

Н.Э. Альтшулер¹, Н. М. Кругляков¹, Г. И. Багжанов¹, А. А. Докукин², К. К. Губарев¹, М. Б. Куцый¹, К. А. Попугаев¹

ЭНДОКРИНОПАТИЯ У РОДИЛЬНИЦЫ С ТЯЖЕЛОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, ПОТРЕБОВАВШЕЙ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ МЕМБРАННОЙ ОКСИГЕНАЦИИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

¹ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва²АО «Европейский медицинский центр», Москва

Контактное лицо: Попугаев Константин Александрович: stan.popugayev@yahoo.com

Резюме

Введение: Частота проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации у беременных и в раннем послеродовом периоде увеличилась за последние полтора десятилетия. Эндокринопатия критических состояний часто определяет тяжесть состояния пациентов и исход их заболевания.

Цель: Своевременное выявление и адекватная коррекция эндокринопатий у пациентов при применении экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Материалы и методы: Пациентка после родоразрешения с внебольничной двусторонней полисегментарной пневмонией тяжелой степени, вирусно-бактериальной этиологии (H1N1 и *Acinetobacter baumannii*), потребовавшая применения вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Результаты: Развитие надпочечниковой дисфункции вызванной критическим состоянием рассматривалось на основании потребности в норадреналине. На фоне проводимой комбинированной терапии (норадреналина и гидрокортизона) была достигнута ранняя стабилизация гемодинамики. Тиреоидная дисфункция, вызванная критическим состоянием, рассматривалась при снижении уровня тиреотропного гормона и трийодтиронина в плазме крови, развитии кишечной дисфункции и синусовой брадикардии.

Заключение: Развитие надпочечниковой дисфункции (сосудистая недостаточность, потребовавшая применения вазопрессоров, гипонатриемия) и тиреоидной дисфункции (сочетание трех и более факторов: брадикардия, гастростаз, спонтанная гипотермия или отсутствие лихорадки на фоне инфекционного процесса, уровень тиреотропного гормона на нижней границе нормы или ниже, низкий уровень тиреоидных гормонов. Своевременная и адекватная коррекция эндокринной дисфункции при развитии критического состояния дает возможность снизить тяжесть состояния реанимационного пациента и улучшить исход.

Ключевые слова: критическое состояние; гидрокортизон; экстракорпоральная мембранная оксигенация

Для цитирования: Альтшулер Н.Э., Кругляков Н.М., Багжанов Г.И., Докукин А.А., Губарев К.К., Куцый М.Б., Попугаев К.А. Эндокринопатия у родильницы с тяжелой внебольничной пневмонией, потребовавшей применения экстракорпоральной мембранной оксигенации (клиническое наблюдение) // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №3. С. 11–22. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-3-11-22

N.E. Altshuler¹, N.M. Kruglyakov¹, G.I. Bagzhanov¹, A.A. Dokukin², K.K. Gubarev¹, M.B. Kutcyi¹, Popugayev K.A.¹

Endocrinopathy in a Puerperal with Severe Community-Acquired Pneumonia, Requiring the Use of Veno Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation (Case Report)

¹International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia²European Medical Center Moscow, Russia

Contact person: Popugayev Konstantin Aleksandrovych: stan.popugayev@yahoo.com

Abstract

Justification: The article presents a clinical case of adrenal and thyroid dysfunction and their correction in a puerperal with severe community-acquired pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). We discuss the lack of diagnostic criteria for adrenal and thyroid dysfunction in critical condition; diagnosis and tactics of treatment with hydrocortisone and levothyroxine sodium in critical illness: initiation, duration, dose titration and withdrawal of the preparation. The aim. The frequency of extracorporeal membrane oxygenation in pregnant women and in the early postpartum period has increased over the last decade and a half. Endocrinopathy of critical illness often determines the severity of patients' condition and their outcome.

Objective: Timely detection of adrenal and thyroid dysfunction and their correction in a puerperal with severe community-acquired pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation.

Materials and methods: The puerperal with community-acquired bilateral polysegmental pneumonia of severe degree, viral-bacterial etiology (H1N1 and *Acinetobacter baumannii*) required the use of extracorporeal membrane oxygenation.

Results: The development of critical illness-related corticosteroid insufficiency was considered on the basis of noradrenaline requirement. On the background of the conducted combined therapy (noradrenaline and hydrocortisone) early hemodynamic stabilization was achieved. Thyroid dysfunction caused by critical condition was considered with decreased plasma levels of thyroid stimulating hormone and triiodothyronine development of intestinal dysfunction and sinus bradycardia.

Conclusion: Development of adrenal dysfunction (vascular insufficiency that required the use of vasopressors, hyponatremia) and thyroid dysfunction (combination of three or more factors: bradycardia, gastrostasis, spontaneous hypothermia or absence of fever against the background of infectious process, thyroid stimulating hormone level at or below the lower limit of normal, low levels of thyroid hormone). Timely and adequate correction of endocrine dysfunction in the development of critical illness makes it possible to reduce the severity of the intensive care patient's condition and improve the outcome.

Keywords: *critical illness; hydrocortisone; extracorporeal membrane oxygenation*

For citation: Altshuler NE, Kruglyakov NM, Bagzhanov GI, Dokukin AA, Gubarev KK, Kutcyi MB., Popugaev K.A. Endocrinopathy in a Puerperal with Severe Community-Acquired Pneumonia, Requiring the Use of Veno Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation (Case Report). A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.3:11-22. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-3-11-22

Введение

Респираторный дистресс-синдром (РДС), ассоциированный с повреждением легких вирусом гриппа А (H1N1)-РДС, может быть быстро прогрессирующим заболеванием. Особенности тропности вируса к легочной ткани и скорость его репликации позволяют ему развить быстрое и практически тотальное поражение легких. Кроме того, выраженная гиперпродукция воспалительных цитокинов с развитием системной эндотелиальной дисфункции и нарушений микроциркуляции позволяет характеризовать системное поражение H1N1 как вирусный сепсис [1, 2]. Клиническое течение H1N1-РДС существенно отличается от РДС, вызванного другими причинами. При H1N1-РДС происходит длительное восстановление газообмена в легких, возникает потребность в вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВВ ЭКМО) в 20% случаев, что приводит к длительному пребыванию пациентов в отделении интенсивной терапии. Сочетание первичного вирусного и вторичного воспалительного поражений легких обуславливает не только длительность нарушений газообмена и легочной перфузии, но и высокую частоту развития нозокомиальной бактериальной пневмонии. Поэтому на стадии развернутого H1N1-РДС чаще всего имеет место сочетание вирусно-бактериального сепсиса с полиорганной дисфункцией (ПОД), одним из компонентов которой является эндокринопатия критических состояний (КС) [3]. Эндокринопатия КС часто определяет тяжесть состояния пациентов и исход их заболевания [4, 5]. Своевременная и адекватная коррекция эндокринопатии КС часто улучшает исход заболевания у реанимационных пациентов [5, 6, 7]. Парадоксальность ситуации заключается в том, что нередко проблема эндокринопатии КС остается за скобками направлений интенсивной терапии, реализуемых лечащей командой отделения реанимации.

Частота проведения ЭКМО у беременных и в раннем послеродовом периоде увеличилась за последние полтора десятилетия [8, 9]. В 1999 году частота использования ЭКМО у данной категории пациентов составляла 0,23/100 000; в 2015 году увеличилась до 2,57/100 000. При этом пациентки, нуждающиеся в проведении ЭКМО, составляли старшую возрастную группу и имели сопутствующую патологию, а также низкий уровень дохода. Общий показатель выживаемости у беременных и в раннем послеродовом периоде варьирует от 62,7 %

до 72% (беременные с сердечной и дыхательной недостаточностью, потребовавшие применения ЭКМО). Основными диагнозами, приводящими к применению ЭКМО у беременных и в послеродовом периоде, являются: сердечная недостаточность (31,3%), остановка кровообращения (19,3%), кардиогенный шок (39,8%), послеродовая кардиомиопатия (28,9%), пневмония (43,4%), острая дыхательная недостаточность (62,7%).

Нами был выполнен поиск статей по теме эндокринопатии при применении ЭКМО у беременных и пациенток в послеродовом периоде. Для обеспечения полноты списка литературы с целью составления систематического обзора в базах данных PubMed, eLIBRARY.RU, Scopus был выполнен поиск соответствий по ключевым словам и словосочетаниям, корням ключевых слов с учетом возможных словоформ. Ключевые слова: беременность, послеродовый период, экстракорпоральная мембранная оксигенация, ЭКМО, гидрокортизон, кортизол, адренокортикотропный гормон, тиреотропин, тироксин. Критерии исключения – применение ЭКМО при коронавирусной инфекции - Coronavirus disease 2019; детский возраст. В результате поиска был проведен анализ данных о применении ЭКМО у беременных и рожениц за период с 1995 по 2023 год (рис. 1). После рассмотрения 86 публикаций только в двух работах были обнаружены данные о серии клинических случаев, посвященных применению ЭКМО при тяжелом РДС у беременных и родильниц во время пандемии H1N1 от 2009 и 2019 гг. [10, 11]. Случаев рассмотрения эндокринопатии и путей ее коррекции у родильниц с тяжелой внебольничной пневмонией, потребовавших применения ЭКМО, в доступной нам литературе выявлено не было.

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

Цель

Своевременное выявление и адекватная коррекция эндокринопатий у пациентов при применении ЭКМО.

Материалы и методы

Пациентка после родоразрешения с внебольничной двусторонней полисегментарной пневмонией тяжелой степени, вирусно-бактериальной этиологии

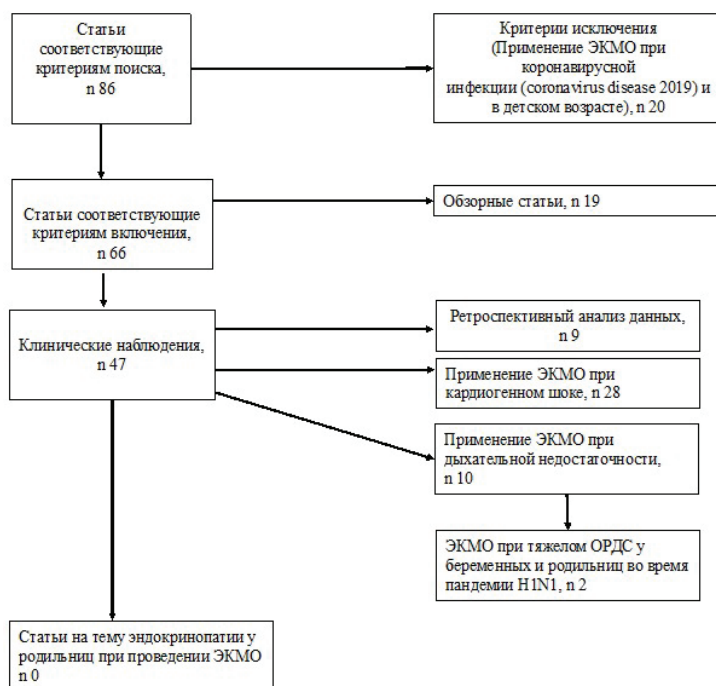


Рис. 1. Блок-схема PRISMA: систематический обзор опубликованных данных по теме эндокринопатии у родильниц при применении экстракорпоральной мембранной оксигенации

Fig. 1. PRISMA flow diagram: systematic review of published data on the topic of endocrinopathy in a puerperal requiring extracorporeal membrane oxygenation

(H1N1 и *Acinetobacter baumannii*) потребовавшая применения ВВ ЭКМО.

Результаты и обсуждение

Больная Л., 37 лет, 26 недель беременности обратилась амбулаторно с жалобами на боль и заложенность в правом ухе. Несмотря на проводимую терапию (виферон, лазолван, парацетамол), боль в ухе нарастала, присоединились сукровичные выделения из уха, лихорадка до 38,5° С. На 15-е сутки болезни с диагнозом «Острый гнойный правосторонний средний отит» пациентка была госпитализирована. На момент поступления срок беременности – 28 недель. Назначена антибактериальная и противовирусная терапия: цефепим, клаксид и тамифлю. Общее состояние удовлетворительное, гемодинамика стабильная, признаков дыхательной дисфункции не было. Консультирована гинекологом. Диагноз – беременность первая, многоплодная, в результате вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпоральное оплодотворение и подсадка эмбрионов) 28–29 недель, дихориальная диамниотическая двойня.

На третьи сутки госпитализации (18-е сутки болезни) на фоне проводимого в стационаре лечения состояние пациентки ухудшилось: появился кашель со светлой мокротой, одышка, общая слабость. При осмотре дыхание спонтанное, частота дыхательных движений составляла 37 раз в мин, сатурация O₂ в артериальной крови – 60% при инсуффляции увлажненным кислородом (O₂) 10 л/мин. По лабораторным данным: кислотно-щелочное равновесие артериальной крови – pH 7,39; парциальное давление углекислого газа – 30,7 мм рт. ст.; парциальное дав-

ление O₂ – 43 мм рт. ст.; лактат – 3,76 ммоль/л; избыток оснований – 5 мм рт. ст. Ввиду дыхательной дисфункции (респираторный индекс <90, парциальное давление O₂ в артериальной крови <60 мм рт. ст., частота дыхательных движений >35 раз в минуту) пациентка была переведена на искусственную вентиляцию легких. Гемодинамика после перевода на искусственную вентиляцию легких была нестабильной, поддерживалась норадреналином 0,1 мкг/кг/мин. Артериальное давление – 110–125/50–70 мм рт. ст. По жизненным показаниям выполнена рентгенография органов грудной клетки – признаки двусторонней полисегментарной пневмонии. В связи с прогрессирующей внутриутробной гипоксией плодов выполнена операция: экстренная лапаротомия, кесарево сечение в нижнем маточном сегменте. Извлечены два живых плода мужского пола 900 г и 1100 г, новорожденные переведены для первого этапа выхаживания в неонатальное отделение. В послеоперационном периоде, учитывая наличие герпетических высыпаний в области каймы губ, к терапии добавлен ацикловир. Начат курс иммунологическим препаратом – иммуноглобулин человека нормальный.

На четвертые сутки госпитализации (19-е сутки болезни) состояние пациентки крайне тяжелое (шкала Sequential Organ Failure Assessment – SOFA – 6 баллов), проводилась искусственная вентиляция легких, седация, менингеальные симптомы и грубая очаговая симптоматика не определялись. Проводилась интенсивная терапия в условиях реанимационного отделения. Фибробронхоскопия – катаральный бронхит. В анализах крови: общий белок – 49,9 г/л, альбумин – 30,5 г/л, креатининфосфокиназа –

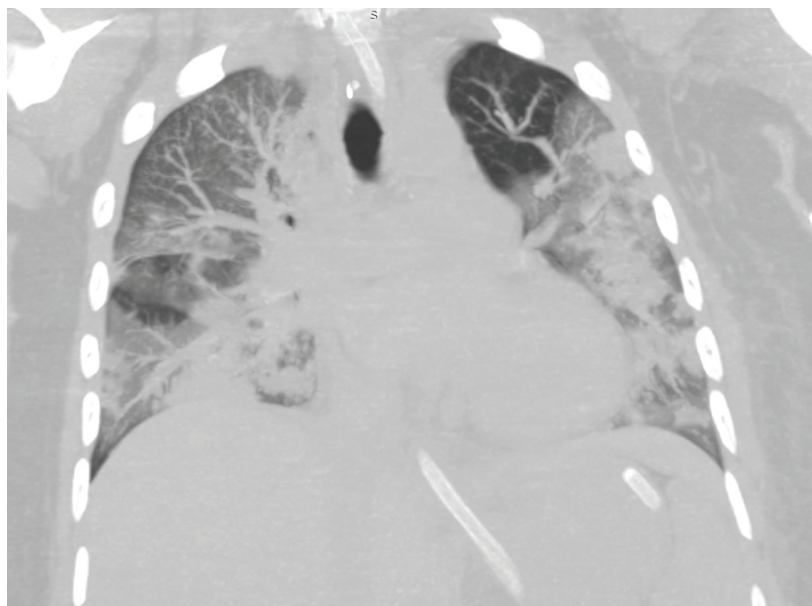


Рис. 2. Компьютерная томография грудной клетки на ЭКМО на С0
Fig. 2. Computed tomography of the chest on ECMO on C0.

218 Ед/л, С-реактивный белок – 20,7 мг/л, мочевины – 3,3 ммоль/л, креатинин – 71,9 мкмоль/л, аспаратаминотрансфераза – 110 Ед/л, аланинаминотрансфераза – 41 Ед/л, общий билирубин – 10,2 мкмоль/л, амилаза – 12 Ед/л, лейкоциты – 11.3×10^9 /л, лимфоциты – 3%, гемоглобин – 95 г/л, эритроциты – 3.2×10^{12} , тромбоциты – 200×10^9 , международное нормализованное отношение – 1,1, активированное частичное тромбопластиновое время – 58, фибриноген – 3,2 г/л, Д-димер – 3469 мг/мл, калий – 3,99 ммоль/л, натрий – 138,6 ммоль/л. Анализ ликвора: бесцветный, прозрачный, белок – 0.16 г/л. При микробиологическом исследовании мокроты выявлена *Acinetobacter baumannii*.

Вирусологическое исследование со слизистой ротоглотки – возбудитель вируса гриппа H1N1. Проводимая терапия: антибактериальная (меропенем, линезолид), противовирусная (осельтамивир), седативная, блокаторы протонной помпы, диуретики, низкомолекулярные гепарины, инфузионная терапия, достинекс, иммуноглобулин, парацетамол.

На 5-е сутки госпитализации (20-е сутки болезни), учитывая прогрессирование дыхательной недостаточности, оказана респираторная поддержка в режиме Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation, фракция O_2 100%, положительное давление в конце выдоха до 12 см водного столба, сатурация 84–85%; кислотно-щелочное состояние артериальной крови pH 7,15, парциальное давление O_2 51%, парциальное давление углекислого газа (CO_2) 65%; шкала SOFA – 9 баллов. Было принято решение об инициации ВВ ЭКМО с последующим переводом в этот же день санавиацией в центр ЭКМО (ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – ФМБЦ имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства).

На момент поступления в центр ЭКМО (C0) состояние пациентки крайне тяжелое, по шкале Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II оно со-

ответствовало 20 баллам, по шкале SOFA – 12 баллам. Сознание медикаментозно угнетено – 4 балла по шкале Richmond Agitation-Sedation Scale (седация дексмететомидином). По данным исследования компьютерной томографии головы выявлено субарахноидальное кровоизлияние (рис. 2). Седация, анальгезия и миорелаксация в период наблюдения проводилась дексмететомидином, морфином 1% 1 мл, ардуаном 4 мг. Для коррекции эпизодов психомоторного беспокойства применяли кветиапин и прегабалин. Температура – 37,1° С.

По результатам компьютерной томографии органов грудной, брюшной полости и таза картина двустороннего инфильтративного процесса в легких с субтотальным поражением паренхимы (рис. 2), двусторонний «малый» гидроторакс, уретеропиелозктазия справа, мочеточник сдавлен увеличенной маткой, гематома по левой стенке таза, минимальный асцит.

По лабораторным данным: лейкоциты – 12.2×10^9 /л, эритроциты – 3.16×10^{12} /л, гемоглобин – 93 г/л, тромбоциты – 208×10^9 /л, прокальцитонин > 0,05.

Проводилось искусственная вентиляция легких через интубационную трубку со следующими параметрами: частота дыхательных движений – 19 в мин., положительное давление в конце выдоха – 12 см вод. ст., фракция O_2 – 40%, дыхательный объем – 350–400 мл, давление пиковое – 27 см H_2O , сатурация O_2 – 99–100%. Параметры ВВ ЭКМО: обороты – 2880 мл/мин, объем – 4,60 л/мин., фракция O_2 – 4 л/минуту. Последующую коррекцию потока для ВВ ЭКМО осуществляли под контролем показателей оксигенации (парциальное давление O_2 в артериальной крови – 60–80 мм рт. ст., сатурация – 88–94%).

Гемодинамика нестабильная, проводилась инфузия норадреналина в дозе 0,27 мкг/кг/мин. Пульс ритмичный, при оценке частоты сердечных сокращений каждые 6 часов наблюдалась тенденция к брадикардии при нестабильной гемодинамике: 64–53 – 61–59 уд/мин. Артериальное давление – 113/62 мм рт. ст.



Рис. 3. Динамика уровня АКТГ в плазме крови при проведении ЭКМО. Референсные значения АКТГ – 4,7-48,8 пг/мл
 Fig. 3. Dynamics of ACTH levels in blood plasma during ECMO. Reference ACTH values are 4.7-48.8 pg/ml.

Электрокардиограмма – ритм синусовый. Эхокардиограмма – полости не расширены, уплотнение корня аорты и створок аортального клапана, уплотнение створок аортального клапана с недостаточностью митрального клапана 1 степени, трикуспидальной недостаточностью 1–2 степени. Нарушения систолической и диастолической функции не выявлено. Незначительный перикардиальный выпот. Количество свободной жидкости в полости перикарда около 100 мл.

Желудочно-кишечный тракт. При осмотре живот увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки, симметричный, равномерно участвует в акте дыхания. Перистальтика: крайне вялая. Стула не было трое суток. Выполнена установка назогастрального зонда надлежащего диаметра, сброс по зонду – 100 мл.

На основании клинико-лабораторных и инструментальных данных состояние было расценено как септическое с развитием септического шока. Диагноз: беременность 1 многоплодная, в результате вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпоральное оплодотворение и подсадка эмбрионов) 28–29 недель, дихориальная диамниотическая двойня. Состояние после оперативного родоразрешения от 28.02.2019: внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония тяжелой степени, вирусной-бактериальной этиологии (H1N1 и *Acinetobacter baumannii*), что потребовало проведения ВВ ЭКМО по жизненным показаниям. Сепсис. Септический шок. Догоспитальные геморрагические осложнения (спонтанное субарахноидальное

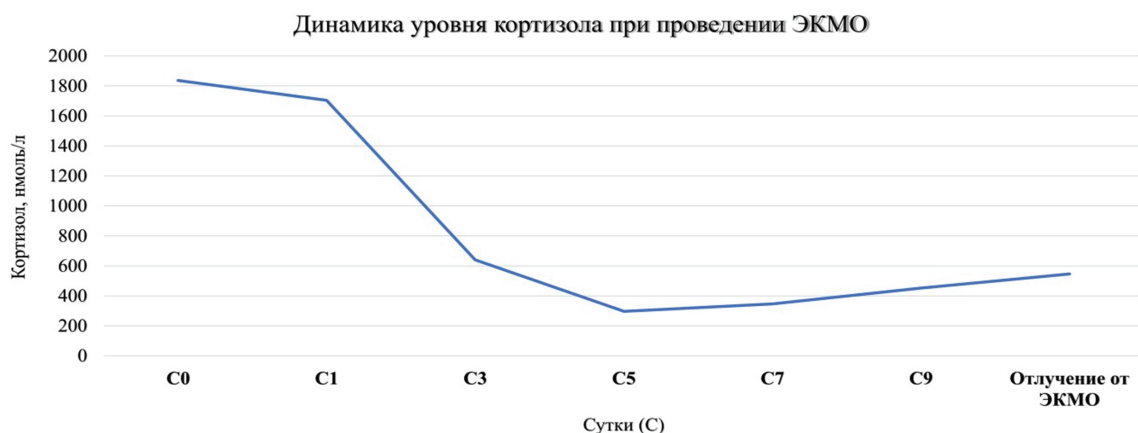


Рис. 4. Динамика уровня кортизола при проведении ЭКМО. Референсное значение общего кортизола при развитии критических состояний – выше 275 нмоль/л [5]
 Fig. 4. Dynamics of cortisol levels during ECMO. The reference value of total cortisol in the development of critical illness is above 275 nmol/l [5]

кровоизлияние: острые пластинчатые субдуральные гематомы в виде тонких полосок в теменной области и по намету мозжечка справа). Осложнения: респираторный дистресс-синдром, дыхательная недостаточность 3 ст.; гематома полости малого таза; уретеропиелозктазия справа; минимальный асцит. Сопутствующие: острый гнойный средний правосторонний отит; полисинусит, герпес-вирусная инфекция.

Проведена диагностика эндокринопатий КС (надпочечниковая и тиреоидная дисфункции). Уровень кортизола и адренокортикотропного гормона (АКТГ) в плазме крови составили: кортизол – 1837 нмоль/л и АКТГ – 3 пг/дл (рис. 3, 4). В соответствии с существующими рекомендациями по лечению пациентов с септическим шоком в день поступления в центр ЭКМО к терапии был добавлен гидрокортизон в начальной дозе 300 мг (100 мг в/в болюсно, далее по 50 мг каждые 6 часов) [1].

В связи с брадикардией (частота сердечных сокращений составила 55–60 ударов в мин), отсутствием лихорадки на фоне сепсиса и пареза желудочно-кишечного тракта, а также с учетом уровня тиреотропного гормона (ТТГ) 0,02 МЕД/л, свободного трийодтиронина (св. Т3) 2,64 пмоль/л, св. тироксина (св. Т4) 15,6 пмоль/л на третьи сутки (С3) была диагностирована тиреоидная дисфункция и начата терапия левотироксином натрия (рис. 5, 6, 7)

Таким образом, тяжесть состояния пациентки была обусловлена H1N1-РДС, потребовавшим ВВ ЭКМО, ПОД в объеме церебральной, дыхательной, сердечно-сосудистой, почечной, кишечной, а также эндокринной.

На С1 проведения ЭКМО пациентка была выведена из седации, уровень сознания по шкале Глазго составил 14 баллов.

Положительная динамика в состоянии пациентки позволила начать снижать респираторную поддержку на С6 проведения ЭКМО, а завершить эту процедуру на 11 сутки (день отлучения от ЭКМО). За этот период по шкале SOFA тяжесть состояния снизилась до 4 баллов. Уровень С-реактивного белка – 59 мг/л, лейкоцитоз – $11,2 \times 10^9/\text{л}$. Уровень прокальцитонина и лактата нормализовались к третьим суткам проведения ЭКМО. Гемодинамика также стабилизировалась на третьи сутки проведения ЭКМО.

На С1 ЭКМО гидрокортизон вводили в дозе 200 мг/сут. по 50 мг, в/в, болюсно, 4 раза в сутки. На этом фоне потребность в норадреналине ко вторым суткам наблюдения снизилась с полной его отменой к третьим суткам, когда доза гидрокортизона составила 100 мг/сутки. На 4 сутки проведения ЭКМО доза гидрокортизона составила 50 мг/сутки, на 5 сутки в связи со стабилизацией гемодинамики гидрокортизон был отменен. При этом уровень натрия в плазме крови составил на протяжении 4-х суток 152–144 ммоль/л. При динамической оценке уровня кортизола его концентрация в плазме составила на С1 – 1704 нмоль/л, С3 – 641,00 нмоль/л, С5 – 296 нмоль/л, С7 – 347 нмоль/л, С9 – 452 нмоль/л и в день отлучения от ЭКМО – 547 нмоль/л. Уровень АКТГ в плазме крови составил на С1 2 нг/дл, С3 – 1 нг/мл, С5 – 10 нг/мл, С7 – 28,1 нг/мл, С9 – 29 нг/мл, в день отлучения от ЭКМО – 28,9 нг/мл (рис. 3).

Уровень ТТГ на в плазме крови составил 0,02 МЕД/л, св. Т4 – 11 пмоль/л, св. Т3 – 2,29 пмоль/л (рис. 5, 6, 7). С третьих суток (С3) начата заместительная терапия левотироксином натрия из расчета 3 мкг/кг/в сутки, 150 мкг×2 раза в сутки, с С4 по 100 мкг×2 раза в сутки. Ежедневно проводили оценку температуры тела, частоты сердечных сокращений, усвоения энтерального питания, раз в

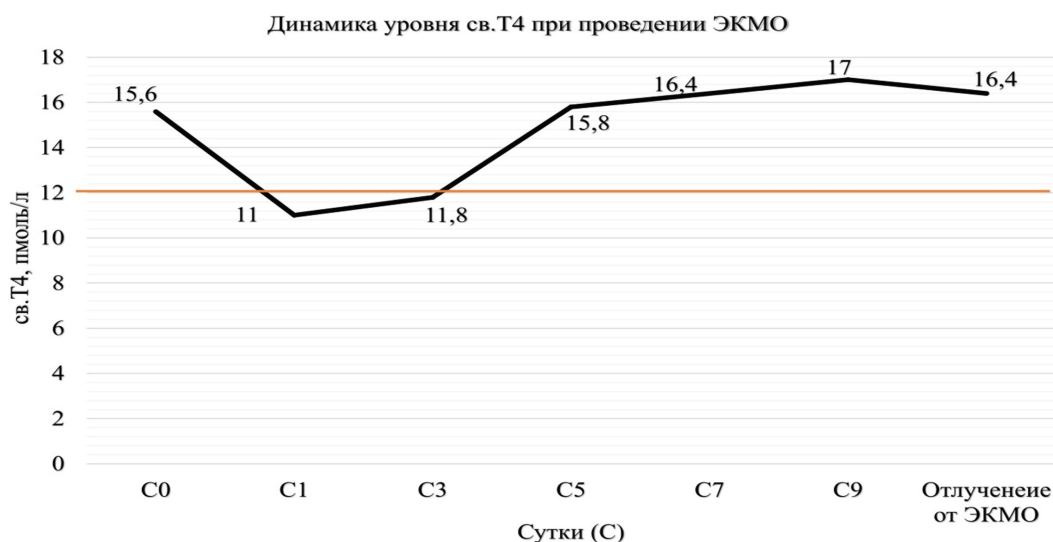


Рис. 5. Динамика уровня св. Т4 в плазме крови при проведении ЭКМО.

Референсные значения уровня св. Т4 (12–22 пмоль/л)

Fig. 5. Dynamics of T4 in blood plasma during ECMO. Reference values of the level of free T4 (12–22 pmol/l).

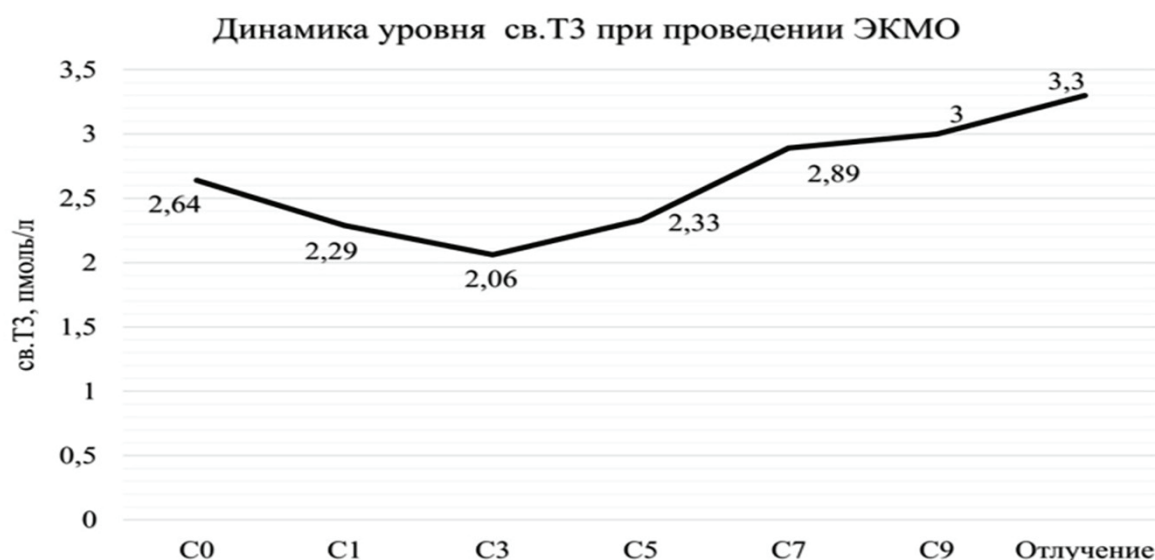


Рис. 6. Динамика уровня св. Т3 в плазме крови при проведении ЭКМО.

Референсные значения уровня св. Т3 (3,1 - 6,8 пмоль/л)

Fig. 6. Dynamics of T3 levels in blood plasma during ECMO. Reference values of the level of free T3 (3.1 - 6.8 pmol / l)

двое суток – контроль уровня ТТГ, св. Т4, св. Т3. Ввиду отсутствия в Российской Федерации внутривенной формы левотироксина натрия, в гастральный зонд вводили таблетированную форму левотироксина натрия. Максимальную суточную дозу разделяли на два приема (в 6 утра и в 18 часов) для улучшения усвоения препарата в условиях существующего пареза желудочно-кишечного тракта.

При динамической оценке тиреоидного статуса на фоне лечения левотироксином натрия наблюдалась тенденция к повышению уровня ТТГ с 0,03 мЕД/л до 0,19 мЕД/л; уровень св. Т4 возрастал в пределах референсных значений с 11,8 пмоль/л до 16,1 пмоль/л, уровень св. Т3 возрос до референсных значений с 2,06 пмоль/л до 3,3 пмоль/л (рис 5, 6, 7).

На фоне проводимой терапии левотироксином натрия постепенно, в течение трех суток, была купирована брадикардия с формированием нормокар-

дии в течение всех суток, восстановилось нормальное функционирование желудочно-кишечного тракта, появилась субфебрильная лихорадка.

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

Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует течение заболевания, вероятно, наиболее тяжелой категории реанимационных пациентов-родильниц с РДС на фоне повреждения легких вирусом гриппа H1N1, потребовавшего проведения ВВ ЭКМО. Заболевание осложнилось развитием ПОД, сепсиса, септического шока.

Любое КС приводит к эндокринной дисфункции, но не всегда приводит к ее повреждению/истощению. Развитие КС следует рассмотреть в преломлении эндокринной дисфункции [12].

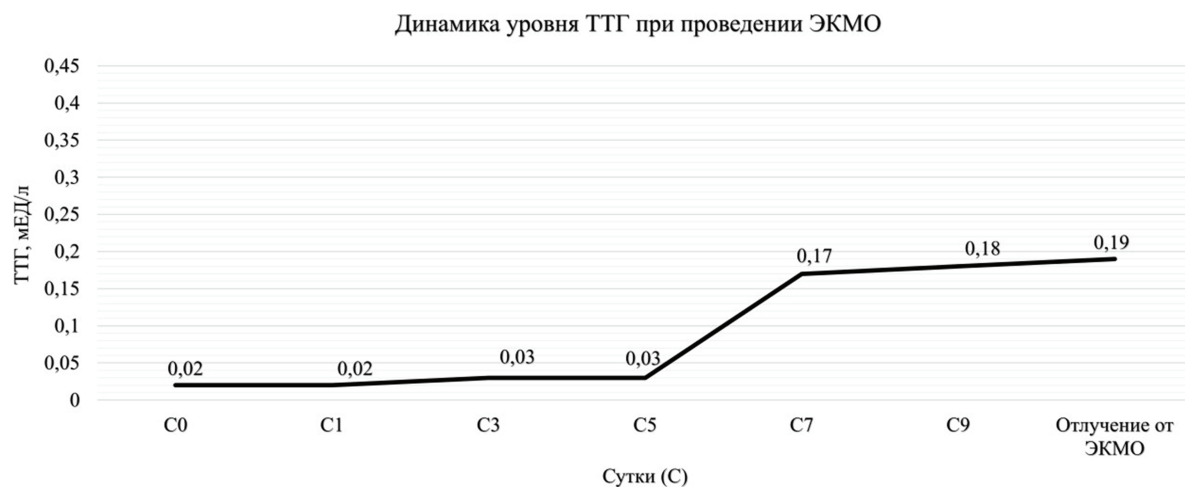


Рис. 7. Динамика уровня ТТГ в плазме крови при проведении ЭКМО.

Референсные значения уровня ТТГ в плазме норма (0,4 - 4,0 мЕД/л)

Fig. 7. Dynamics of TSH levels in blood plasma during ECMO. Reference values of the level of TSH in plasma are normal (0.4 - 4.0 mU / l)

Динамические изменения концентраций в плазме крови АКТГ, общего кортизола при развитии КС характеризуют фазы критического состояния: острая фаза чаще всего характеризуется повышением уровня АКТГ и, как следствие, повышением уровня кортизола. Подострая фаза характеризуется устойчивым повышением уровня общего кортизола при низком уровне АКТГ. В острой фазе КС существенное увеличение уровня кортизола на первых этапах вызвано АКТГ и характеризуется стресс-реакцией [13]. В случае невосстановления витальных функций в течение нескольких суток развитие синдрома ПОД КС переходит из острой фазы в подострую (до 14–21 дня), а затем в хроническую фазу (более 14–21 дня) [12, 14]. В подострой и хронической фазах КС наблюдается разнонаправленный уровень кортизола крови на фоне подавленного уровня АКТГ [13]. Вероятно, гиперпродукция кортизола в данном случае, путём обратной отрицательной связи, подавляет синтез и секрецию АКТГ. Такую лабораторную картину мы наблюдали у пациентки в день поступления в ЭКМО-центр. При этом высокий уровень кортизола не является показателем сохранности системы гипоталамус – гипофиз – надпочечники – ткань-мишень, так как не исключена глюкокортикоидная резистентность [15, 16]. Развитие тканевой кортикостероидной резистентности при КС может быть обусловлено несколькими факторами: глюкокортикоидный рецептор α является классическим рецептором глюкокортикоидов и функционирует как лиганд-зависимый транскрипционный фактор; глюкокортикоидный рецептор β не способен связываться с гормоном, находится в ядре клетки и является доминантным ингибитором глюкокортикоидного рецептора α . Высокое содержание изоформ глюкокортикоидного рецептора β на фоне провоспалительных цитокинов может играть значительную роль в механизме развития резистентности к глюкокортикоидам [17], которая, предположительно, и является ключевым фактором в неэффективно высоком уровне кортизола плазмы.

У пациентов без сопутствующей патологии щитовидной железы при КС в 70% случаев наблюдается снижение уровня св. Т3 как биологически активного гормона на фоне возрастающего уровня реверсивного Т3 как в плазме крови, так и внутриклеточно. Низкая концентрация св. Т3 обусловлена изменением вектора энергозатрат, направленных на преодоление запредельных потребностей организма в виде глюконеогенеза, липолиза и протеолиза в острой фазе КС [18, 19, 20]. Данные изменения развиваются при снижении активности дейодиназы 1 и 2 или при активизации дейодиназы 3 в периферических тканях [21, 22]. При этом уровень ТТГ и св. Т4 остается в пределах референсных значений. Данный синдром принято называть синдромом эутиреоидной патологии, не требующей заместительной терапии левотироксином натрия [23]. При сохраняющихся более 7 дней нарушениях витальных функций, несмотря на достижения полноценной нутритивной поддержки, наблюдается снижение

уровня св. Т3, снижение содержания св. Т4 и низконормального или сниженного уровня ТТГ в утренней плазме крови у пациентов. В период подострой фазы КС низкая концентрация св. Т3 уже не является адаптивным механизмом, поскольку величина острого снижения св. Т3 связана с тяжестью заболевания и с риском летального исхода [24, 25, 26]. Снижение уровня св. Т4, вероятно, объясняется низкой пульсовой амплитудой ТТГ и в течение суток, что характерно для центрального гипотиреоза [27]. Этот факт подтверждался повышением уровня ТТГ и тиреоидных гормонов при введении тиреотропин рилизинг-фактора и гормона роста.

Другим объяснением снижения амплитуды секреции ТТГ является повышение активности Д2 в гипоталамусе и гипофизе. Как следствие, происходит трансформация св. Т4 в активный св. Т3. Такое локальное увеличение тиреоидных гормонов в гипоталамусе и гипофизе воспринимается ими как избыточная секреция св. Т4 и св. Т3 что, в свою очередь, подавляет активность как тиреотропин рилизинг-фактора, так и ТТГ. Вследствие этого снижается синтез и секреция тиреоидных гормонов [28, 29]. То есть подавление активности работы щитовидной железы со стороны центральной нервной системы (ЦНС) обусловлено истощением тиреотропин рилизинг-фактора и/или повышением внутриклеточного уровня тиреоидных гормонов (св. Т3 и св. Т4) в гипоталамусе. В такой ситуации периферические ткани адаптируются к дефициту тиреоидных гормонов за счет увеличения количества транспортеров гормонов щитовидной железы, локальной активизации гормона щитовидной железы (увеличения Д2) и экспрессии генов активной изоформы рецептора [30, 31]. Было доказано, что повышенная активизация Д2 в легких обусловлена сепсисом и острым повреждением легких при РДС [32]. Снижение функциональной активности щитовидной железы может быть также вызвано применением экзогенного допамина и кортизола [33, 34]. В нашем наблюдении мы не использовали допамин. Несмотря на истощение системы гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа и усиление внутриклеточной трансформации св. Т4 в св. Т3 в ходе развития КС и формирования синдрома ПОД, наблюдательная тактика, рекомендуемая в остром периоде КС без изменений, экстраполируется на подострую фазу КС.

Таким образом, в настоящее время отсутствуют рекомендации по назначению тиреоидных гормонов как в острой, так и подострой, хронической фазах КС [35]. Причинами рассмотрения только синдрома эутиреоидной патологии в подострой фазе КС являются: небольшое количество исследований и выборки; устоявшаяся вышеуказанная концепция, не позволяющая рассматривать центральный гипотиреоз в подострой фазе КС; невозможность проведения рандомизированного исследования по причине гетерогенности выборки в отношении степени поражения ЦНС на фоне ПОД и длительности применения седативных и наркотических средств; недооценка влияния тиреоидных гормонов на органы

и системы при проведении дифференциальной диагностики: гастростаз, брадикардия при отсутствии кардиальной патологии, гипотермия и отсутствие температурной реакции при сепсисе и септическом шоке.

ЭКМО – жизненноспасающий метод интенсивной терапии, но он сам по себе может приводить к эндокринопатии [36]. Это было показано в рамках ранее проведенного и опубликованного нами исследования. Подтверждается обратная взаимосвязь низких уровней ТТГ, св. Т4, св. Т3 как с высоким уровнем лактата, так и с высокой балльной оценкой шкалы SOFA при применении ЭКМО. Лактат – это суррогатный маркер, являющийся одним из значимых показателей генерализованной тканевой гипоксии [37]. Низкие уровни ТТГ и тиреоидных гормонов в плазме крови и их обратная взаимосвязь с уровнем лактата в артериальной крови в день отлучения/смерти на ЭКМО являются признаком повреждения ядер ЦНС, регулирующих поведение нейроэндокринной системы в КС [34, 38].

В нашем наблюдении снижение уровней св. Т4, св. Т3 и ТТГ в день подключения пациентки к ЭКМО характеризует подострую фазу КС [38]. Одновременное с этим нарастание клинических признаков гипотиреоза и их коррекция в период развития КС вносит весомый вклад в восстановление функции желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой функции, терморегуляции. Тиреоидная дисфункция, вызванная КС и развитием органной дисфункции, рассматривалась в нашей работе при сочетании трех и более факторов: брадикардии; гастростазе; спонтанной гипотермии или отсутствии лихорадки на фоне инфекционного процесса; низконормальном или низком уровне ТТГ, низком уровне свободного трийодтиронина (св. Т3) и свободного тироксина (св. Т4). Брадикардия (частота сердечных сокращений менее 60 ударов в минуту), не связанная с нарушением сердечного ритма и проводимостью или приемом медикаментов, урежающих сердечный ритм, являлась критерием для принятия решения о назначении левотироксина натрия. Гастростаз расценивался при темпе сброса более 500 мл за 6 часов в отсутствие механической обструкции выходного отдела желудка и кишечной непроходимости, что требовало добавления к терапии прокинетики как препаратов первой линии [39]. В качестве прокинетиков использовались эритромицин и метоклопрамид в рекомендуемых дозах [40, 41]. При отсутствии эффективности прокинетической терапии (сохраняющийся сброс более 500 мл за следующие 6 часов) производилось добавление левотироксина натрия к терапии.

Данные результаты тиреоидного статуса у наблюдаемой нами пациентки свидетельствовали об истощении или о необратимых повреждениях диэнцефальной зоны [42]. Наряду с вышеизложенным мы наблюдали восстановление системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники на фоне приема левотироксина натрия (усвоение энтерального питания, компенсация синусовой брадикардии, повышение уровня св. Т3 до референсных значений), а также повышение

в динамике уровня ТТГ в плазме крови, что является признаком благоприятного исхода [38, 12, 43].

У беременных и рожениц проблема эндокринной дисфункции еще более усложняется. Особенности течения заболевания у обсуждаемой пациентки демонстрируют, что есть острая необходимость продолжать исследования для более глубокого понимания патофизиологии инфекции при беременности. Уникальная физиология беременности, иммунологические, гормональные, питательные и поведенческие изменения, приводящие к изменениям восприимчивости к патогенным агентам, часто приводят к росту септических осложнений и, как следствие, материнской и перинатальной смертности [44, 45]. Сама по себе беременность во многом является не только исходно иммунодефицитным состоянием, способствующим развитию и прогрессированию инфекции, но и меняет гормональный ответ в организме женщины, в том числе и в оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники. В силу этого в КС у беременных быстро происходит истощение синтеза эндогенного кортизола и повышение рефрактерности рецепторов к нему, что можно рассматривать как течение надпочечниковой дисфункции, вызванной критическим состоянием [46]. Во время септического шока у беременных сверхактивный иммунный ответ приводит к гипервоспалительному состоянию, вызывая вазодилатацию, гипотензию и снижение доставки кислорода к тканям. Следовательно, благодаря своим противовоспалительным свойствам глюкокортикостероиды являются привлекательным терапевтическим вариантом для лечения сепсис-опосредованной гипотензии. Было показано, что кортикостероиды ингибируют ядерный фактор-κВ, что снижает продукцию интерлейкина - 1, интерлейкина - 6, интерлейкина - 8, фактора некроза опухоли - α и рецепторов фактора некроза опухоли 1 и 2. Оксид азота является основным медиатором вызванной сепсисом вазодилатации, и было показано, что глюкокортикостероиды ингибируют индукции оксид азот-синтазу, не влияя на конститутивную продукцию оксид азота [47]. Наряду с их ролью в модуляции иммунной системы, глюкокортикостероиды повышают чувствительность к катехоламинам. Хотя точный механизм процесса неизвестен, он, по-видимому, связан с адренергическими рецепторами, поскольку было замечено, что введение глюкокортикостероидов повышает чувствительность к норадреналину у пациентов с септическим шоком. Кроме того, глюкокортикостероиды увеличивают продукцию ангиотензиногена, активность ангиотензинпревращающего фермента и плотность рецепторов ангиотензина 1 типа, что приводит к повышенной чувствительности к вазоконстрикции, опосредованной ренин-ангиотензин-альдостероновой системой. Глюкокортикостероиды также могут увеличивать активность рецепторов вазопрессина V1, что приводит к дальнейшему сужению сосудов [48].

Своевременная и адекватная коррекция эндокринной дисфункции приводит к снижению тяжести состояния реанимационного пациента и улучшению исходов. Несмотря на высокую

концентрацию эндогенного кортизола, инициация терапии гидрокортизоном на С0 основывалась, прежде всего, на нестабильной гемодинамике, потребовавшей применения норадреналина $\geq 0,25$ мкг/кг/мин. При этом на фоне введения гидрокортизона у пациентки снижалась потребность в дозе норадреналина с последующей ее отменой. Кроме того, обратимость септического шока на С3 на фоне введения гидрокортизона подтверждается результатами целого ряда исследований [1, 49]. Наряду с вышесказанным мы наблюдали снижение эндогенного кортизола к низконормальным значениям с одновременным возрастанием уровня АКТГ в плазме крови выше нижней границы допустимых значений. На фоне дальнейшего возрастания уровня АКТГ содержание кортизола на С11 достигло верхней границы референсных значений. Восстановление гипоталамо-гипофизарной системы ассоциировалось с восстановлением уровня сознания, улучшением перфузионно-вентиляционного соотношения [1, 6].

В литературе имеются данные о кратности введения гидрокортизона, но нет информации ни о длительности, ни о темпе его снижения. Учитывая свойства гидрокортизона, необходимо уменьшать исходно рекомендованную схему лечения (300 мг/сутки - первые сутки, далее по 200 мг/сутки последующие) после снижения и полной отмены норадреналина. Коррекция дозы гидрокортизона также требует контроля уровня натрия в плазме крови. Длительность введения гидрокортизона после отмены норадреналина зависит от целевых значений артериального давления и уровня натрия.

В частности, пациентке потребовалось только три дня для компенсации надпочечниковой функции. Следует отметить, что при выявлении клинически значимой тиреоидной дисфункции сначала необходимо компенсировать надпочечниковую дисфункцию. Титрация дозы левотироксина натрия проводилась на основании клинической картины, как было указано выше. После отлучения от ЭКМО титрация дозы левотироксина натрия проводилась на основании оценки ТТГ, св. Т4, св. Т3 раз в неделю; через 28 дней левотироксин натрия был отменен.

Заключение

При наличии нескольких состояний, каждое из которых способно вызвать тяжелый эндокринный дефицит, следует почти «a priori» назначать заместительную гормональную терапию. Это касается, прежде всего, гидрокортизона и левотироксина натрия. По результатам нашего наблюдения, длительный анамнез заболевания, приведший к развитию КС и применению ЭКМО, стал причиной развития надпочечниковой дисфункции (сосудистая недостаточность, потребовавшая применения вазопрессоров, гипонатриемия) и тиреоидной дисфункции (сочетание трех и более факторов: брадикардия, гастростаз, спонтанная гипотермия или отсутствие лихорадки на фоне инфекционного процесса, уровень ТТГ на нижней границе нормы или ниже, низкий уровень св. Т3 и св. Т4). Своевременная и адекватная коррекция эндокринной дисфункции при развитии КС дает возможность снизить тяжесть состояния реанимационного пациента и улучшить исход.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., Antonelli M., Coopersmith C.M., French C., Machado F. R., McIntyre L., Ostermann M., Prescott H. C., Schorr C., Simpson S., Wiersinga W. J., Alshamsi F., Angus D. C., Arabi Y., Azevedo L., Beale R., Beilman G., Belley-Cote E., Burry L., Cecconi M., Centofanti J., Coz Yataco A., De Waele J., Dellinger R. P., Doi K., Du B., Estenssoro E., Ferrer R., Gomersall C., Hodgson C., Hylander M. M., Iwashyna T., Jacob S., Kleinpell R., Klompas M., Koh Y., Kumar A., Kwizera A., Lobo S., Masur H., McLaughlin S., Mehta S., Mehta Y., Mer M., Nunnally M., Oczkowski S., Osborn T., Papatheanassoglou E., Perner A., Puskarich M., Roberts J., Schweickert W., Seckel M., Sevransky J., Sprung C. L., Welte T., Zimmerman J., Levy M. Surviving Sepsis Campaign. International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47;11:1181-247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y. PMID: 3459969
2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Черняев А.Л., Осипова Г.Л., Самсонова М.В. Клинические рекомендации Российского респираторного общества по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа // Пульмонология. 2014. №5. С.11-19. [Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Chernyaev A.L., Osipova G.L., Samsonova M.V. Federal Guidelines on Diagnosis and Management of Severe Influenza on Behalf of Russian Respiratory Society. *Pul'monologiya = Pulmonology.* 2014;5:11-19 (In Russ.)] DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-5-11-19
3. Zangrillo A., Biondi-Zoccai G., Landoni G., Frati G., Patroniti N., Pesenti A., Pappalardo F. Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) in Patients with H1N1 Influenza Infection. A Systematic Review and Meta-Analysis Including 8 Studies and 266 Patients Receiving ECMO. *Crit Care.* 2013;17;1:R30. DOI: 10.1186/cc12512. PMID: 23406535
4. Zhang J, Fu S, Liu F, Wan J, Wu S, Jiang G, Tao W, Zhou W, Qian K. Correlation and Prognostic Assessment of Low T3 Syndrome and Norepinephrine Dosage for Patients with Sepsis. A Retrospective Single-Center (Cohort) Study. *Int J Gen Med.* 2022;15. 4837-47. DOI: 10.2147/IJGM.S362748. PMID: 35585999
5. Annane D., Pastores S.M., Rochwerg B., Arlt W., Balk R.A., Beishuizen A., Briegel J., Carcillo J., Christ-Crain M., Cooper M.S., Marik P.E., Umberto M.G., Olsen K.M., Rodgers S., Russell J.A., Berghe Van den G. Greet. 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. PMID: 28938253
6. Pastores S.M., Annane D., Rochwerg B. Guidelines for the Diagnosis and Management of Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) in Critically Ill Patients (Part II). Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Intensive Care Med.* 2018;44;4:474-7. DOI: 10.1007/s00134-017-4951-5. PMID: 29090327
7. Annane D., Renault A., Brun-Buisson C., Megarbane B., Quenot J-P., Siami S., Cariou A., Forceville X., Schwebel C., Martin C., Timsit J-F., Misset B., Benali M.A., Colin G., Souweine B., Asehnoune K., Mercier E., Chimot L., Charpentier C., François B., Boulain T., Petitpas F., Constantin J-M., Dhonneur G., Baudin F., Combes A., Bohé J., Llorifere J-F., Amathieu R., Cook F., Michel M., Leroy O., Capellier G., Dargent A., Hissem T., Maxime V., Bellissant E. CRICS-TRIGGERSEP Network Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med.* 2018;378;9:809-18. DOI: 10.1056/NEJMoa1705716. PMID: 29490185
8. Пырегов А.В., Баранов И.И., Острик К.А. Международный и национальный опыт применения экстракорпоральной мембранной оксигенации в акушерстве // Акушерство и гинекология. Новости, мнения, обучение. 2020. №4. С. 19-27. [Pyregov A.V.,

- Baranov I.I., Ostrik K.A. International and National Experience of Using Extracorporeal Membrane Oxygenation In Obstetrics. *Akusherstvo i Ginekologiya. Novosti, Mneniya, Obucheniye* = Obstetrics and Gynecology. News, Opinions, Training. 2020;4:19-27 (In Russ.]. DOI: 10.24411/2303-9698-2020-14003.
9. Zhang J.J.Y., Ong J.A., Syn N.L., Lorusso R., Tan C.S., MacLaren G., Ramanathan K. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Pregnant and Postpartum Women. A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *J Intensive Care Med.* 2021;36;2:220-8. DOI: 10.1177/0885066619892826. PMID: 31829108
 10. Скопец А.А., Жаров А.С., Потапов С.И., Афонин Е.С., Андреева М.Д., Галдина Т.В., Шульженко Л.В., Безух Е.В., Порханов В.А. Первый случай кесарева сечения у беременной во время экстракорпоральной мембранной оксигенации в Российской Федерации // Вестник интенсивной терапии имени А.И.Салтанова. 2019. №3. С. 90–97. [Skopets A.A., Zharov A.S., Potapov S.I., Afonin E.S., Andreeva M.D., Galdina T.V., Shulzhenko L.V., Bezukh E.V., Porkhanov V.A. The First Case of Cesarean Section in a Pregnant Woman During Extracorporeal Membrane Oxygenation (Ecmo) in Russia. *Vestnik Intensivnoy Terapii imeni A.I. Saltanova* = Bulletin of Intensive Care named after A.I. Saltanova. 2019;3:90–97 (In Russ)] DOI: 10.21320/1818-474X-2019-3-90-97
 11. Nair P., Davies A.R., Beca J., Bellomo R., Ellwood D., Forrest P., Jackson A., Pye R., Seppelt I., Sullivan E. & Webb S. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe ARDS in Pregnant and Postpartum Women during the 2009 H1N1 Pandemic. *Intensive Care Med.* 2011;37;4:648-654. DOI: 10.1007/s00134-011-2138-z. PMID: 21318437
 12. Téblick A., Langouche L., Van den Berghe G. Anterior Pituitary Function in Critical Illness. *Endocr Connect.* 2019;8;8:R131-R143. DOI: 10.1530/EC-19-031. PMID: 31340197
 13. Téblick A., Peeters B., Langouche L., Van den Berghe G. Adrenal Function and Dysfunction in Critically Ill Patients. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15;7:417-27. DOI: 10.1038/s41574-019-0185-7. PMID: 30850749
 14. Van den Berghe G., de Zegher F., Bouillon R. Acute and Prolonged Critical Illness as Different Neuroendocrine Paradigms. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1998;83;6:1827–34. DOI: 10.1210/jcem.83.6.4763. PMID: 9626104
 15. Meduri G.U., Yates C.R. Systemic Inflammation-Associated Glucocorticoid Resistance and Outcome of Ards. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1024:24-53. DOI: 10.1196/annals.1321.004. PMID: 15265772
 16. Schwingshackl A., Meduri G.U. Rationale for Prolonged Glucocorticoid use in Pediatric ARDS. What the Adults Can Teach Us. *Front Pediatr.* 2016;4:58. DOI: 10.3389/fped.2016.00058. PMID: 27379217
 17. 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. Т. 15. №4. С. 621-32 [Merkulov V.M., Merkulova T.I. Glucocorticoid Receptor Isoforms Generated by Alternative Splicing and Alternative Translation Initiation. *Vavilovskiy Zhurnal Genetiki i Selekcii* = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2011;15;4:621-32 (In Russ.)].
 18. 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. PMID: 24517153
 19. Gardner D.F., Kaplan M.M., Stanley C.A., Utiger R.D. Effect of Triiodothyronine Replacement on the Metabolic and Pituitary Responses to Starvation. *N Engl J Med.* 1979;300:579-84. DOI: 10.1056/NEJM197903153001102. PMID: 105290
 20. Fliers E., Bianco A.C., Langouche L., Boelen A. Thyroid Function in Critically Ill Patients. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3;10:816-25. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00225-9. PMID: 26071885
 21. Chopra I.J., Huang T.S., Beredo A., Solomon D.N., Chua Teco G.N., Mead J.F. Evidence for an Inhibitor of Extrathyroidal Conversion of Thyroxine to 3,5,3-Triiodothyronine in Sera of Patients with Nonthyroidal Illnesses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60:666-72. DOI: 10.1210/jcem-60-4-666. PMID: 2857729
 22. Michalaki M., Vagenakis A.G., Makri M., F Kalfarentzos F., Kyriazopoulou V. Dissociation of the Early Decline in Serum T3 Concentration and Serum IL-6 Rise and Tnf in Nonthyroidal Illness Syndrome Induced by Abdominal Surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4198-205. DOI: 10.1210/jcem.86.9.7795. PMID: 11549650
 23. Балаболкин И.И., Клебанова Е.М., Кремнинская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреология: Руководство. М.: Медицина. 2007. [Balabolkin I.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. *Fundamental'naya i Klinicheskaya Tiroidologiya* = Fundamental and Clinical Thyroidology. A Guide. Moscow, Med-
 - itsina Publ., 2007 (In Russ.)]. ISBN 5-225-03893-X
 24. Moshang T.Jr., Parks J.S., Baker L., Vaidya V., Utiger R.D., Bongiovanni A.M., Snyder P.J. Low Serum Triiodothyronine in Patients with Anorexia Nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;40:470-3. DOI: 10.1210/jcem-40-3-470. PMID: 803975
 25. Peeters R.P., Wouters P.J., van Toor H., Visser J.T., Van den Berghe G. Serum 3,3,5-Triiodothyronine (rT3) and 3,5,3-Triiodo-Thyronine/Rt3 are Prognostic Markers in Critically Ill Patients and are Associated with Postmortem Tissue Deiodinase Activities. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4559-65. DOI: 10.1210/jc.2005-0535. PMID: 15886232
 26. Padhi R., Kabi S., Panda B.N., Jagati S. Prognostic Significance of Nonthyroidal Illness Syndrome in Critically Ill Adult Patients with Sepsis. *Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci.* 2018;8:165-72. DOI: 10.4103/IJCIIS.IJCIIS_29_17. PMID: 30181975
 27. Van den Berghe G., de Zegher F., Veldhuis J.D., Wouters P., Gouwy S., Stockman, Weekers W.F., Schetz M., Lauwers P., Bouillon R., Bowers S.Y. Thyrotrophin and Prolactin Release in Prolonged Critical Illness. Dynamics of Spontaneous Secretion and Effects of Growth Hormone Secretagogues. *Clin Endocrinol (Oxford).* 1997;47:599-612. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1997.3371118.x. PMID: 9425400
 28. Boelen A., Kwakkel J., Thijssen-Timmer D.C., Alkemade A., Fliers E., Wiersinga W.M. Simultaneous Changes in Central and Peripheral Components of the Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis in Lipopolysaccharide-Induced Acute Illness in Mice. *J Endocrinol.* 2004;182:315-23. DOI: 10.1677/joe.0.1820315. PMID: 15283692
 29. Mebis L., Debaveye Y., Ellger B., Derde S., Ververs E-V., Langouche L., Darras V.M., Fliers E., Visser T.J., Van den Berghe G. Changes in the Central Component of the Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis in a Rabbit Model of Prolonged Critical Illness. *Crit Care.* 2009;13:R147. DOI: 10.1186/cc8043. PMID: 19747372
 30. Mebis L., Langouche L., Visser T.J., Van den Berghe G. The Type ii Iodothyronine Deiodinase is Upregulated in Skeletal Muscle during Prolonged Critical Illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3330-3. DOI: 10.1210/jc.2007-0510. PMID: 17504898
 31. Mebis L., Paletta D., Debaveye Y., Ellger B., Langouche L., D'Hoore A., Darras V.M., Visser T.J., Van den Berghe G. Expression of Thyroid Hormone Transporters during Critical Illness. *Eur J Endocrinol.* 2009;161:243-50. DOI: 10.1530/eje-09-0290. PMID: 19439506
 32. Kollmar R., Staykov D., Dörfner A., Schellinger P.S., Schwab S., Bardutzky J. Hypothermia Reduces Perihemorrhagic Edema after Intracerebral Hemorrhage. *J Stroke.* 2010;41:1684-9. DOI: 10.1161/strokeaha.110.587758. PMID: 20616317
 33. Berghe Van den G., Zegher de F., Lauwers P. Dopamine and the Sick Euthyroid Syndrome in Critical Illness. *Clin Endocrinol (Oxford).* 1994;41:731-7. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02787.x. PMID: 7889608
 34. Faglia G., Ferrari C., Beck-Peccoz P., Spada A., Travaglini P., Ambrosi B. Reduced Plasma Thyrotropin Response to Thyrotropin Releasing Hormone after Dexamethasone Administration in Normal Subjects. *HormMetab Res.* 1973;5:289-92. DOI: 10.1055/s-0028-1093930. 4199902
 35. Sciacchitano S., Capalbo C., Napoli C., Anibaldi P., Salvati V., Vitis C. de, Mancini R., Coluzzi F., Rocco M. Nonthyroidal Illness Syndrome. To Treat or Not to Treat? Have We Answered the Question? A Review of Metanalyses. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:850328. DOI: 10.3389/fendo.2022.850328. PMID: 35620389
 36. Альтшулер Н.Э., Куцый М.Б., Кругляков Н.М., Губарев К.К., Баржанов Г.И., Попугаев К.А. Изменения в системе гипотиз-надпочечники при применении экстракорпоральной мембранной оксигенации. проспективное исследование // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2022. №3. С. 69–81 [Altshuler N.E., Kutcy M.B., Kruglyakov N.M., Gubarev K.K., Bagzhanov G.I., Popugaev K.A. Changes in the Pituitary-Adrenal System for Extracorporeal Membrane Oxygenation. Aprospective Study. *Vestnik Intensivnoy Terapii im. A.I. Saltanova* = Bulletin of Intensive Care named after A.I. Saltanova. 2022;3:69–81 (In Russ.)]. DOI: 10.21320/1818-474X-2022-3-69-81
 37. Vincent J.L., Silva A. Q. E., Couto Jr L., Taccone F.S. The Value of Blood Lactate Kinetics in Critically Ill Patients. A Systematic Review. *CritCare.* 2016;20;1:257. DOI: 10.1186/s13054-016-1403-5. PMID: 27520452
 38. Альтшулер Н.Э., Куцый М.Б., Губарев К.К., Баржанов Г.И., Попугаев К.А. Изменения в системе гипотиз-щитовидная железа при применении экстракорпоральной мембранной оксигенации. Проспективное наблюдательное исследование // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2023. №1. С. 43–55. [Altshuler N.E., Kutcy M.B., Gubarev K.K., Bagzhanov G.I.,

- Popugaev K.A. Changes in the Pituitary – Thyroid System during Extracorporeal Membrane Oxygenation. Aprospective Observational Study. *Vestnik Intensivnoy Terapii im. A.I. Saltanova = Bulletin of Intensive Care named after A.I. Saltanov*. 2023;1:43–55 (In Russ.)). DOI: 10.21320/1818-474X-2023-1-43-55
39. Mentec H., Dupont H., Bocchetti M., Cani P., Ponche F., Bleichner G. Upper Digestive Intolerance during Enteral Nutrition in Critically Ill Patients. Frequency, Risk Factors, and Complications. *Crit Care Med*. 2001;Oct.29(10):1955–61. DOI: 10.1097/00003246-200110000-00018. PMID: 11588461
40. Lewis K., Alqahtani Z., McIntyre L., Almenawer S., Alshamsi F., Rhodes A., Evans L., Angus D.C., Alhazzani W. The Efficacy and Safety of Prokinetic Agents in Critically Ill Patients Receiving Enteral Nutrition. A Systematic Review and Meta-Analysis of randomized Trials. *CritCare*. 2016;20;1:259. DOI: 10.1186/s13054-016-1441-z
41. Гельфанд Б.Р., Мартынов А.Н., Гурьянов В.А., Попов Т.В. Профилактика стресс-повреждений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях: Методические рекомендации. М.: 2004. 18 с. [Gelfand B.R., Martynov A.N., Guryanov V.A., Popov T.V. Profilaktika Stress-Povrezhdeniy Verkhnego Otdela Zheludochno-Kishechnogo Trakta u Bol'nykh v Kriticheskikh Sostoyaniyakh = Prevention of Stress Injuries of the Upper Gastrointestinal Tract in Critically Ill Patients. Method. Recommendations. Moscow Publ., 2004. 18 p. (In Russ.)].
42. Akroun N., Sharshar T., Annane D. Mechanisms of Brain Signaling During Sepsis. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2009;7;4:296–301. DOI: 10.2174/157015909790031175. PMID: 20514209
43. Zhang J.G., Fu S.M., Liu F., Wan J-G., Wu S-B., Jiang G-H., Tao W-Q., Zhou W., Qian K-J. Correlation and Prognostic Assessment of Low T3 Syndrome and Norepinephrine Dosage for Patients with Sepsis. A Retrospective Single-Center (Cohort) Study. *Int J Gen Med*. 2022;15:4837–47. DOI: 10.2147/IJGM.S362748. PMID: 35585999
44. Dudley D.J., Witkin S.S., Muin D.A., Abdel-Fattah S., Thorp J.M. Infection during Pregnancy. Continued Challenges into the 21st Century. *BJOG*. 2022;129;2:177–8. DOI: 10.1111/1471-0528.16988. PMID: 34919776
45. Bowyer L., Robinson H.L., Barrett H., Crozier T.M., Giles M., Idel I., Lowe S., Lust K., Marnoch C.A., Morton M.R., Said J., Wong M., Makris A. SOMANZ Guidelines for the Investigation and Management Sepsis in Pregnancy. *Aust N Z J ObstetGynaecol*. 2017;57;5:540–51. DOI: 10.1111/ajo.12646. PMID: 28670748
46. Burlinson C.E.G., Sirounis D., Walley K.R., Chau A. Sepsis in Pregnancy and the Puerperium. *Int J ObstetAnesth*. 2018;36:96–107. DOI: 10.1016/j.ijoa.2018.04.010. PMID: 29921485
47. Potter E.K., Hodgson L., Creagh-Brown B., Forni L.G. Manipulating the Microcirculation in Sepsis - the Impact of Vasoactive Medications on Microcirculatory Blood Flow. A Systematic Review. *Shock*. 2019;52;1:5–12. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001239. PMID: 30102639
48. Yerke J., Strnad K., Bauer S.R. Corticosteroids for Septic Shock. Another Chapter in the Saga. *Hosp Pharm*. 2020;55;2:135–42. DOI: 10.1177/0018578719829416. PMID: 32214449
49. Annane D., Bellissant E., Bollaert P.E., Briegel J., Keh D., Kupfer Y. Corticosteroids for Treating Sepsis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;12:CD002243. DOI: 10.1002/14651858.CD002243.pub3. PMID: 26633262

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 13.06.2024. **Принята к публикации:** 11.07.2024.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 13.06.2024. **Accepted for publication:** 11.07.2024