассматривать в рамках надпочечниковой дисфункции, вызванной критическим состоянием.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Peeters B, Langouche L, Van den Berghe G. Adrenocortical stress response during the course of critical illness. *Compr Physiol*. 2017;8(1):283–298. PMID: 29357129. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170022>
- Тучина О.П. Нейро-иммунные взаимодействия в холинергическом противовоспалительном пути. *Гены и Клетки*. 2020;15(1):23–28
- Петрушин М.А., Терещенко Е.В., Мельниченко П.И., Кудряшова Е.А., Старченко И.Ю., Никифоров И.С. и др. Успешное применение комбинированной экстракорпоральной поддержки жизнеобеспечения при лечении новой коронавирусной инфекции, осложненной развитием полиорганной дисфункции у беременной. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2021;18(4):37–47. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-4-37-47>
- Dankiewicz J, Cronberg T, Lilja G, Jakobsen JC, Bøhlåvæk J, Callaway C, et al. Targeted hypothermia versus targeted Normothermia after out-of-hospital cardiac arrest (TTM2): A randomized clinical trial-Rationale and design. *Am Heart J*. 2019;217:23–31. PMID: 31473324 <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.06.012>
- Arcellona AE, Lim KW, 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. PMID: 35800601 <https://doi.org/10.15605/jafes.037.01.03>
- Яворовский А.Г., Полушин Ю.С. (ред.) *Анестезиология: национальное руководство*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2023. <https://doi.org/10.33029/9704-7275-0-ANE-2023-1-808>
- Anane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(12):CD002243. PMID: 26633262 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002243.pub3>

REFERENCES

- Peeters B, Langouche L, Van den Berghe G. Adrenocortical stress response during the course of critical illness. *Compr Physiol*. 2017;8(1):283–298. PMID: 29357129. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170022>
- Tuchina OP. Neuro-immune interactions in cholinergic anti-inflammatory pathway. *Genes & Cells*. 2020;15(1):23–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.23868/202003003>
- Petrushin MA, Tereshchenko EV, Melnichenko PI, Kudryashova EA, Starchenko IYu, Nikiforov IS, et al. The Successful Use of Combined Extracorporeal Life Support in Treatment of the New Coronavirus Infection Complicated by the Development of Multiple Organ Dysfunction in a Pregnant Woman. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2021;18(4):37–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-4-37-47>

ВЫВОДЫ

1. На момент начала управления температурой тела статистически значимую высокую балльную оценку по шкале SOFA имели пациенты с надпочечниковой дисфункцией по сравнению с пациентами без надпочечниковой дисфункции (8 (5–9); 7 (6–8) соответственно, $p < 0,05$).

2. Количество дней от момента заболевания до поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии и инициации управления температурой тела было статистически значимо больше в группе с надпочечниковой дисфункцией по сравнению с группой без надпочечниковой дисфункции (20 пациентов из 45 (44,4%); 4 из 14 (28,6%) соответственно, $p < 0,05$).

3. При развитии септического шока у пациентов с надпочечниковой дисфункцией критерием эффективности проводимой терапии была стабилизация состояния пациента — положительный гемодинамический ответ на введение гидрокортизона на фоне снижения дозы норадреналина с последующей ее отменой.

4. Несмотря на то, что частота органной дисфункции, сепсиса и септического шока были статистически значимо выше ($p < 0,05$) в группе с надпочечниковой дисфункцией и наличием сосудистой недостаточности, проводимые лечебные мероприятия (введение гидрокортизона) позволили добиться исходов, сопоставимых с таковыми у пациентов без надпочечниковой дисфункции ($p > 0,05$).

- Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;12:CD002243. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002243.pub4>
- Альтшулер Н.Э., Губарев К.К., Куцый 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. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-1-66-77>
- Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W 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):1937–1949. PMID: 18496365 <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e31817603b>
- Крылов В.В., Петриков С.С., Белкин А.А. *Лекции по нейрореанимации: учебное пособие для слушателей послевузовского образования*. Москва: Медицина; 2009. <https://doi.org/10.33029/9704-7275-0-ANE-2023-1-808>
- Meduri GU, Yates CR. Systemic inflammation-associated glucocorticoid resistance and outcome of ARDS. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1024:24–53. PMID: 15265772 <https://doi.org/10.1196/annals.1321.004>
- Альтшулер Н.Э., Куцый М.Б., Кругляков Н.М., Аникиева Е.А., Попугаев К.А. Надпочечниковая дисфункция и ее коррекция при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации: проспективное когортное исследование. *Забайкальский медицинский вестник*. 2023;(2):1–19. https://doi.org/doi.10.52485/19986173_2023_2_1

- Dankiewicz J, Cronberg T, Lilja G, Jakobsen JC, Bøhlåvæk J, Callaway C, et al. Targeted hypothermia versus targeted Normothermia after out-of-hospital cardiac arrest (TTM2): A randomized clinical trial-Rationale and design. *Am Heart J*. 2019;217:23–31. PMID: 31473324 <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.06.012>
- Arcellona AE, Lim KW, 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. PMID: 35800601 <https://doi.org/10.15605/jafes.037.01.03>
- Yavorovskiy AG, Polushin YuS (eds.) *Anesteziologiya*. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2023. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/9704-7275-0-ANE-2023-1-808>

7. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(12):CD002243. PMID: 26633262 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002243.pub3>. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;12:CD002243. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002243.pub4>.
8. Altshuler NE, Gubarev KK, Kutsy MB, Popugayev KA. Adrenal Dysfunction Caused by a Critical Condition During Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care.* 2023;12(1):66–77. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-1-66-77>
9. Marik PE., Pastores SM., Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W 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):1937–1949. PMID: 18496365 <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e31817603b>
10. Krylov VV, Petrikov SS, Belkin AA. *Lektsii po neyroreanimatsii.* Moscow: Meditsina Publ.; 2009. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/9704-7275-0-ANE-2023-1-808>
11. Meduri GU, Yates CR. Systemic inflammation-associated glucocorticoid resistance and outcome of ARDS. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1024:24–53. PMID: 15265772 <https://doi.org/10.1196/annals.1321.004>
12. Altshuler NE, Kutcy MB, Kruglyakov NM, Anikyeve EA, Popugayev KA. Adrenal Dysfunction and its Correction During Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Prospective Cohort Study. *Transbaikal Medical Bulletin.* 2023;(2):1–19. (In Russ.) https://doi.org/10.52485/19986173_2023_2_1

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Альтшулер Натаван Эльшад

ассистент кафедры анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России;

<https://orcid.org/0000-0001-5646-0055>, natavan.altshuler@gmail.com;

40%: разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи, существенный вклад в научно-исследовательскую работу

Кругляков Николай Михайлович

заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России;

<https://orcid.org/0000-0001-5011-6288>, nik160@mail.ru;

25%: научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи

Куций Михаил Борисович

ассистент кафедры анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России;

<https://orcid.org/0000-0003-0096-905X>, mkutsyy@gmail.com;

20%: научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи

Попугаев Константин Александрович

доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующий кафедрой анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России;

<https://orcid.org/0000-0003-1945-323X>, stan.popugayev@yahoo.com;

15%: научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Adrenal Dysfunction Caused by Critical Illness and Its Correction by Controlling Body Temperature: Prospective Cohort Study

N.E. Altshuler[✉], N.M. Kruglyakov, M.B. Kutsyi, K.A. Popugayev

Department of Anesthesiology, Reanimatology and Intensive Care

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center

Marshala Novikova Str. 23, Moscow, Russian Federation 123098

✉ **Contacts:** Natavan E. Altshuler, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Anesthesiology, Reanimatology and Intensive Care, Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education, A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center. Email: natavan.altshuler@gmail.com

BACKGROUND Critical condition (CC) is defined as any life-threatening condition that requires support of the functions of vital organs and systems to prevent imminent death. From the point of view of the course of CC and the survival of the patient, adequate functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) is fundamentally important.

AIM OF STUDY To improve treatment outcomes for critically ill patients requiring temperature management through early diagnosis and timely correction of adrenal dysfunction.

MATERIAL AND METHODS Of the 59 patients, 45 (76.3%) patients were diagnosed with adrenal dysfunction upon body temperature management (BTM) caused by critical illness: group I with vascular failure (VF+); in 14 (23.7%) patients of group II adrenal dysfunction wasn't revealed (VF-).

RESULTS In group I (VF+) there was a high SOFA score, the highest number of days from the moment of illness to admission to the intensive care unit and initiation of BTM, the presence of liver dysfunction, and a high level of C-reactive protein. Vascular failure in patients in group I developed earlier than other organ dysfunctions and sepsis. The high level of cortisol in the blood plasma in group II (VF-) was associated with the development of corticoreistance.

CONCLUSIONS 1. At body temperature management initiation, patients with adrenal dysfunction had a statistically significant high sofa score compared to patients without adrenal dysfunction (8 (5–9); 7 (6–8), respectively, $p < 0.05$). 2. The number of days from the disease onset to admission to the ICU and initiation of body temperature management was statistically significantly high in the group with adrenal dysfunction compared to the group without adrenal dysfunction (20 of 45 patients (44.4%); 4 of 14 (28.6%) respectively, $p < 0.05$). 3. In the development of septic shock in patients with adrenal dysfunction, the criterion for the efficacy of the therapy was stabilization of the patient's condition: positive hemodynamic response to the introduction of hydrocortisone with reduced doses of noradrenaline and its subsequent cancellation. 4. Despite the fact that the rate of organ dysfunction, sepsis and septic shock were statistically significantly higher ($p < 0.05$) in the group with adrenal dysfunction and the presence of vascular insufficiency, the performed treatment (hydrocortisone administration) allowed outcomes comparable to these in patients without adrenal dysfunction to be achieved ($p > 0.05$).

Keywords: critical illness, hydrocortisone, body temperature management

For citation Altshuler NE, Kruglyakov NM, Kutsyi MB, Popugaev KA. Adrenal Dysfunction Caused by Critical Illness and Its Correction by Controlling Body Temperature: Prospective Cohort Study. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2024;13(2):204–211. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-2-204-211> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study had no sponsorship

Affiliations

Natavan E. Altshuler	Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Anesthesiology, Reanimatology and Intensive Care, Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education, A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center; https://orcid.org/0000-0001-5646-0055 , natavan.altshuler@gmail.com; 40%, development of the concept and design of the study, collection, analysis and interpretation of data, analysis of literature on the research topic, scientific editing, approval of the final text of the article, significant contribution to research work
Nikolay M. Kruglyakov	Anesthesiologist-Resuscitator, Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care, A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency; https://orcid.org/0000-0001-5011-6288 , nik160@mail.ru; 25%, scientific and technical editing, approval of the final text of the article
Mikhail B. Kutsyi	Assistant at the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education, A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center; https://orcid.org/0000-0003-0096-905X , mkutsyy@gmail.com; 20%, scientific and technical editing, approval of the final text of the article
Konstantin A. Popugaev	Doctor of Medical Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Anesthesiology, Reanimatology and Intensive Care, Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education, A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center; https://orcid.org/0000-0003-1945-323X , stan.popugaev@yahoo.com; 15%, scientific and technical editing, approval of the final text of the article

Received on 14.11.2023

Review completed on 15.12.2023

Accepted on 22.05.2024

Поступила в редакцию 14.11.2023

Рецензирование завершено 15.12.2023

Принята к печати 22.05.2024