

Надпочечниковая дисфункция, вызванная критическим состоянием. Экстракорпоральная мембранная оксигенация. Применение естественного гидрокортизона

Н.Э. Альтшулер¹ ✉, К.К. Губарев¹, М.Б. Куцый², К.А. Попугаев^{1,3}

Кафедра анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии

¹ ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России

Российская Федерация, 123098, Москва, ул. Живописная, д. 46, корп. 8

² АО «Европейский медицинский центр»

Российская Федерация, 129090, Москва, ул. Щепкина, д. 3

³ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

Российская Федерация, 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

✉ Контактная информация: 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. Email: natavan.altshuler@gmail.com

РЕЗЮМЕ

В настоящий момент оценка нарушений функции надпочечников у пациентов, находящихся в критическом состоянии, и пути коррекции дисфункции надпочечников заместительной гормональной терапией являются крайне затруднительными. По результатам Кокрейновского мета-анализа «Глюкокортикоиды при лечении сепсиса» было показано, что выживаемость оказалась выше среди пациентов с респираторным дистресс-синдром и септическим шоком, получавших глюкокортикоиды (преимущественно – гидрокортизон) длительным курсом и в низких дозах. Данные результаты крайне хорошо согласуются с концепцией о развитии надпочечниковой дисфункции в подострой и хронической стадиях критического состояния и необходимости назначения заместительной терапии глюкокортикоидами в этой ситуации.

Международными рекомендациями по лечению сепсиса и септического шока от 2016 года предлагается избегать применения гидрокортизона у пациентов при развитии сепсиса. И только развитие септического шока и сохраняющаяся нестабильность гемодинамики на фоне достижения нормоволемии и высоких доз вазопрессоров являются показанием к применению гидрокортизона 200 мг внутривенно. В 2021 году в пересмотренных рекомендациях одобрено введение гидрокортизона пациентам с септическим шоком, не дожидаясь достижения нормоволемии. В противовес данным рекомендациям, Общество Критической Медицины и Европейское Общество Интенсивной Терапии в своих рекомендациях от 2017 года предлагают при надпочечниковой дисфункции, вызванной критическим состоянием у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией, остановкой кровообращения, использование гидрокортизона в ранние сроки, до развития полиорганной недостаточности. В существующих рекомендациях не рассматривается применение гидрокортизона в критических состояниях при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Время назначения гидрокортизона пациентам, находящимся в критическом состоянии и нуждающимся в ЭКМО, и длительность данной терапии в настоящее время являются актуальным предметом обсуждения в области интенсивной терапии. Для обеспечения полноты списка литературы для составления систематического обзора в базах данных MEDLINE, PubMed, MeSH, eLIBRARY.RU был выполнен поиск соответствий по ключевым словам и словосочетаниям, корням ключевых слов с учетом возможных словоформ по двумстам одной релевантным ссылкам в случае наличия такого количества ссылок. Критерий исключения – «применение синтетических глюкокортикоидов».

Ключевые слова:

гидрокортизон, надпочечниковая дисфункция, адренокортикотропный гормон, кортизол, септический шок, пневмония, экстракорпоральная мембранная оксигенация, ЭКМО, надпочечниковая дисфункция, вызванная критическим состоянием

Ссылка для цитирования

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>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

АКТГ — аденокортикотропный гормон
 ГАМК-рецепторы — рецепторы гамма-аминомасляной кислоты
 ГГН — система гипоталамус-гипофиз-надпочечники
 ИВЛ — искусственная вентиляция легких
 КС — критическое состояние
 КСГ — кортизол-связывающий глобулин

НДВКС — надпочечниковая дисфункция, вызванная критическим состоянием
 ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии
 ПОН — полиорганная недостаточность
 ССВО — синдром системного воспалительного ответа
 ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация

ВВЕДЕНИЕ

Целью данного обзора было проведение анализа современной периодической литературы по проблеме надпочечниковой дисфункции, вызванной критическим состоянием (НДВКС), и результатов применения гидрокортизона при критических состояниях (КС). Также будет теоретически рассмотрена возможность развития НДВКС при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО).

Поскольку развитие НДВКС не является процессом линейным, то в обзоре уделяется большое внимание фазам КС. Применение ЭКМО при КС на сегодняшний день практически не исследовано с позиций формирования НДВКС, и поэтому авторы обзора анализируют возможность экстраполяции данных, полученных при других КС.

Впервые концепция НДВКС была принята в 2008 году членами Общества интенсивной терапии (*Social of Critical Care Medicine (SCCM)*) и Европейского общества интенсивной терапии (*ESIM*). В основе надпочечниковой дисфункции, вызванной НДВКС, лежит нарушение регуляции на любом уровне в системе гипоталамус–гипофиз–надпочечники–ткань-мишень, что приводит к снижению выработки кортизола надпочечниками и (или) резистентности тканей к глюкокортикоидам [1].

НДВКС характеризуется нарушением регуляции системного воспаления, обусловленным неадекватной внутриклеточной глюкокортикоид-опосредованной противовоспалительной активностью у пациентов в КС. НДВКС ассоциировано с повышением уровня маркеров воспаления, гиперкоагуляцией, длительностью нахождения в отделении интенсивной терапии и летальностью [1, 2].

В 2017 году были пересмотрены рекомендации по диагностике и лечению НДВКС. Основанием для пересмотра рекомендаций по НДВКС послужили две возникшие необходимости: признание важности научно обоснованного подхода в лечении пациента для достижения лучшего результата и безопасности при лечении; широкое использование кортикостероидов у больных в КС выдвигает на первый план необходимость в общепризнанном, надежном и понятном способе оценки клинических признаков НДВКС [2].

ЭКМО — временный метод поддержания жизнедеятельности при КС, в первую очередь, связанных с развитием тяжелой дыхательной и (или) сердечной недостаточности. Метод ЭКМО в полной мере не является лечебным мероприятием, а всего лишь органо-заместительная мера, дающая время на поддержание адекватного кровообращения, оксигенации органов и тканей и проведение патогенетически обоснованной терапии, направленной на восстановление поврежденного органа или системы [3]. Применение ЭКМО в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) дает возможность снизить риск неблагоприятных исходов при КС. В то же время агрессивность данного вида лечения несет в себе риски развития осложнений [4]. К сожалению, на данный момент

отсутствуют работы по оценке НДВКС у взрослых пациентов при проведении ЭКМО.

НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ ДИСФУНКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ КРИТИЧЕСКИМ СОСТОЯНИЕМ

Критическое состояние (КС) — это комплекс патофизиологических изменений в организме, требующих замещения функций жизненно важных органов и систем для предотвращения неминуемой смерти [5].

Неспецифические симптомы НДВКС включают в себя тошноту, рвоту, резистентную к инфузионной терапии и катехоламинам гипотензию, гипонатриемию, гиперкалиемию, гипогликемию, эозинофилию, лимфоцитоз и лихорадку. Неврологические расстройства могут проявляться в виде делирия и комы [6]. Следует отметить, что гипонатриемия не всегда наблюдается при дисфункции надпочечников, так как применение таких препаратов, как натрия гидрокарбонат, гиперосмолярные растворы нивелирует истинные нарушения электролитного баланса.

На сегодняшний день однозначной лабораторной диагностики НДВКС не существует. Диагностика первичной надпочечниковой недостаточности, применяемая у пациентов чаще всего на амбулаторном этапе, зачастую не дает оснований для постановки диагноза НДВКС.

Лабораторная диагностика первичной надпочечниковой недостаточности основана на оценке уровня аденокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола, ренина и альдостерона в плазме крови в ранние утренние часы [6–8]. Рекомендуется исключить диагноз «надпочечниковая недостаточность», если уровень кортизола в крови утром выше 500 нмоль/л [9]. Колебания уровня кортизола в плазме крови при развитии КС — процесс динамический и не может быть критерием оценки степени поражения надпочечников. Также развитие сепсиса и острого респираторного дистресс-синдрома часто ассоциируются с нарушением регуляции глюкокортикоидных рецепторов, что, в свою очередь, приводит к нарушению регуляции транскрипции маркеров воспаления. Данное состояние называют кортикостероидной резистентностью (кортикорезистентностью), ассоциированной с системным воспалением [10].

При наличии клинических признаков надпочечниковой недостаточности, не соответствующих вышеуказанным лабораторным критериям, рекомендовано проведение диагностических проб при отсутствии противопоказаний [11, 12]. Проводится стимуляционный тест с препаратами синтетического АКТГ (1–24 АКТГ) и (или) инсулинолотерантный тест [13–15]. В основе диагностического теста с 1–24 АКТГ лежит оценка ответа надпочечников. При увеличении уровня в крови общего кортизола выше 500 нмоль/л первичная надпочечниковая недостаточность может быть исключена.

Информативность диагностического теста с синтетическим АКТГ при оценке уровня общего кортизола

зависит от уровня в плазме крови кортизол-связывающего белка и в меньшей степени — от такового для альбумина [16, 17]. Во время КС, особенно при сепсисе, уровень в крови глобулина, связывающего кортикостероиды, падает на 50%, вследствие чего в ней увеличивается процент свободного кортизола [18]. В таком случае результаты данного диагностического теста с целью выявления НДВКС неинформативны. Оценка уровня свободного кортизола в условиях ОРИТ затруднительна, так как не является рутинным методом.

Инсулинорезистентный диагностический тест дает возможность оценить реактивность всей системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники (ГН). Тест считается положительным при уровне глюкозы ниже 2,2 ммоль/л в любой из исследуемых точек. Однако проведение гипогликемического стресса в условиях КС небезопасно и чревато ухудшением тяжести состояния больных [15].

Интерпретация результатов вышеуказанных методов оценки уровня гормонов и диагностических проб с целью выявления НДВКС необъективна. Способность надпочечников реагировать в ответ на введение высоких доз синтетического АКТГ в виде повышения уровня в крови кортизола не определяет полноценность системы ГН, а именно: отсутствует информация об ответной реакции оси ГН на такие стимулы, как гипотензия и гипогликемия. Проведение теста высокой дозой синтетического АКТГ не является естественным условием для организма, тем более при развитии септического шока [19, 20].

Невозможность интерпретации вышеуказанных результатов диагностических тестов и лабораторных анализов также основана на совершенно иных колебаниях уровня АКТГ и кортизола при КС (рис. 1).

Повышение уровня АКТГ и, как следствие, кортизола в острой фазе КС характеризуется стресс-реакцией [21]. Согласно *Greet Van den Berghe* [22], в случае невозможности восстановления витальных функций в течение нескольких суток КС переходит из острой фазы в подострую. В подострой фазе КС наблюдается разнонаправленный уровень кортизола крови на фоне подавленного уровня АКТГ [23]. При этом возрастающий уровень кортизола ассоциирован со смертельным исходом [24]. При таких условиях интерпретация результатов определения кортизола и АКТГ в плазме крови и проведение диагностических проб не дают объективной картины наличия/отсутствия НДВКС. При терапии КС требуется безотлагательное принятие решений; ожидание результатов гормональных исследований исключает целесообразность проведения подобных диагностических тестов.

При КС высокий уровень кортизола не является показателем сохранности системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники-ткань-мишень, так как не исключена глюкокортикоидная резистентность [10, 25]. 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 высокой концентрации провоспалительных цитокинов в цитоплазме может играть ключевую роль в меха-

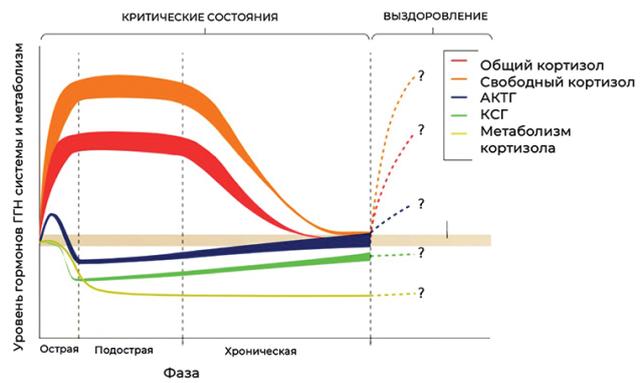


Рис. 1. Уровень гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГН) системы и метаболизм. Концентрация ключевых компонентов зависит от их содержания в плазме крови и от времени (фазы КС) [21]. График показывает динамические изменения концентрации в плазме: аденокортикотропного гормона (АКТГ), общего кортизола, кортизол-связывающего глобулина (КСГ) и свободного кортизола, а также метаболизма кортизола при развитии критических состояний. Как видно на рисунке, острая фаза чаще всего характеризуется повышением уровня АКТГ и, как следствие, повышением уровня кортизола. Подострая фаза характеризуется устойчивым повышением уровня общего и свободного кортизола при низком уровне АКТГ. Хроническая фаза характеризуется уровнем АКТГ и кортизола в плазме крови не выше референтных значений Fig. 1. Hormone level of the hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis and metabolism. Time-dependent and dose-dependent changes in plasma concentrations of the key components during critical illness. The graph shows the dynamic alterations in the blood plasma concentrations of adrenocorticotrophic hormone (ACTH), total cortisol, cortisol-binding globulin (CBG) and free cortisol, as well as cortisol metabolism following the onset of critical illness. The acute phase is mostly characterized by a centrally ACTH-driven rise in cortisol; the sub-acute phase is marked by sustained elevated total cortisol and free cortisol but low blood plasma ACTH levels; the chronic phase is a phase during which neither plasma ACTH nor plasma cortisol levels are elevated above normal; and the recovery phase is that in which plasma ACTH and (free) cortisol rise to supra-normal levels that often exceed those present during critical illness. Whether and when the plasma concentration returns to normal values remain unclear

низме развития резистентности к глюкокортикоидам [26]. Можно предположить, это и является ключевым фактором неэффективно высокого уровня кортизола плазмы. Возникает вопрос: каким образом применение гидрокортизона при КС на фоне высокого уровня кортизола в крови оказывает положительный эффект в виде снижения потребности в вазопрессорах?

Основываясь на российских клинических рекомендациях, пациентам в тяжелом состоянии с симптомами надпочечниковой недостаточности необходимо предварительно при возможности выполнить забор крови для определения уровня в ней гормонов и, не дожидаясь результатов лабораторных анализов, начинать лечение глюкокортикоидами [27]. Данные рекомендации, возможно, могут быть первостепенными в диагностике и инициации лечения НДВКС.

В существующих зарубежных рекомендациях в отношении диагностических критериев НДВКС однозначного мнения не имеется, приоритеты между оценкой уровня общего кортизола крови и проведением теста с 1–24 АКТГ не расставлены. При этом проведение теста с 1–24 АКТГ считается более предпочтительным, чем гемодинамический ответ на введение гидрокортизона для диагностики НДВКС (условная рекомендация, очень низкое качество доказательной

базы) [2]. Следовательно, возникает противоречие: отсутствие стандартов в диагностике НДВКС и воздержание от введения гидрокортизона с целью оценки гемодинамического ответа в пользу диагностических проб. Иные диагностические возможности были отклонены в связи с «нецелесообразностью их проведения в условиях интенсивной терапии».

ПРИМЕНЕНИЕ ГИДРОКОРТИЗОНА В УСЛОВИЯХ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Одним из основных показаний к применению гидрокортизона, относящегося к естественным глюкокортикоидам, является надпочечниковая недостаточность, так как гидрокортизон обладает наибольшей минералокортикоидной активностью [28]. Минералокортикоидная активность эндогенного кортизола выражается в реабсорбции натрия и, как следствие, воды в почечных канальцах и выведении калия [29]. Помимо этого в гладких мышцах сосудов кортизол повышает чувствительность к вазопрессорным агентам, таким как катехоламины и ангиотензин II. Эти эффекты частично опосредуются через повышенную транскрипцию и экспрессию соответствующих рецепторов эндотелия. В отличие от естественных существуют синтетические глюкокортикоиды, а именно: нефторированные (преднизолон, преднизон, метипреднизолон) и фторированные (дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон). Основное различие

между естественными и синтетическими глюкокортикоидами заключается в преобладании/отсутствии минералокортикоидной активности. При отсутствии гидрокортизона и необходимости замещения функции надпочечников допускается применение нефторированных (преднизон, преднизолон, метилпреднизолон) глюкокортикоидов. У фторированных глюкокортикоидов минералокортикоидная активность практически отсутствует, в связи с чем их применение с целью стабилизации гемодинамики не рекомендовано [28].

При недостаточности минералокортикоидной активности гидрокортизона используют флудрокортизон, который обладает высокой минералокортикоидной активностью.

Кокрейновский метаанализ «Глюкокортикоиды при лечении сепсиса», опубликованный в 2018 году, включил данные 15 исследований, продемонстрировавших преимущество в применении гидрокортизона при КС [30]. Представленная таблица объединила результаты кокрейновского анализа с учетом применения гидрокортизона или иных глюкокортикоидов (таблица), (жирным шрифтом выделены работы, касающиеся применения гидрокортизона).

Согласно данным, упомянутым в таблице, наблюдалось статистически значимое снижение 28-дневной летальности при длительном использовании низких доз глюкокортикоидов.

Таблица

Результаты Кокрейновского метаанализа. Глюкокортикоиды при лечении сепсиса (обзор)

Table

Results of Cochrane meta-analysis. Glucocorticoids in the treatment of sepsis (Review)

Авторы	Группа на лечении глюкокортикоидами, n/N									
	Группа контроля, n/N									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Bollaert 1998 [31]	7/22 12/19		7/22 12/19			3/8 6/9	8/22 12/19	15/22 4/19	15/21 7/19	1/22 3/19
Briegel 1999 [32]	3/20 4/20		3/20 4/20				4/20 6/20	17/20 12/20	18/20 16/20	1/20 0/20
Bone 1987 [33]		65/191 48/190								
Luce 1988 [34]		22/38 20/37								18/37 16/36
Chawla 1999 [35]	6/23 10/21		6/23 10/21				6/23 8/21	16/23 9/21	17/23 10/21	1/23 2/21
Annane 2002 [36]	82/151 92/149		82/151 92/149			60/114 73/115	90/151 101/149	60/151 40/149	67/151 57/149	11/51 8/149
Oppert 2005 [37]	10/23 11/25		10/23 11/25			5/12 6/14		14/18 16/23		
Confalonieri 2005 [38]	0/23 6/23				0/23 6/23		0/23 7/23			1/23 1/23
Tandan 2005 [39]	11/14 13/14		11/14 13/14			11/14 13/14			5/14 3/14	
Rinaldi 2006 [40]	6/26 7/26	6/26 7/26					5/26 6/26			
Cicarelli 2007 [41]	7/14 12/15									0/14 0/15
Meduri 2007 [42]	10/42			10/42 8/19		5/10 3/6	11/42 10/19			0/42 0/19
Sprung 1984 [43]			33/43 11/16							1/43 2/16
Hu 2009 [44]	4/38 6/39		4/38 6/39				4/38 6/39	33/38 27/39		
Snijders 2010 [45]	6/104 6/109				6/104 6/109					0/104 0/109
Arabi 2011 [46]	33/39 26/36		33/39 26/36				24/39 24/36	24/39 14/36		13/39 4/36

Окончание таблицы
End of table

Авторы	Группа на лечении глюкокортикоидами, n/N									
	Группа контроля, n/N									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>Yildiz</i> 2002 [47]	8/20 12/20	8/20 12/20				2/5 5/9				0/20 0/20
<i>Yildiz</i> 2011 [48]	16/27 15/28	16/27 15/28				3/6 8/14				0/27 0/28
<i>Meijvis</i> 2011 [49]	9/151 11/153				9/151 11/153					1/151 0/153
<i>Sabry</i> 2011 [50]	2/40 6/40				2/40 6/40		2/40 6/40	38/40 26/40		2/40 2/40
<i>Liu</i> 2012 [51]	3/12 6/14			3/12 6/14						
<i>Rezk</i> 2013 [52]	0/18 3/9			0/18 3/9						+
<i>Gordon</i> 2014 [53]	7/31 7/30		7/31 7/30				7/31 8/30	19/31 13/30	23/31 21/30	0/31 0/30
<i>Torres</i> 2015 [54]	6/59 9/61				6/59 9/61		1/42 6/46			
VASSCSG 1987 [55]		23/112 24/111								14/112 10/111
<i>Schumer</i> 1976 [56]			9/86 33/86							2/86 1/86
<i>Sprung</i> 2008 [57]	86/251 78/248		86/251 78/248			49/125 39/108	102/251 89/247	186/251 145/248	200/251 183/248	15/234 13/232
<i>p</i>	0,013	0,3	0,03	0,013	0,06	0,09	0,045	0,00001	0,01	0,4

Примечания: n – число умерших пациентов; N – общее число пациентов. Жирным шрифтом выделены исследования с применением гидрокортизона. 1. 28-дневная госпитальная летальность при длительном курсе лечения низкими дозами глюкокортикоидов (n). 2. Влияние глюкокортикоидов на 28-дневную госпитальную летальность при сепсисе (n). 3. Влияние глюкокортикоидов на 28-дневную госпитальную летальность при септическом шоке (n). 4. Влияние глюкокортикоидов на 28-дневную госпитальную летальность при сепсисе и остром респираторном дистресс-синдроме (n). 5. Влияние глюкокортикоидов на 28-дневную госпитальную летальность при сепсисе и внебольничной пневмонии (n). 6. Влияние глюкокортикоидов на 28-дневную госпитальную летальность при надпочечниковой дисфункции, вызванной критическим состоянием (n). 7. Летальность в отделении интенсивной терапии (n). 8. Обратимость шока до 7 дней при длительном курсе лечения низкими дозами глюкокортикоидов (n). 9. Обратимость шока до 28 дней при длительном курсе лечения низкими дозами глюкокортикоидов (n). 10. Побочные действия глюкокортикоидов: желудочно-кишечные кровотечения, суперинфекция, гипергликемия, гипернатриемия, полинейропатия (суммарно статистически значимых различий не выявлено) (n)

Notes: n – number of deaths; N – total number of patients. Studies using hydrocortisone are highlighted in bold. 1. 28-day hospital mortality rate of patients with sepsis in case of long course of treatment with low doses of glucocorticoids (n). 2. The effect of glucocorticoids on 28-day hospital mortality rate of patients with sepsis (n). 3. The effect of glucocorticoids on 28-day hospital mortality rate of patients with septic shock (n). 4. The effect of glucocorticoids on 28-day hospital mortality rate of patients with sepsis and ARDS (n). 5. The effect of glucocorticoids on 28-day hospital mortality rate of patients with sepsis and community-acquired pneumonia (n). 6. The effect of glucocorticoids on the 28-day hospital mortality rate of patients with CIRCI (n). 7. Mortality in the intensive care unit. 8. Reversibility of shock for up to 7 days in case of long course of treatment with low doses of glucocorticoids (n). 9. Reversibility of shock up to 28 days in case of long course of treatment with low doses of glucocorticoids (n). 10. Side effects of glucocorticoids: gastroduodenal bleeding, superinfection, hyperglycemia, hypernatraemia, neuromuscular weakness (no significant differences were found in total) (n)

Результаты метаанализа суммарно не показали снижения 28-дневной летальности при назначении глюкокортикоидов при сепсисе. Однако при анализе данных мы должны безусловно учитывать как гетерогенность групп и дизайнов исследования, так и гетерогенность назначавшихся препаратов – так, из 6 включенных в анализ исследований лишь в одной работе применялся гидрокортизон.

В последующем анализе, который учитывал распределение назначавшихся препаратов, 12 исследований показали статистически значимое снижение 28-дневной летальности от септического шока при применении глюкокортикоидов. Из 12 работ 11 были выполнены с использованием гидрокортизона. Скорее всего мы можем утверждать о наличии индивидуальных различий в эффективности препаратов, назначаемых при сепсисе, и отдавать предпочтение гидрокортизону как наиболее эффективному из них и оказывающему наибольшее положительное влияние на выживаемость пациентов.

Также результаты метаанализа показали статистически значимое снижение 28-дневной летальности в подгруппе пациентов, у которых наблюдалось проявление острого респираторного дистресс синдрома на

фоне течения сепсиса. Следует отметить, что только в одной работе из трех, представленных в метаанализе, назначался гидрокортизон. Разницы в 28-дневной летальности при сепсисе на фоне течения тяжелой внебольничной пневмонии без развития респираторного дистресса выявлено не было, при этом из пяти работ с назначением гидрокортизона выполнялись лишь две работы.

Метаанализ не показал снижения 28-дневной летальности в группах, в которых у пациентов рассматривалось развитие НДВКС на фоне проведения терапии глюкокортикоидами. Вероятно, это связано с выборкой групп (из 8 в 5 работах применяли гидрокортизон). К данным результатам нельзя отнестись однозначно, так как развитие НДВКС является общим следствием КС, и ее возникновение можно рассматривать и в оставшихся 11 работах, где у пациентов с сепсисом при лечении применяли гидрокортизон.

Применение глюкокортикоидов показало статистически значимое снижение летальности у пациентов, находившихся на лечении в отделении интенсивной терапии (из 13 работ в 11 применяли гидрокортизон).

Объективно мы понимаем, что этот результат метаанализа при назначении глюкокортикоидной тера-

пии, пожалуй, является важнейшим. Это связано с наибольшей тяжестью состояния пациентов, которые находились на лечении в отделениях интенсивной терапии; именно эту когорту следует рассматривать как истинных пациентов с развитием на фоне сепсиса полиорганной недостаточности (ПОН), в том числе — требующей протезирования витальных функций. Поскольку НДВКС патофизиологически формирует течение подострой и хронической стадий КС, то именно эти пациенты наиболее длительное время находятся на лечении в отделениях интенсивной терапии, и статистически значимое снижение летальности в этих группах является более приоритетным результатом, нежели общее влияние на летальность у всех пациентов, которым сепсис диагностировали на основании более широких диагностических дефиниций, принятых в ранние годы существования понятия синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). Большое количество этих пациентов за счет умеренной (хоть и выигрышной с точки зрения ранней настороженности и эскалации лечебной тактики) гипердиагностики сепсиса не имели тяжести состояния, которая бы требовала пребывания на лечении в отделениях интенсивной терапии. Поэтому у них и не возникало развития НДВКС, характерной для подострой стадии КС.

Статистически значимо повышалась обратимость септического шока как в течение 7, так и 28 дней при длительном использовании низких доз гидрокортизона — в 10 и 7 работах соответственно.

Тяжесть состояния пациентов при ее оценке по шкале SOFA статистически значимо снижалась при применении глюкокортикоидов (из 8 в 7 работах применяли гидрокортизон).

Суммарно статистически значимых различий по побочным действиям глюкокортикоидов не выявлено.

В целом по результатам метаанализа можно сделать ключевой вывод о том, что наилучшие результаты при применении глюкокортикоидов у септических пациентов были достигнуты в тех ситуациях, когда исходная тяжесть состояния была высокой, пациенты требовали лечения в условиях отделения интенсивной терапии и у них имели место значимые проявления дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности — в первую очередь респираторного дистресс-синдрома и септического шока. Данные результаты крайне хорошо согласуются с концепцией о развитии НДВКС в подострой и хронической стадиях КС и необходимости назначения заместительной терапии глюкокортикоидами в этой ситуации. Важным подтверждением этого вывода служит тот факт, что все продемонстрированные предпочтения выживаемости пациентов, получавших глюкокортикоиды, отмечались именно в группах пациентов и в исследованиях, в которых препараты (преимущественно гидрокортизон) назначали длительным курсом и в низких дозах. Короткие курсы кортикостероидов в высоких дозировках преимуществ не продемонстрировали, что вероятнее всего подтверждает их значение не как препаратов, стабилизирующих гемодинамику в острой стадии КС, а именно как средства длительной заместительной терапии в подострой и хронической стадиях КС.

Международными рекомендациями по лечению сепсиса и септического шока от 2021 года впервые было предложено введение гидрокортизона пациентам в септическом шоке, не дожидаясь достижения нормоволемии. Кроме того, при сохраняющейся нестабильной гемодинамике инициация введения гидро-

кортизона рекомендована через 4 часа от момента введения нордреналина или адреналина в дозе до не менее 0,25 мкг/кг/мин [29, 58–60]. В рекомендациях от 2016 года назначение гидрокортизона происходило при сохраняющейся нестабильности гемодинамики на фоне достижения нормоволемии и высоких доз вазопрессоров. Также предлагалось избегать применения гидрокортизона у пациентов при сепсисе без развития септического шока [61].

В противовес вышесказанному, Общество интенсивной терапии и Европейское общество интенсивной терапии в своих рекомендациях от 2017 года предлагают при НДВКС у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией и остановкой кровообращения использование гидрокортизона в ранние сроки до развития ПОН [30, 62–64]. При тяжелой внебольничной пневмонии применение гидрокортизона позволяет сократить период госпитализации, длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ), предотвратить острый респираторный дистресс-синдром и снизить летальность.

По результатам Кокрейновского метаанализа не рекомендовано введение глюкокортикоидов пациентам с сепсисом и наличием потребности в вазопрессорах. Анализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что глюкокортикоиды не оказывают влияния на упреждение развития септического шока, не сокращают длительности пребывания в отделении реанимации и проведения ИВЛ, не влияют на 28-дневную госпитальную летальность при сепсисе [30]. Однако следует отметить, что неэффективность глюкокортикоидов при сепсисе, вероятно, обусловлена: их поздним назначением пациенту на фоне развития выраженной кортикорезистентности; применением синтетических глюкокортикоидов (в 8 работах); только в трех работах назначался естественный гидрокортизон.

На сегодняшний день нет рекомендаций по диагностике и лечению НДВКС у пациентов при проведении ЭКМО. Однако, анализируя патофизиологические изменения, как непосредственно возникающие при проведении ЭКМО, так и предшествующие его началу, мы можем экстраполировать данные, полученные при критических состояниях. По данным Greet Van den Berghe, КС уже подразумевает такую степень органического поражения и такую степень выраженности надпочечниковой дисфункции, что к моменту возникновения показаний к ЭКМО мы безусловно должны говорить о развитии подострой фазы КС. Поэтому в следующем разделе мы рассмотрим патофизиологические изменения при проведении ЭКМО и потенциальные механизмы развития НДВКС.

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ МЕМБРАННАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ В ПОДОСТРОЙ ФАЗЕ КРИТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ

На фоне развития множественных защитных нейроиммунэндокринных реакций при возникновении КС формируется ССВО. Пусковым механизмом развития ССВО при КС являются повышение уровня молекулярного фрагмента, ассоциированного с повреждениями (*DAMPs*), и (или) повышение уровня патоген-ассоциированного молекулярного фрагмента (*PAMPs*) [65, 66]. Нейроиммунэндокринный ответ при КС формируется посредством интеграции притока информации от блуждающего нерва, периферических цитокиновых взаимодействий с рецепторами в области органов, окружающих желудочки мозга (сосудистый

орган терминальной пластинки, субфорникальный орган, срединное возвышение, нейрогипофиз, субкомиссуральный орган и самое заднее поле), сосуды мозга и локального образования цитокинов в пределах центральной нервной системы [67–69]. Согласно данным *Greet Van den Berghe* [70], в случае невосстановления витальных функций в течение нескольких суток КС переходит из острой фазы в подострую. Переход в подострую фазу КС и истощение защитной стресс-реакции является результатом повреждения ядер лимбической, гипоталамической, норадренергической и вегетативной систем.

В результате многообразных патофизиологических изменений при КС формируется синдром ПОН. Лечение КС и ПОН, обусловленных различными причинами, является основной задачей современной реаниматологии. В интенсивной терапии применяются различные методы лечения, в том числе отличающиеся высокой агрессивностью. Необходимость применения ЭКМО у пациентов с тяжелой дыхательной и (или) сердечной недостаточностью оказывает самостоятельное дополнительное влияние на функционирование органов и систем. Методика ЭКМО является инвазивной и сопровождается внедрением в сосудистое русло синтетических материалов и постоянным контактом крови с искусственным контуром кровообращения, что, в свою очередь, усугубляет и без того тяжелое состояние пациента и является независимым фактором развития каскада воспалительных реакций [71]. Зачастую такой группе пациентов ЭКМО проводят длительно, что может повлечь за собой типичные осложнения экстракорпоральных методов, а именно: гипоксемию, нарушение состояния свертывающей системы крови, инфекционные осложнения и синдром органной дисфункции [72].

Нестабильная гемодинамика и потребность в вазопрессорах при проведении ЭКМО могут характеризоваться не только нарушением функции мозгового слоя, но и дисфункцией коркового слоя, так как это единый орган — надпочечники. Данное рассуждение основано на том, что при стресс-реакции лимбическая система через симпатическую нервную систему регулирует высвобождение катехоламинов в мозговом веществе надпочечников. Одновременно активизируется система гипоталамус–гипофиз–корковый слой надпочечников [73]. То есть к одному из проявлений истощения стресс-реакции нейроэндокринной системы при КС можно отнести одновременно дисфункцию нервной (мозговой слой) и гуморальной (корковый слой) регуляции надпочечников.

При проведении ЭКМО используют не только различные группы препаратов, но и увеличивают их дозы и длительность применения. Использование пропофола, бензодиазепинов и барбитуратов повышает чувствительность рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК-рецепторов) к медиатору ГАМК и приводит к угнетению активности мозговой деятельности [74], что, в свою очередь, может вызывать подавление активности системы ГГН [75]. Кроме того, применение селективных агонистов α_2 -адренорецепторов с широким спектром фармакологических свойств, ставших особенно популярными в последнее время, подавляет активность голубого пятна ствола головного мозга [74]. Норадренергическая система регулирует, помимо уровня сознания, функциональную активность гипоталамуса при стресс-реакции [68, 75]. Иными словами, препараты для проведения общей анестезии и седа-

ции угнетают мозговую деятельность, что приводит к подавлению стресс-реакции организма в КС. Поэтому даже при вынужденном применении вышеуказанных средств, в том числе для проведения ЭКМО, врач должен отчетливо понимать опосредованную этим применением степень угнетения функции нейроэндокринной системы.

Таким образом, применение ЭКМО при тяжелой дыхательной и (или) сердечной недостаточности является дополнительным агрессивным фактором при КС, что в свою очередь требует рассмотрения НДВКС.

В имеющихся рекомендациях и ряде научных работ по применению заместительной гормональной терапии гидрокортизоном в условиях ОРИТ пациенты на фоне проведения ЭКМО не рассматриваются.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Надпочечниковая дисфункция, вызванная критическим состоянием, является динамическим процессом и может развиться в любой момент при проведении интенсивной терапии. Надпочечниковая дисфункция, вызванная критическим состоянием, характеризуется снижением выработки кортизола и (или) резистентностью тканей-мишеней к кортизолу.

Проведение оценки уровня адренокортикотропного гормона, кортизола, ренина, альдостерона в крови и выполнение диагностических проб у пациентов в критическом состоянии неинформативно. Выявление надпочечниковой дисфункции, вызванной критическим состоянием, должно основываться прежде всего на клинической оценке пациента и потребности в вазопрессорах.

Применение гидрокортизона как «терапии отчаяния» при септическом шоке на фоне резистентности к вазопрессорам и нормоволемии скорее дискредитирует гидрокортизон. Именно дисбаланс между про- и противовоспалительными маркерами и повышение уровня кортизола в крови, наблюдаемые при септическом шоке, с высокой вероятностью характеризуют наличие надпочечниковой дисфункции, вызванной критическим состоянием. Не исключено, что причина неэффективности применения гидрокортизона при сепсисе обусловлена поздним началом его применения и, как следствие, продолжающимся усугублением тяжести состояния пациента.

По результатам Кокрейновского метаанализа «Глюкокортикоиды при лечении сепсиса» было показано, что выживаемость выше среди пациентов с респираторным дистресс-синдромом и септическим шоком, получавших глюкокортикоиды (преимущественно — гидрокортизон) длительным курсом и в низких дозах.

Данные результаты крайне хорошо согласуются с концепцией о развитии надпочечниковой дисфункции в подострой и хронической стадиях критических состояний, и рассмотрена необходимость назначения терапии глюкокортикоидами в этой ситуации.

Рекомендации в отношении применения гидрокортизона при тяжелой внебольничной пневмонии и остановке кровообращения свидетельствуют о необходимости рассмотрения использования данного препарата и при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации. Длительное использование препаратов для общей анестезии и седации при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации оказывает негативное влияние на стресс-реакции со стороны центральной нервной системы, в частности подавляется гипоталамо-гипофизарная активность.

Момент назначения гидрокортизона пациентам, находящимся в критическом состоянии и нуждающимся в экстракорпоральной мембранной оксигенации, и длительность данной терапии в настоящее время являются актуальным предметом обсуждения в интенсивной терапии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- 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.0b013e31817603ba>
- Annane D, Pastores SM, Rochweg B, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in Critically Ill Patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Crit Care Med*. 2017;45(12):2078–2088. PMID: 28938253 <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002737>
- Евдокимова Е.А., Власенко А.В., Авдеева С.Н. *Респираторная поддержка пациентов в критическом состоянии*. Москва: GEOTAP-Медиа; 2021.
- Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) General Guidelines for all ECLS Cases. URL: <https://www.elseo.org/Portals/0/ELSO%20Guidelines%20General%20All%20ECLS%20Version%201.4.pdf> [Accessed February 20, 2023].
- Boonen E, Van den Berghe G. Endocrine responses to critical illness: novel insights and therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(5):1569–1582. PMID: 24517153 <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4115>
- Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2003;361(9372):1881–1893. PMID: 12788587 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13492-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13492-7)
- Lee MK, Vasikaran S, Doery JC, Wijeratne N, Prentice D. Cortisol: ACTH ratio to test for primary hypoadrenalism: a pilot study. *Postgrad Med J*. 2013;89:617–620. PMID: 23729816 <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2012-131723>
- Oelkers W, Diederich S, Bähr V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75:259–264. PMID: 1320051 <https://doi.org/10.1210/jcem.75.1.1320051>
- Roux Le CW, Meeran K, Alagband-Zadeh J. Is a 0900-h serum cortisol useful prior to a short synacthen test in outpatient assessment? *Ann Clin Biochem*. 2002;39(2):148–150. PMID: 11930947 <https://doi.org/10.1258/0004563021901919>
- 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>
- Erturk E, Jaffe CA, Barkan AL. Evaluation of the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2350–2354. PMID: 9661607 <https://doi.org/10.1210/jcem.83.7.4980>
- Rehan M, Raizman JE, Cavalier E, Don-Wauchope AC, Holmes DT. Laboratory challenges in primary aldosteronism screening and diagnosis. *Clin Biochem*. 2015;48:377–387. PMID: 25619896 <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.01.003>
- Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. *Надпочечниковая недостаточность (клиника, диагностика, лечение): методические рекомендации для врачей*. Москва: Медпрактика-М; 2003.
- Jenkins D, Forsham PH, Laidlaw JC, Reddy WJ, Thorn GW. Use of ACTH in the diagnosis of adrenal cortical insufficiency. *Am J Med*. 1955;18:3–14. PMID: 13218033 [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(55\)90200-X](https://doi.org/10.1016/0002-9343(55)90200-X)
- Reimondo G, Bovio S, Allasino B, Terzolo M, Angeli A. Secondary hypoadrenalism. *Pituitary*. 2008;11:147–154. PMID: 18418713 <https://doi.org/10.1007/s11102-008-0108-4>
- Dhillon WS, Kong WM, Le Roux CW, Alagband-Zadeh J, Jones J, Carter G, et al. Cortisol-binding globulin is important in the interpretation of dynamic tests of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Eur J Endocrinol*. 2002;146:231–235. PMID: 11834433 <https://doi.org/10.1530/eje.0.1460231>
- Combes A, Peek GJ, Hajage D, Hardy P, Abrams D, Schmidt M, et al. ECMO for severe ARDS: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2020;46(11):2048–2057. PMID: 33021684 <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06248-3>
- Ho JT, Al-Musalhi H, Chapman MJ, Quach T, Thomas PD, Bagley CJ, et al. Septic shock and sepsis: a comparison of total and free plasma cortisol levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:105–114. PMID: 16263835 <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0265>
- Loisa P, Uusaro A, Ruokonen E. A single adrenocorticotropin hormone stimulation test does not reveal adrenal insufficiency in septic shock. *Anesth Analg*. 2005;101:1792–1798. PMID: 16301260. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000184042.91452.48>
- Bouachour G, Roy PM, Guiraud MP. The repetitive short corticotropin stimulation test in patients with septic shock. *Ann Intern Med*. 1995;123:962–963. PMID: 7486498 <https://doi.org/10.7326/0003-4819-123-12-199512150-00018>
- Téblick A, Peeters B, Langouche L, den Berghe GV. Adrenal function and dysfunction in critically ill patients. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(7):417–427. PMID: 30850749 <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0185-7>
- Berghe GV den, Zegher F de, Veldhuis JD, Wouters P, Gouwy S, Stockman W, et al. Thyrotrophin and prolactin release in prolonged critical illness: dynamics of spontaneous secretion and effects of growth hormone secretagogues. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47:599–612. PMID: 9425400 <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1997.3371118.x>
- 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>
- Nickler M, Ottiger M, Steuer C, Kutz A, Christ-Crain M, Zimmerliet W, et al. Time-dependent association of glucocorticoids with adverse outcome in community-acquired pneumonia: a 6-year prospective cohort study. *Critical Care*. 2017;21:72. PMID: 28355807 <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1656-7>
- Schwingshackl A, Meduri GU. Rationale for prolonged glucocorticoid use in pediatric ARDS: what the adults can teach us. *Front Pediatr*. 2016;4:58. PMID: 27379217 <https://doi.org/10.3389/fped.2016.00058>
- Меркулов В.М., Меркулова Т.И. Изоформы рецептора глюкокортикоидов, образующиеся в результате альтернативного сплайсинга и использования альтернативных стартов трансляции МРНК. *Вавилонский журнал генетики и селекции*. 2011;15(4):621–632.
- Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Юкина М.Ю., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г. *Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов (РАЭ) по диагностике и лечению первичной надпочечниковой недостаточности у взрослых пациентов (проект)*. URL: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/consilium_2017.pdf [Дата обращения 20 февраля 2023 г.]
- Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://minzdrav.gov.ru/opendata/7707778246-grls/visual> [Дата обращения 20 февраля 2023 г.]
- Comparison of systemic glucocorticoid preparations – UpToDate. URL: <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ENDO%2F64138> [Accessed February 20, 2023].
- Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y, et al. Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;12:CD002243. PMID: 51808551 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002243.pub4>
- Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med*. 1998;26(4):645–650. PMID: 9559600 <https://doi.org/10.1097/00003246-199804000-00010>
- Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med*. 1999;27(4):723–732. PMID: 10321661 <https://doi.org/10.1097/00003246-199904000-00025>
- Bone RG, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 1987;317(11):653–658. PMID: 3306374 <https://doi.org/10.1056/NEJM198709103171101>
- Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, Turner J, Metz CA, Murray JF. Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(1):62–68. PMID: 3202402 <https://doi.org/10.1164/ajrccm/138.1.62>
- Chawla K, Kupfer Y, Goldman I, Tessler S. Hydrocortisone reverses refractory septic shock. *Crit Care Med*. 1999;27(15):A33. <https://doi.org/10.1097/00003246-199901001-00022>
- Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002;288(7):862–871. PMID: 12186604 <https://doi.org/10.1001/jama.288.7.862>
- Oppert M, Schindler R, Husung C, Offerman K, Graef KJ, Boenisch O, et al. Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med*. 2005;33:2457–2464. PMID: 16276166 <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000186370.78639.23>
- Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piatella M, Parigi P, Giacomo P, et al. Hydrocortisone infusion for severe community acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:242–248. PMID: 15557131 <https://doi.org/10.1164/rccm.200406-808OC>
- Tandan SM, Guleria R, Gupta N. Low dose steroids and adrenocortical insufficiency in septic shock: a double blind randomised controlled trial from India. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:A43.

40. Rinaldi S, Adembri C, Grechi S, de Gaudio R. Low-dose hydrocortisone during severe sepsis: effects on microalbuminuria. *Crit Care Med.* 2006;34:2334–2339. PMID: 16850006 <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000233872.04706.BB>
41. Ciccarelli DD, Vieira JE, Bensenor FEM. Early dexamethasone treatment for septic shock patients: a prospective randomized clinical trial. *Sao Paulo Med J.* 2007;125(4):237–241. PMID: 17992396 <https://doi.org/10.1590/s1516-31802007000400009>
42. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1998;280(2):159–165. PMID: 9669790 <https://doi.org/10.1001/jama.280.2.159>
43. Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, Pierce M, Gelbard MA, Long WM, et al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. A prospective, controlled study. *N Engl J Medicine.* 1984;311(18):1137–1143. PMID: 6384785 <https://doi.org/10.1056/NEJM19841013111801>
44. Hu B, Li JG, Liang H, Zhou Q, Yu Z, Li L, et al. The effect of low-dose hydrocortisone on requirement of norepinephrine and lactate clearance in patients with refractory septic shock. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2009;21:529–531. PMID: 19751560 <https://doi.org/10.3760/CMA.J.ISSN.1003-0603.2009.09.006>
45. Snijders D, Daniels JM., de Graaff CS, van der Werf TS, Boersma WG. Efficacy of corticosteroids in community-acquired pneumonia: a randomized double-blinded clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(9):975–982. PMID: 20133929 <https://doi.org/10.1164/rccm.200905-0808OC>
46. Arabi YM, Aljumah A, Dabbagh O, Tamim HM, Rishu AH, Al-Abdulkareem A, et al. Low-dose hydrocortisone in patients with cirrhosis and septic shock: a randomized controlled trial. *CMAJ.* 2010;182:1971–1977. PMID: 21059778 <https://doi.org/10.1503/cmaj.090707>
47. Yildiz O, Doganay M, Aygen B, Guven M, Keleutimur F, Tutuu A. Physiologic-dose steroid therapy in sepsis. *Crit Care.* 2002;6(3):251–259. PMID: 12133187 <https://doi.org/10.1186/cc1498>
48. Yildiz O, Tanriverdi F, Simsek S, Aygen B, Kelestimur F. The effects of moderate-dose steroid therapy in sepsis: a placebo-controlled, randomized study. *J Res Med Sci.* 2011;16:1410–1421. PMID: 22973341
49. Meijvis SC, Hardeman H, Remmelts HH, Heiligenberg R, Rijkers GT, van Velzen-Blad H, et al. Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9782):2023–2030. PMID: 21636122 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60607-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60607-7)
50. Sabry NA, El-Din Omar E. Corticosteroids and ICU course of community acquired pneumonia in Egyptian settings. *Pharmacology and Pharmacy.* 2011;2(2):73–81. <https://doi.org/10.4236/pp.2011.22009>
51. Liu L, Li J, Huang YZ, Liu SQ, Yang CS, Guo FM, et al. The effect of stress dose glucocorticoid on patients with acute respiratory distress syndrome combined with critical illness-related corticosteroid insufficiency. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2012;51(8):599–603. PMID: 23158856
52. Rezk NA, Ibrahim AM. Effects of methyl prednisolone in early ARDS. *Egypt J Chest Dis Tuberc.* 2013;62(1):167–172. <https://doi.org/10.1016/J.EJCDT.2013.02.013>
53. Gordon AC, Mason AJ, Perkins GD, Ashby D, Brett SJ. Protocol for a randomised controlled trial of Vasopressin versus Noradrenaline as Initial therapy in Septic sHock (VANISH). *BMJ Open.* 2014;4:e005866. PMID: 24993769 <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005866>
54. Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313(7):677–686. PMID: 25688779 <https://doi.org/10.1001/jama.2015.88>
55. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med.* 1987;317(11):659–665. PMID: 2888017 <https://doi.org/10.1056/NEJM198709103171102>
56. Schumer W. Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg.* 1976;184(3):333–341. PMID: 786190 <https://doi.org/10.1097/0000658-197609000-00011>
57. Sprung C, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N England Journal of Medicine.* 2008;358(2):111–124. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa071366>
58. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, et al. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316(5):509–518. PMID: 27483065 <https://doi.org/10.1001/jama.2016.10485>
59. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S, et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med.* 2018;378(9):809–818. PMID: 29490185 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705716>
60. Regard S, Butler E, Granholm A, Moller MH, Cohen J, Finfer S, et al. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 2018;44(7):1003–1016. PMID: 29761216 <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5197-6>
61. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47(11):1181–1247. PMID: 34599691 <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
62. Siemieniuk RAC, Meade MO, Alonso-Coello P, Briel M, Evaniew N, Prasad M, et al. Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;163(7):519–528. PMID: 26258555 <https://doi.org/10.7326/M15-0715>
63. Mentzelopoulos SD, Malachias S, Chamos S, Konstantopoulos D, Ntaidou T, Papastilianou A, et al. Vasopressin, steroids, and epinephrine and neurologically favorable survival after in-hospital cardiac arrest. *JAMA.* 2013;310(3):270–279. PMID: 23860985 <https://doi.org/10.1177/1751143714564514>
64. Tsai MS, Huang CH, Chang WT, Chen WJ, Hsu CY, Hsieh CC, et al. The effect of hydrocortisone on the outcome of out-of-hospital cardiac arrest patients: a pilot study. *Am J Emerg Med.* 2007;25(3):318–325. PMID: 17349907 <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2006.12.007>
65. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304–377. PMID: 2801605 <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>
66. Rubartelli A, Lotze MT. Inside, outside, upside down: damage-associated molecular-pattern molecules (DAMPs) and redox. *Trends Immunol.* 2007;28(10):429–436. PMID: 17845865 <https://doi.org/10.1016/j.it.2007.08.004>
67. Zindel J, Kubas P. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in Immunity and Sterile Inflammation. *Annu Rev Pathol.* 2020;15:493–518. PMID: 31675482 <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032847>
68. Кроненберг Г.М. Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Эндокринология по Вильямсу. *Нейроэндокринология.* Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
69. Тучина О.П. Нейро-иммунные взаимодействия в холинергическом противовоспалительном пути. *Гены и Клетки.* 2020;15(1):23–28.
70. Akrouf N, Sharshar T, Annane D. Mechanisms of brain signaling during sepsis. *Curr Neuropharmacol.* 2009;7(4):296–301. PMID: 20514209 <https://doi.org/10.2174/157015909790031175>
71. Millar JE, Fanning JP, McDonald CI, McAuley DF, Fraser JF, et al. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Crit Care.* 2016;20(1):387. PMID: 27890016 <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1570-4>
72. Vanhorebeek I, Langouche L, Berghe den GV. Endocrine aspects of acute and prolonged critical illness. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006;2(1):20–31. PMID: 16932250 <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0071>
73. Deussing J, Chen A. The corticotropin-releasing factor family: physiology of the stress respons. *Physiol Rev.* 2018;98(4):2225–2286. PMID: 30109816 <https://doi.org/10.1152/physrev.00042.2017>
74. Crowder CM, Evers AS. Essential drugs in anesthetic practice: Mechanisms of anesthetic action. Anesthetic pharmacology basic principles and clinical practice. 2nd ed. Cambridge University Press; 2011:359–384. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511781933.025>
75. Шмиidt P.В., Ланг Ф., Хекманн М. (ред.) *Физиология человека с основами патофизиологии.* Москва: Лаборатория знаний; 2021. Т. 2

REFERENCES

1. 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.0b013e31817603ba>
2. Annane D, Pastores SM, Rochweg B, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in Critically Ill Patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Crit Care Med.* 2017;45(12):2078–2088. PMID: 28938253 <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002737>
3. Evdokimova EA, Vlasenko AV, Avdeeva SN. *Respiratornaya podderzhka pacientov v kriticheskom sostoyanii.* Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2021. (In Russ.).
4. *Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) General Guidelines for all ECLS Cases.* Available at: https://www.else.org/Portals/0/ELSO%20G uidelines%20General%20All%20ECLS%20Version%201_4.pdf [Accessed Feb 20, 2023].
5. Boonen E, Van den Berghe G. Endocrine responses to critical illness: novel insights and therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1569–1582. PMID: 24517153 <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4115>
6. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet.* 2003;361(9372):1881–1893. PMID: 12788587 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13492-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13492-7)

7. Lee MK, Vasikaran S, Doery JC, Wijeratne N, Prentice D. Cortisol: ACTH ratio to test for primary hypoadrenalism: a pilot study. *Postgrad Med J*. 2013;89:617–620. PMID: 23729816 <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2012-131723>
8. Oelkers W, Diederich S, Bähr V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75:259–264. PMID: 1320051 <https://doi.org/10.1210/jcem.75.1.1320051>
9. Roux Le CW, Meeran K, Alagband-Zadeh J. Is a 0900-h serum cortisol useful prior to a short synacthen test in outpatient assessment? *Ann Clin Biochem*. 2002;39(2):148–150. PMID: 11930947 <https://doi.org/10.1258/0004563021901919>
10. 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>
11. Erturk E, Jaffe CA, Barkan AL. Evaluation of the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2350–2354. PMID: 9661607 <https://doi.org/10.1210/jcem.83.7.4980>
12. Rehan M, Raizman JE, Cavalier E, Don-Wauchope AC, Holmes DT. Laboratory challenges in primary aldosteronism screening and diagnosis. *Clin Biochem*. 2015;48:377–387. PMID: 25619896 <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.01.003>
13. Fadeev VV, Mel'nichenko GA. *Nadpochechnikovaya nedostatochnost' (klinika, diagnostika, lechenie)*. Moscow: Medpraktika-M; 2003. (In Russ.).
14. Jenkins D, Forsham PH, Laidlaw JC, Reddy WJ, Thorn GW. Use of ACTH in the diagnosis of adrenal cortical insufficiency. *Am J Med*. 1955;18:3–14. PMID: 13218033 [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(55\)90200-X](https://doi.org/10.1016/0002-9343(55)90200-X)
15. Reimondo G, Bovio S, Allasino B, Terzolo M, Angeli A. Secondary hypoadrenalism. *Pituitary*. 2008;11:147–154. PMID: 18418713 <https://doi.org/10.1007/s11102-008-0108-4>
16. Dhillo WS, Kong WM, Le Roux CW, Alagband-Zadeh J, Jones J, Carter G, et al. Cortisol-binding globulin is important in the interpretation of dynamic tests of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Eur J Endocrinol*. 2002;146:231–235. PMID: 11834433 <https://doi.org/10.1530/eje.0.1460231>
17. Combes A, Peek GJ, Hajage D, Hardy P, Abrams D, Schmidt M, et al. ECMO for severe ARDS: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2020;46(11):2048–2057. PMID: 33021684 <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06248-3>
18. Ho JT, Al-Musalhi H, Chapman MJ, Quach T, Thomas PD, Bagley CJ, et al. Septic shock and sepsis: a comparison of total and free plasma cortisol levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:105–114. PMID: 16263835 <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0265>
19. Loisa P, Uusaro A, Ruokonen E. A single adrenocorticotropin hormone stimulation test does not reveal adrenal insufficiency in septic shock. *Anesth Analg*. 2005;101:1792–1798. PMID: 16301260. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000184042.91452.48>
20. Bouachour G, Roy PM, Guiraud MP. The repetitive short corticotropin stimulation test in patients with septic shock. *Ann Intern Med*. 1995;123:962–963. PMID: 7486498 <https://doi.org/10.7326/0003-4819-123-12-199512150-00018>
21. Téblick A, Peeters B, Langouche L, den Berghe GV. Adrenal function and dysfunction in critically ill patients. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(7):417–427. PMID: 30850749 <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0185-7>
22. Berghe GV den, Zegher F de, Veldhuis JD, Wouters P, Gouwy S, Stockman W, et al. Thyrotrophin and prolactin release in prolonged critical illness: dynamics of spontaneous secretion and effects of growth hormone secretagogues. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47:599–612. PMID: 9425400 <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1997.3371118.x>
23. 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>
24. Nickler M, Ottiger M, Steuer C, Kutz A, Christ-Crain M, Zimmerliet W, et al. Time-dependent association of glucocorticoids with adverse outcome in community-acquired pneumonia: a 6-year prospective cohort study. *Critical Care*. 2017;21:72. PMID: 28355807 <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1656-7>
25. Schwingshackl A, Meduri GU. Rationale for prolonged glucocorticoid use in pediatric ARDS: what the adults can teach us. *Front Pediatr*. 2016;4:58. PMID: 27379217 <https://doi.org/10.3389/fped.2016.00058>
26. Merkulov VM, Merkulova TI. Glucocorticoid Receptor Isoforms Generated by Alternative Splicing and Alternative Translation Initiation. *Vavilov Journal of Genetics And Breeding*. 2011;15(4):621–632. (In Russ.).
27. Mel'nichenko GA, Troshina EA, Yukina MYu, Platonova NM, Bel'tsevich DG. *Klinicheskie rekomendatsii Rossiyskoy Assotsiatsii Endokrinologov (RAE) po diagnostike i lecheniyu pervichnoy nadpochechnikovoy nedostatochnosti u vzroslykh patsientov (proekt)*. (in Russ.) Available at: https://www.endocrintr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/consilium_2017.pdf [Accessed Feb 20, 2023]
28. *Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv*. (in Russ.) Available at: <https://minzdrav.gov.ru/opendata/770778246-grls/visual> [Accessed Feb 20, 2023]
29. *Comparison of systemic glucocorticoid preparations – UpToDate*. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ENDO%2F64138> [Accessed Feb 20, 2023].
30. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y, et al. Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;12:CD002243. PMID: 31808551 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002243.pub4>
31. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med*. 1998;26(4):645–650. PMID: 9559600 <https://doi.org/10.1097/00003246-199804000-00010>
32. Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kupfer G, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med*. 1999;27(4):723–732. PMID: 10321661 <https://doi.org/10.1097/00003246-199904000-00025>
33. Bone RG, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 1987;317(11):653–658. PMID: 3306374 <https://doi.org/10.1056/NEJM198709103171101>
34. Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, Turner J, Metz CA, Murray JF. Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(1):62–68. PMID: 3202402 <https://doi.org/10.1164/ajrccm/138.1.62>
35. Chawla K, Kupfer Y, Goldman I, Tessler S. Hydrocortisone reverses refractory septic shock. *Crit Care Med*. 1999;27(15):A33. <https://doi.org/10.1097/00003246-199901001-00022>
36. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002;288(7):862–871. PMID: 12186604 <https://doi.org/10.1001/jama.288.7.862>
37. Oppert M, Schindler R, Husung C, Offerman K, Graef KJ, Boenisch O, et al. Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med*. 2005;33:2457–2464. PMID: 16276166 <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000186370.78639.23>
38. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piatella M, Parigi P, Giacomo P, et al. Hydrocortisone infusion for severe community acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:242–248. PMID: 15557131 <https://doi.org/10.1164/rccm.200406-808OC>
39. Tandan SM, Guleria R, Gupta N. Low dose steroids and adrenocortical insufficiency in septic shock: a double-blind randomised controlled trial from India. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171: A43.
40. Rinaldi S, Adembi C, Grechi S, de Gaudio R. Low-dose hydrocortisone during severe sepsis: effects on microalbuminuria. *Crit Care Med*. 2006;34:2354–2359. PMID: 16850006 <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000235872.04706.BB>
41. Cicarelli DD, Vieira JE, Bensenor FEM. Early dexamethasone treatment for septic shock patients: a prospective randomized clinical trial. *Sao Paulo Med J*. 2007;125(4):237–241. PMID: 17992396 <https://doi.org/10.1590/s1516-31802007000400009>
42. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carlson SJ, Umberger RA, Kelso T, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998;280(2):159–165. PMID: 9669790 <https://doi.org/10.1001/jama.280.2.159>
43. Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, Pierce M, Gelbard MA, Long WM, et al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. A prospective, controlled study. *N Engl J Medicine*. 1984;311(18):1137–1145. PMID: 6384785 <https://doi.org/10.1056/NEJM198410153111801>
44. Hu B, Li JG, Liang H, Zhou Q, Yu Z, Li L, et al. The effect of low-dose hydrocortisone on requirement of norepinephrine and lactate clearance in patients with refractory septic shock. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2009;21:529–531. PMID: 19751560 <https://doi.org/10.3760/CMA.J.ISSN.1003-0603.2009.09.006>
45. Snijders D, Daniels JM, de Graaff CS, van der Werf TS, Boersma WG. Efficacy of corticosteroids in community-acquired pneumonia: a randomized double-blinded clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(9):975–982. PMID: 20133929 <https://doi.org/10.1164/rccm.200905-0808OC>
46. Arabi YM, Aljumah A, Dabbagh O, Tamim HM, Rishu AH, Al-Abdulkareem A, et al. Low-dose hydrocortisone in patients with cirrhosis and septic shock: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2010;182:1971–1977. PMID: 21059778 <https://doi.org/10.1503/cmaj.090707>
47. Yildiz O, Doganay M, Aygen B, Guven M, Keletimur F, Tutuu A. Physiologic-dose steroid therapy in sepsis. *Crit Care*. 2002;6(3):251–259. PMID: 12133187 <https://doi.org/10.1186/cc1498>
48. Yildiz O, Tanriverdi F, Simsek S, Aygen B, Kelestimur F. The effects of moderate-dose steroid therapy in sepsis: a placebo-controlled, randomized study. *J Res Med Sci*. 2011;16:1410–1421. PMID: 22973341
49. Meijvis SC, Hardeman H, Remmelts HH, Heijligenberg R, Rijkers GT, van Velzen-Blad H, et al. Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: a randomised, double-

- blind, placebocontrolled trial. *Lancet*. 2011;377(9782):2023–2030. PMID: 21636122 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60607-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60607-7)
50. Sabry NA, El-Din Omar E. Corticosteroids and ICU course of community acquired pneumonia in Egyptian settings. *Pharmacology and Pharmacy*. 2011;2(2):73–81. <https://doi.org/10.4236/pp.2011.22009>
51. Liu L, Li J, Huang YZ, Liu SQ, Yang CS, Guo FM, et al. The effect of stress dose glucocorticoid on patients with acute respiratory distress syndrome combined with critical illness-related corticosteroid insufficiency. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2012;51(8):599–603. PMID: 23158856
52. Rezk NA, Ibrahim AM. Effects of methyl prednisolone in early ARDS. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2013;62(1):167–172. <https://doi.org/10.1016/J.EJCDT.2013.02.013>
53. Gordon AC, Mason AJ, Perkins GD, Ashby D, Brett SJ. Protocol for a randomised controlled trial of Vasopressin versus Noradrenaline as Initial therapy in Septic sHock (VANISH). *BMJ Open*. 2014;4:e005866. PMID: 24993769 <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005866>
54. Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(7):677–686. PMID: 25688779 <https://doi.org/10.1001/jama.2015.88>
55. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med*. 1987;317(11):659–665. PMID: 2888017 <https://doi.org/10.1056/NEJM198709103171102>
56. Schumer W. Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg*. 1976;184(3):333–341. PMID: 786190 <https://doi.org/10.1097/00000658-197609000-00011>
57. Sprung C, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N England Journal of Medicine*. 2008;358(2):111–124. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa071366>
58. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, et al. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316(5):509–518. PMID: 27483065 <https://doi.org/10.1001/jama.2016.10485>
59. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S, et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2018;378(9):809–818. PMID: 29490185 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705716>
60. Regard S, Butler E, Granholm A, Moller MH, Cohen J, Finfer S, et al. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med*. 2018;44(7):1003–1016. PMID: 29761216 <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5197-6>
61. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1181–1247. PMID: 34599691 <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
62. Siemieniuk RAC, Meade MO, Alonso-Coello P, Briel M, Evaniew N, Prasad M, et al. Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(7):519–528. PMID: 26258555 <https://doi.org/10.7326/M15-0715>
63. Mentzelopoulos SD, Malachias S, Chamos S, Konstantopoulos D, Ntaidou T, Papastylianou A, et al. Vasopressin, steroids, and epinephrine and neurologically favorable survival after in-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2013;310(3):270–279. PMID: 23860985 <https://doi.org/10.1177/1751143714564514>
64. Tsai MS, Huang CH, Chang WT, Chen WJ, Hsu CY, Hsieh CC, et al. The effect of hydrocortisone on the outcome of out-of-hospital cardiac arrest patients: a pilot study. *Am J Emerg Med*. 2007;25(3):318–325. PMID: 17349907 <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2006.12.007>
65. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304–377. PMID: 2801605 <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>
66. Rubartelli A, Lotze MT. Inside, outside, upside down: damage-associated molecular-pattern molecules (DAMPs) and redox. *Trends Immunol*. 2007;28(10):429–436. PMID: 17845865 <https://doi.org/10.1016/j.it.2007.08.004>
67. Zindel J, Kubes P. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in Immunity and Sterile Inflammation. *Annu Rev Pathol*. 2020;15:493–518. PMID: 31675482 <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-052847>
68. Kronenberg GM, Melmed Sh, Polonski KS, Larsen PR. *Endokrinologiya po Vil'yamsu*. Neyroendokrinologiya. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2010. (in Russ.).
69. Tuchina OP. Neuro-immune interactions in cholinergic antiinflammatory pathway. *Genes & Cells*. 2020;15(1):23–28. <https://doi.org/10.23868/202003003>
70. Akrouf N, Sharshar T, Annane D. Mechanisms of brain signaling during sepsis. *Curr Neuropharmacol*. 2009;7(4):296–301. PMID: 20514209 <https://doi.org/10.2174/157015909790031175>
71. Millar JE, Fanning JP, McDonald CI, McAuley DF, Fraser JF, et al. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Crit Care*. 2016;20(1):387. PMID: 27890016 <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1570-4>
72. Vanhorebeek I, Langouche L, Berghe den GV. Endocrine aspects of acute and prolonged critical illness. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006;2(1):20–31. PMID: 16932250 <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0071>
73. Deussing J, Chen A. The corticotropin-releasing factor family: physiology of the stress respons. *Physiol Rev*. 2018;98(4):2225–2286. PMID: 30109816 <https://doi.org/10.1152/physrev.00042.2017>
74. Crowder CM, Evers AS. Essential drugs in anesthetic practice: Mechanisms of anesthetic action. *Anesthetic pharmacology basic principles and clinical practice*. 2nd ed. Cambridge University Press; 2011:359–384. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511781935.025>
75. Schmidt RV, Lang F, Heckmann M (eds). *Physiologie Des Menschen: Mit Pathophysiologie*. Springer Berlin Heidelberg, 2007 (Rus. Ed.: Shmidt RV, Lang F, Khekmann M (eds.) *Fiziologiya cheloveka s osnovami patofiziologii*. In 2 vol. Vol. 2. Moscow: Laboratoriya znaniy Publ., 2021)

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;

55%: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи, статистическая обработка данных, обоснование научной значимости, визуализация данных, проектное руководство

Губарев Константин Константинович

кандидат медицинских наук, руководитель центра ЭКМО, заведующий хирургическим отделением по координации донорства органов и (или) тканей человека ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России;
<https://orcid.org/0000-0001-9006-163X>, kkgubarev@gmail.com;

20%: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных

Кущий Михаил Борисович

кандидат медицинских наук, руководитель операционного центра АО «Европейский медицинский центр»;

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

15%: редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи, статистическая обработка данных

Попугаев Константин Александрович

доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора – руководитель регионального сосудистого центра ГБУЗ «НИИ СП им Н.В. Склифосовского ДЗМ»; заведующий кафедрой анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России;

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

10%: разработка концепции статьи, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи, обоснование научной значимости

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Adrenal Dysfunction Caused by a Critical Condition During Extracorporeal Membrane Oxygenation

N.E. Altshuler¹ ✉, K.K. Gubarev¹, M.B. Kutsy², K.A. Popugayev^{1, 3}

Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care

¹ State Scientific Center of the Russian Federation – A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center

46, bldg. 8, Zhivopisnaya Str., 123098, Moscow, Russian Federation

² European Medical Center

3, Shchepkina Str., 129090, Moscow, Russian Federation

³ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine

3, Bolshaya Sukharevskaya Sq., 129090, Moscow, Russian Federation

✉ **Contacts:** Natavan E. Altshuler, Assistant, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center.
Email: natavan.altshuler@gmail.com

ABSTRACT Currently, the assessment of adrenal dysfunction in critically ill patients and ways to correct adrenal dysfunction with hormone replacement therapy are extremely difficult. The results of the Cochrane meta-analysis "Corticosteroids for treating sepsis" showed that survival was higher among patients with respiratory distress syndrome and septic shock who received glucocorticoids (mainly hydrocortisone) for a long course and at low doses. These results are in very good agreement with the concept of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) development in the subacute and chronic stages of a critical condition and the need to prescribe glucocorticoid replacement therapy in this situation. International guidelines for the treatment of sepsis and septic shock for 2016 suggest avoiding the use of hydrocortisone in patients who developed sepsis. Only the development of septic shock, and the persisting instability of hemodynamics against the background of achieving normovolemia and high doses of vasopressors, are the indication for the use of hydrocortisone 200 mg intravenously. In 2021, revised guidelines approved the administration of hydrocortisone to patients in septic shock without waiting for an adequate fluid loading to be achieved. In contrast to these recommendations, the Society of Critical Care Medicine and the European Society of Intensive Care Medicine, in their recommendations for 2017, suggest for adrenal dysfunction caused by a critical condition in patients with severe community-acquired pneumonia and circulatory arrest the use of hydrocortisone in the early stages, before the development of multiple organ failure. The existing guidelines do not consider the use of hydrocortisone in critical conditions during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). The timing of hydrocortisone administration to critically ill patients requiring ECMO, and the duration of this therapy are currently a topical issue for intensive care specialists. To ensure the completeness of the list of references for compiling a systematic review in the databases MEDLINE, PubMed, MeSH, eLibrary, EN a search was performed for matches, by keywords, and phrases, the roots of keywords, taking into account possible word forms, by the first two hundred relevant links, in case there were so many links. The exclusion criterion was "the use of synthetic glucocorticoids".

Keywords: hydrocortisone, adrenal insufficiency, adrenocorticotropic hormone, cortisol, septic shock, pneumonia, extracorporeal membrane oxygenation, ECMO, critical illness-related corticosteroid insufficiency, CIRCI

For citation Altshuler NE, Gubarev KK, Kruglyakov NM, Kutsy MB, Popugayev KA. Adrenal Dysfunction Caused by a Critical Condition During Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2023;12(1):66–77. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-1-66-77> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study has no sponsorship

Affiliations

Natavan E. Altshuler	Assistant, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center; https://orcid.org/0000-0001-5646-0055 , natavan.altshuler@gmail.com; 55%, concept of the article; obtaining and analyzing actual data; text writing and editing; text verification and approval; statistical data processing; substantiation of scientific significance; data visualization; project management
Konstantin K. Gubarev	Candidate of Medical Sciences, Head, ECMO Center, Head, Surgical Department for Coordinating Human Organ and (or) Tissue Donation, A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center; https://orcid.org/0000-0001-9006-163X , kkgubarev@gmail.com; 20%, concept of the article; obtaining and analyzing actual data
Mikhail B. Kutsy	Candidate of Medical Sciences, Head, Surgical Center, European Medical Center; https://orcid.org/0000-0003-0096-905X , mkutsyy@gmail.com; 15%, text editing; text verification and approval; statistical data processing
Konstantin A. Popugayev	Doctor of Medical Sciences, Professor of RAS, Deputy Director – Head, Regional Vascular Center, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Head, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center; https://orcid.org/0000-0003-1945-323X , stan.popugaev@yahoo.com; 10%, concept of the article; text writing and editing; text verification and approval; substantiation of scientific significance

Received on 03.03.2022

Review completed on 29.04.2022

Accepted on 27.12.2022

Поступила в редакцию 03.03.2022

Рецензирование завершено 29.04.2022

Принята к печати 27.12.2022