

М.Б. Куцый, Н.М. Кругляков, Г.И. Багжанов, К.К. Губарев,
Н.Э. Альтшулер, К.А. Попугаев

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ВКЛАД СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ ДИСФУНКЦИИ В ИСХОД ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ МЕМБРАННОЙ ОКСИГЕНАЦИИ У ПАЦИЕНТОК С ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В РАННЕМ ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

DOI 10.25789/YMJ.2024.86.28

УДК 616.921.5

Представлен случай своевременного выявления и адекватной коррекции надпочечниковой дисфункции, вызванной критическим состоянием (НДВКС) у роженицы с внебольничной двусторонней полисегментарной пневмонией тяжелой степени, с применением экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО).

На фоне комбинированного лечения норадреналином и гидрокортизоном была достигнута ранняя стабилизация гемодинамики, септических осложнений.

Своевременная и адекватная коррекция надпочечниковой дисфункции при развитии критического состояния дает возможность снизить тяжесть состояния реанимационного больного и улучшить результаты лечения.

Ключевые слова: критическое состояние, гидрокортизон, кортизол, экстракорпоральная мембранная оксигенация, надпочечники, адренокортикотропный гормон, гипотиреоз, тироксин.

A case of timely detection and adequate correction of adrenal dysfunction caused by critical illness (CAD) in a woman in labor using extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) has been presented.

Against the background of combined treatment with norepinephrine and hydrocortisone, early stabilization of hemodynamics and septic complications was achieved.

Timely and adequate correction of adrenal dysfunction during the development of a critical condition makes it possible to reduce the severity of the condition of an intensive care patient and improve treatment results.

Keywords: critical illness, hydrocortisone, cortisol, extracorporeal membrane oxygenation, adrenal glands, adrenocorticotrophic hormone, hypothyroidism, thyroxine.

ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна», Москва: **КУЦЫЙ Михаил Борисович** – к.м.н., ассистент кафедры Медико-биол. ун-та инноваций и непрерывного образования, mkutsyy@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0096-905X>, **КРУГЛЯКОВ Николай Михайлович** – зав. отделением, врач анестезиолог-реаниматолог, nik160@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5011-6288>, **БАГЖАНОВ Герман Игоревич** – ассистент кафедры, bag_g1992@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-3363-5195>, **ГУБАРЕВ Константин Константинович** – к.м.н., руководитель Центра ЭКМО, зав. отд., kkgubarev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9006-163X>, **АЛЬТШУЛЕР Натаван Эльшад** – к.м.н., ассистент кафедры Медико-биол. ун-та инноваций и непрерывного образования, natavan.altshuler@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5646-0055>.

ПОПУГАЕВ Константин Александрович – д.м.н., проф., зав. кафедрой ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна», зам. директора – руковод. регионально-сосудистого центра ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, stan.popugaev@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0003-1945-323X>.

Введение. Респираторный дистресс-синдром (РДС), ассоциированный с повреждением легких вирусом гриппа Н1Н1-РДС, может развить быстрое и практически тотальное поражение легких [2]. В связи с длительным восстановлением газообмена в легких при Н1Н1-РДС возрастает риск возникновения потребности в вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВВ ЭКМО). Сочетание первичного вирусного и вторичного воспалительного поражений легких обуславливает развитие сочетания вирусно-бактериального сепсиса с полиорганной дисфункцией (ПОД), одним из компонентов которой может являться надпочечниковая дисфункция, вызванная критическим состоянием (НДВКС) [11]. НДВКС определяет тяжесть состояния пациентов и исход их заболевания [4, 6]. Своевременная и адекватная коррекция НДВКС часто улучшает исход заболевания у реанимационных пациентов [5-7]. Однако проблема надпочечниковой дисфунк-

ции (НД) остается за скобками направлений интенсивной терапии, реализуемых лечащей командой отделения реанимации. В настоящем описании клинического случая впервые демонстрируется значимость своевременной диагностики и адекватного лечения НДВКС у родильницы с тяжелым течением внебольничной пневмонии, потребовавшей проведения ВВ ЭКМО.

Материалы и методы исследования. Пациентка после родоразрешения с внебольничной двусторонней полисегментарной пневмонией тяжелой степени, потребовавшей применения ЭКМО.

Результаты и обсуждение. Пациентка Л., 37 лет, 28 недель беременности на 15-е сут болезни с диагнозом острый гнойный правосторонний средний отит была госпитализирована в ЛОР-отделение областной больницы. На 3-и сут госпитализации на фоне проводимого лечения состояние ухудшилось: кашель со светлой мокротой, одышка, слабость. При осмотре дыха-

ние спонтанное, частота дыхательных движений (ЧДД) 37 раз в мин, сатурация O_2 в артериальной крови 60% при инсуффляции увлажненным O_2 10 л/мин. По лабораторным данным: кислотно-щелочное равновесие артериальной крови: pH 7,39; парциальное давление углекислого газа 30,7 мм рт. ст.; напряжение кислорода в артериальной крови 43 мм рт. ст.; концентрация лактата 3,76 ммоль/л; дефицит оснований 5 мм рт. ст. Ввиду дыхательной недостаточности (ЧДД > 35 раз в минуту, респираторный индекс < 90%, парциальное давление O_2 < 60 мм рт. ст.) пациентка переведена на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Гемодинамика после перевода на ИВЛ была нестабильной, поддерживалась норадреналином 0,1 мкг/кг/мин. Артериальное давление (АД) 119/64 мм рт. ст. Рентгенография органов грудной клетки – признаки двусторонней полисегментарной пневмонии. В связи с прогрессирующей внутриутробной гипоксией плода выполнена операция: экстренная лапаротомия, кесарево сечение в нижнем маточном сегменте. На 4-е сут госпитализации (19-е сут болезни) состояние пациентки крайне тяжелое, седация, проводится ИВЛ, менингеальных симптомов и грубой очаговой симптоматики не определяется. При микробиологическом исследовании мокроты выявлена *Acinetobacter baumannii*, мазок со слизистой ротоглотки показал возбудителя вируса гриппа H1N1. Проводимая терапия: антибактериальная, противовирусная, седативная, блокаторы протонной помпы, диуретики, низкомолекулярные гепарины, инфузионная терапия, достинекс, иммуноглобулин, парацетамол.

На 5-е сут госпитализации (20-е сут болезни), учитывая прогрессирование дыхательной недостаточности, нарастание гипоксемии при увеличении фракции O_2 до 100% и давление в конце выдоха до 12 см H_2O , было принято решение об инициации вено-венозной экстракорпоральной оксигенации (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 перевода в центр ЭКМО (С0) состояние больной оценивалось как крайне тяжелое, по шкале APACHE II составляло 20 баллов, по шкале SOFA – 12 баллов. По результатам компьютерной томографии го-

ловы выявлено субарахноидальное кровоизлияние. Седация, аналгезия и миорелаксация в период наблюдения проводились дексдором, кветиапином, прегаболином, морфином 1% 1 мл, ардуаном 4 мг. Температура 37,1°C. По результатам компьютерной томографии органов грудной, брюшной полости и таза выявлена картина двустороннего инфильтративного процесса в легких с субтотальным поражением паренхимы. По лабораторным данным: гемоглобин 93 г/л, эритроциты $3,16 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $12,2 \times 10^9/л$, тромбоциты $208 \times 10^9/л$, прокальцитонин > 0,05. ИВЛ в режиме Bi-Vent/APRV со следующими параметрами: ЧДД 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/мин. Гемодинамика нестабильная, проводилась инфузия норадреналина в дозе 0,27 мкг/кг/мин. АД – 113/62 мм рт. ст., ЭКГ – ритм синусовый. Проведена диагностика надпочечниковой дисфункции (НД). На основании клинико-лабораторных и инструментальных данных состояние было расценено как септическое с развитием септического шока. Уровень кортизола и адренокортикотропного гормона (АКТГ) в плазме крови составили: кортизол (1837 нмоль/л) и АКТГ (3 пг/дл). В соответствии с существующими рекомендациями по лечению пациентов с септическим шоком в день поступления в центр ЭКМО в схему лечения был включен гидрокортизон в начальной дозе 300 мг (100 мг в/в болюсно, далее по 50 мг каждые 6 часов) [7].

Таким образом, тяжесть состояния пациентки была обусловлена H1N1-РДС и потребовала ВВ ЭКМО, ПОД (церебральной, дыхательной, сердечно-сосудистой, почечной, кишечной, а также эндокринной). На следующие сутки проведения ЭКМО пациентка была выведена из седации, сознание восстановилось. Длительность ВВ ЭКМО составила 11 сут. За этот период при оценке тяжести состояния к С11 (день отлучения от ЭКМО) по шкале SOFA она снизилась до 4 баллов. Уровень лейкоцитоза снизился до $11,2 \times 10^9/л$, С-реактивного белка до 59 мг/л. Уровень прокальцитонина и лактата нормализовались к 3-м сут проведения ЭКМО.

Гемодинамика также стабилизировалась на 3-и сут проведения ЭКМО. Положительная динамика в состоянии

пациентки позволила начать снижать респираторную поддержку на С6 проведения ЭКМО, а завершить саму процедуру ЭКМО на 11-е сут. 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 2-м сут наблюдения снизилась с полной ее отменой к 3-м сут, когда доза гидрокортизона составила 100 мг/сут. На 4-е сут проведения ЭКМО доза гидрокортизона составила 50 мг/сут, на 5-е сут в связи со стабилизацией гемодинамики гидрокортизон был отменен. При этом уровень натрия в плазме крови составил на протяжении 4 сут 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. На 18-е сут от момента поступления в центр ЭКМО пациентка была переведена в отделение с последующей выпиской.

Представленное клиническое наблюдение впервые иллюстрирует применение гидрокортизона при применении ЭКМО в раннем послеродовом периоде. У беременных и рожениц проблема эндокринной дисфункции еще более усложняется. Особенности течения заболевания у обсуждаемой пациентки демонстрируют, что есть острая необходимость продолжать исследования по более глубокому пониманию патофизиологии инфекции при беременности. Беременность часто является не только исходно иммунодефицитным состоянием, способным привести к развитию инфекции, но и меняет ответ со стороны эндокринной системы в организме женщины, в том числе в системе гипоталамус-гипофиз-надпочечники. Данный анализ позволяет предположить, что у беременных в критическом состоянии быстро происходит истощение синтеза эндогенного кортизола и повышение резистентности рецепторов к нему, что можно рассматривать как проявление НДВКС [9]. Во время септического шока у беременных сверхактивный иммунный ответ приводит к гипервоспалению, вызывая вазодилатацию, гипотензию. При таких условиях противовоспалительные свойства гидрокортизона являются привлекательным терапевтическим вариантом для лечения сепсис-опосредованной гипо-

тензии у рожениц. Колебания уровня АКТГ, общего кортизола при развитии критического состояния характеризуют его фазы. Острая фаза чаще всего характеризуется повышенным уровнем АКТГ и вследствие этого повышением концентрации кортизола. Для подострой фазы характерна, напротив, устойчиво-высокая концентрация общего кортизола при низкой концентрации АКТГ. В острой фазе критического состояния существенное увеличение уровня кортизола на первых этапах вызвано АКТГ и характеризуется стресс-реакцией [10]. В случае развития синдрома ПОД критическое состояние входит в подострую (до 14–21 сут), а после в хроническую фазу (более 14–21 сут) [3, 12]. В подострой и хронической фазах критического состояния отмечается концентрация кортизола часто выше верхней границы нормы на фоне угнетенного уровня АКТГ [10]. Вероятно, в данном случае гиперпродукция кортизола путём обратной отрицательной связи подавляет синтез и секрецию АКТГ. Данную лабораторную картину мы наблюдали у пациентки в день поступления в ЭКМО-центр. В то же время необходимо учитывать, что высокая концентрация кортизола не всегда выступает критерием адекватности функционирования системы гипоталамус–гипофиз–надпочечники–ткань-мишень, поскольку может иметь место кортикорезистентность [8, 1].

Заключение. Таким образом, в нашем наблюдении было показано, что при длительном анамнезе заболевания, приведшем к развитию КС и применению ЭКМО, а также при нестабильной гемодинамике, требующей применения вазопрессоров, нельзя исключать надпочечниковую дисфунк-

цию (не ориентируясь на показатели уровня АКТГ и кортизола). Учитывая свойства гидрокортизона, необходимо снижать исходно рекомендованную схему лечения (300 мг/сут - первые сутки, далее по 200 мг/сут последующие сутки) после снижения и полной отмены норадреналина, коррекция дозы гидрокортизона 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 три дня для компенсации надпочечниковой функции.

Литература

1. Меркулов В.М., Меркулова Т.И. Изоформы рецептора глюкокортикоидов, образующиеся в результате альтернативного сплайсинга и использования альтернативных стартов трансляции МРНК // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2011;15(4):631-632.
2. Merkulov V. M., Merkulova T. I. Glucocorticoid receptor isoforms formed as a result of alternative splicing and the use of alternative mRNA translation starts // Vavilov Journal of Genetics and Selection. 2011;15(4):631-632.
3. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, А.Л. Черняев [и др.] // Пульмонология. 2014;(5):11-19. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-5-11-19>
4. Federal guidelines on diagnosis and management of severe influenza on behalf of Russian Respiratory Society / Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Chernyaev A.L., Osipova G.L., Samsonova M.V. // PULMONOLOGIYA. 2014;(5):11-19. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-5-11-19>
5. Adrenal function and dysfunction in critically ill patients. / Téblick A., Peeters B., Langouche L., den Berghe G.V. // Nat Rev Endocrinol. 2019;15(7):417-427. PMID: 30850749 <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0185-7>
6. Correlation and Prognostic Assessment of Low T3 Syndrome and Norepinephrine Dosage for Patients with Sepsis: A Retrospective Single-Center (Cohort) Study / Zhang J.G., Fu S.M., Liu F. [et al.] // Int J Gen Med. 2022 May 10;15:4837-4847. doi: 10.2147/IJGM.S362748. PMID: 35585999; PMCID: PMC9109978.
7. CRICS-TRIGGERSEP Network. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock / Annane D. [et al.] // N Engl J Med. 2018 Mar 1;378(9):809-818. doi: 10.1056/NEJMoa1705716. PMID: 29490185.
8. 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) / Annane D., Pastores S. M., Rochwerg B. [et al.] // Crit Care Med. 2017;45(12):2078-2088. PMID: 28940011 <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002737>.
9. 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 / Pastores S.M., Annane D., Rochwerg B. // Crit Care Med. 2018 Jan;46(1):146-148. doi: 10.1097/CCM.0000000000002840.
10. Schwingshackl A., Meduri G.U. 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>
11. Sepsis in pregnancy and the puerperium. / Burlinson C.E.G., Sirounis D., Walley K.R., Chau A. // Int J Obstet Anesth. 2018 Nov;36:96-107. <http://doi:10.1016/j.ijoa.2018.04.010>.
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
13. The occurrence and impact of bacterial organisms complicating critical care illness associated with 2009 influenza A(H1N1) infection / Muscedere J., Ofner M., Kumar A. [et al.] // Chest. 2013 Jul;144(1):39-47. doi: 10.1378/chest.12-1861. PMID: 23392627.
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.