

<sup>1</sup> Куцый М.Б., <sup>1</sup> Альтшулер Н.Э., <sup>1</sup> Паринов О.В., <sup>2</sup> Попугаев К.А.  
**СОЧЕТАНИЕ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ И ТИРЕОИДНОЙ ДИСФУНКЦИЙ, ВЫЗВАННОЕ  
 КРИТИЧЕСКИМ СОСТОЯНИЕМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ УПРАВЛЕНИЯ ТЕМПЕРАТУРОЙ  
 ТЕЛА: ПРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

<sup>1</sup> ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23;

<sup>2</sup> ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

**Цель исследования:** изучить влияние терапии надпочечниковой и тиреоидной дисфункций на течение и исходы критического состояния (КС) при управлении температурой тела.

**Материалы и методы.** В проспективное одноцентровое когортное исследование был включен 51 пациент, нуждающийся в проведении управления температурой тела (УТТ).

**Результаты.** В группу I (с надпочечниковой и тиреоидной дисфункциями) вошло 39 (76,5%) пациентов на УТТ, в группу II (без надпочечниковой и тиреоидной дисфункций) вошло 12 (23,5%) пациентов без эндокринопатий. У пациентов при УТТ надпочечниковая дисфункция развивалась на сутки (С) 0 и проявлялась только клинически в виде сосудистой недостаточности. При оценке клинико-лабораторных данных у пациентов при проведении УТТ тиреоидную дисфункцию диагностировали на С1, С2 и С3. Проявление надпочечниковой и тиреоидной дисфункций у пациентов при УТТ обусловлено, прежде всего, повреждением центральной нервной системы, а не сепсисом. Лечение надпочечниковой и тиреоидной дисфункций проводилось гидрокортизоном и левотироксином.

**Заключение.** Формирование сочетания надпочечниковой и тиреоидной дисфункций при УТТ приводит к развитию полиорганной дисфункции, не связанной с развитием септических осложнений. Своевременная диагностика и адекватная коррекция надпочечниковой и тиреоидной дисфункций у пациентов, находящихся в КС и нуждающихся в проведении УТТ, позволяет достоверно снизить летальность.

**Ключевые слова:** критическое состояние, гидрокортизон, левотироксин, управление температурой тела, надпочечниковая дисфункция, тиреоидная дисфункция

<sup>1</sup> Kutcyi M.B <sup>1</sup> Altshuler N.E., <sup>1</sup> Parinov O.V., <sup>2</sup> Popugaev K.A.  
**COMBINED CRITICAL ILLNESS–RELATED CORTICOSTEROID AND THYROID  
 INSUFFICIENCY DURING TARGETED TEMPERATURE MANAGEMENT:  
 A PROSPECTIVE COHORT STUDY**

<sup>1</sup> A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA, 23 Marshal Novikov str., Moscow, Russia, 123098;

<sup>2</sup> National Medical Research Center of Pediatrics, building 1, 2, Lomonosov prospect, Moscow, Russia, 119991

**Objective.** To study the effect of therapy for adrenal and thyroid dysfunction on the course and outcomes of critical care.

**Materials and methods.** 51 patients requiring targeted temperature management (TTM) were included in a single-center prospective cohort study.

**Results.** Group I (with adrenal and thyroid dysfunction) included 39 (76,5%) patients on TTM, group II (without adrenal and thyroid dysfunction ) included 12 (23,5%) patients without endocrinopathies. In patients on TTM, adrenal dysfunction developed on day (D) 0 and manifested only clinically in the form of vascular insufficiency. When evaluating clinical and laboratory data in patients at TTM, thyroid dysfunction was diagnosed at D1, D2, and D3. The manifestation of adrenal and thyroid dysfunction in patients at is primarily

*due to central nervous system injury rather than sepsis. Treatment of adrenal and thyroid dysfunction was performed with hydrocortisone and levothyroxine.*

**Conclusion.** *Formation of combination of adrenal and thyroid dysfunction at TTM leads to the development of multiple organ dysfunction not associated with the development of septic complications. Timely diagnosis and adequate correction of adrenal and thyroid dysfunction in patients undergoing critical illness and requiring TTM allows to reliably reduce mortality.*

**Keywords:** *critical illness, hydrocortisone, levothyroxine, Targeted Temperature Management, adrenal dysfunction, thyroid dysfunction*

Последние десятилетия синдром эутиреоидной патологии при критических состояниях (КС) рассматривался как приспособительный ответ системы гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа – ткань-мишень и не требующий заместительной терапии [1]. В основе отрицания применения тиреоидных гормонов в интенсивной терапии лежало давнее убеждение, что тиреоидные гормоны могут усугубить ишемию миокарда за счет увеличения скорости метаболизма.

На сегодняшний день не существует единого мнения о необходимости проведения заместительной гормональной терапии левотироксином натрия пациентам в подострой и хронической фазах КС. Сомнения в назначении заместительной терапии основаны на отсутствии доказательной базы в отношении наличия/отсутствия тиреоидной дисфункции; ограниченном числе рандомизированных контролируемых исследований и небольшой выборке пациентов. Кроме того, несогласованность в длительности, дозировке и различные комбинации гормональных препаратов (левотироксина натрия, трийодтиронина и их сочетание или тиреотропин-рилизинг гормона совместно с соматотропным гормоном) также усложняют построение концепции заместительной гормональной терапии тиреоидной дисфункции при КС. Некоторые исследователи считают нецелесообразным проведение заместительной терапии из-за негативного влияния терапии на белковый и жировой обмен, увеличения потребности миокарда в кислороде, вазоспазма коронарных артерий и, как следствие, увеличения смертности [1]. Однако за последние годы знаковые экспериментальные исследования опровергли существующее негативное мнение о терапии тиреоидными гормонами, показав, что эффекты тиреоидных гормонов различны в физиологических и патофизиологических условиях [2, 3].

Применяемое управление температурой тела (УТТ) в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии с целью нейропротекции и коррекции внутричерепного давления дало возможность снизить риск неблагоприятных исходов при критических состояниях (КС) [4]. В то же время исходно существующая декомпенсация систем организма, с последующей терапевтической нормо/гипотермией даёт толчок к развитию целого ряда патофизиологических процессов в организме человека [5]. На сегодняшний день работ на тему диагностики и лечения сочетания надпочечниковой и тиреоидной дисфункций у пациентов при проведении УТТ не найдено.

В проведенных ранее исследованиях эндокринные нарушения в системе гипоталамус – гипофиз-надпочечники или гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа рассматриваются изолированно вне понятий надпочечниковой/тиреоидной дисфункции; не рассматривается сочетание диагностика / лечение надпочечниковой и тиреоидной дисфункций, вызванных критическим состоянием (НД, ТД) [6–11]. Проведенный анализ литературных данных, с одной стороны, подчеркнул высокую актуальность проблемы НД и ТД. С другой стороны, методы диагностики надпочечниковой дисфункции (НД) и тиреоидной дисфункцией (ТД) при КС должны отличаться от диагностических подходов в классической эндокринологии. Ярким доказательством этой концепции является ставший уже общепринятым подход к назначению гидрокортизона при септическом шоке [12]. Сам по себе диагноз септический шок является показанием для назначения гидрокортизона с заместительной целью с отсутствием необходимости проведения каких-либо подтверждающих НД диагностических эндокринологических лабораторных тестов. Одной из задач представленного исследования является уточнение показаний для начала терапии гидрокортизоном и левотироксином у пациентов, находящихся в КС и требующих применения УТТ. Решение этой задачи делает представленную работу чрезвычайно актуальной для современной реаниматологии.

**Цель исследования** – изучить влияние терапии надпочечниковой и тиреоидной дисфункции на течение и исходы критического состояния при управлении температурой тела.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи: 1) определить частоту развития надпочечниковой и тиреоидной дисфункций у пациентов критического состояния при управлении температурой тела; 2) определить влияние заместительной гормональной терапии гидрокортизоном и левотироксином на течение критического состояния у пациентов, требующих применения управления температурой тела.

**Материалы и методы.** В ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России применялся внутренний "Протокол помощи при острой неотложной неврологической и нейрохирургической патологии". Из 59 пациентов управляемую гипотермию (УГ) использовали у 43 больных для церебропротекции при гипоксически-ишемическом повреждении мозга после остановки кровообращения ( $n = 3$  (7%)) и для коррекции внутричерепной гипертензии (ВЧГ), не корригируемой менее агрессивными методами интенсивной терапии, при нарушении венозного оттока после удаления менингиомы, закрытии дуральной артериовенозной фистулы и иссечении сосудистой мальформации ( $n = 8$  (18,7%)), при тяжелой черепно-мозговой травме ( $n = 4$  (9,3%)), злокачественном ишемическом инсульте ( $n = 17$  (39,5%)), вазоспазме и вторичной ишемии после аневризматического субарахноидального кровоизлияния ( $n = 3$  (7%)), геморрагическом инсульте ( $n = 6$  (13,9%)), геморрагическом пропитывании очага ишемии при ишемическом инсульте ( $n = 2$  (4,6%)). Управляемую нормотермию (УН) проводили у нейрореанимационных пациентов при лихорадке, не корригируемой фармакологическими методами, при ЧМТ,  $n = 3$  (18,7%), ишемическом инсульте,  $n = 2$  (12,5%), аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии,  $n = 4$  (25%), геморрагическом инсульте,  $n = 7$  (43,8%). Под управляемой нормотермией (УН) понимали искусственное поддержание температуры тела пациента на уровне 36,5–37 °С. Под управляемой гипотермией (УГ) понимали искусственное поддержание температуры тела пациента на уровне 35–35,5 °С. Менее низкие температурные режимы в представленном исследовании не использовали. УН и УГ объединяли понятием "управление температурой тела" (УТТ). В проспективное одноцентровое когортное исследование был включен 51 пациент из 59, нуждающихся в проведении УТТ. Все пациенты получали весь комплекс необходимой интенсивной терапии в соответствии с российскими и международными рекомендациями [13, 14]. Показаниями для седации были: внутричерепная гипертензия, десинхронизация с аппаратом искусственной вентиляции легких (ИВЛ), психомоторное возбуждение, мышечная дрожь на фоне использования УТТ. Всем пациентам выполнялась эхокардиограмма. Из 51 пациента у 39 (76,5%) пациентов на УТТ было диагностировано сочетание НД и ТД – группа I (НД+, ТД+); в группу II (НД-, ТД-) вошло 12 (23,5%) пациентов без эндокринопатий. Проведение данного исследования было одобрено этическим комитетом ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (протокол № 9 от 25.04.2016). Критерий включения в группу – пациенты старше 18 лет при проведении УТТ. Критерии исключения: беременность, смерть мозга, применение синтетических глюкокортикоидов, наличие в анамнезе заболеваний надпочечников, щитовидной железы. Наблюдение за пациентами при проведении УТТ осуществлялось в отделениях реанимации и интенсивной терапии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. УН использовали при необходимости коррекции лихорадки, для нейропротекции или коррекции внутричерепной гипертензии, УГ – для нейропротекции или коррекции внутричерепной гипертензии [4]. УТТ проводили методом наружного охлаждения в режиме автоматического управления системой BLANKETROL II (CSZ, USA). Мониторинг центральной температуры тела осуществлялся путем установки зонда серии 400 в пищевод. Целевая центральная температура составляла: при УГ – 35 °С, при УН – 36 °С. Длительность УТТ составила от 48 часов до 7 суток в зависимости от того, какое состояние было показанием для УТТ. Осуществлялся тщательный контроль за состоянием пациента, направленный на раннее выявление мышечной дрожи. При ее возникновении начинали ступенчатый протокол коррекции мышечной дрожи [4].

Определение уровня кортизола, адренкортикотропного (АКТГ) в плазме крови, тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св. Т4), свободного трийодтиронина (св. Т3) в плазме крови, выполнялись в день поступления (до начала индукции УТТ), на первые сутки (фаза поддержания),

далее – каждые двое суток, на 7 сутки начиналась фаза согревания и в последние сутки наблюдения – прекращение УТТ. Референсные значения: ТТГ (0,4–4,0 мЕД/л), св. Т3 (3,1–6,8 пмоль/л) и св. Т4 (12–22 пмоль/л), АКТГ (4,7–48,8 пг/мл) и общего кортизола (171–536 нмоль/л).

При выявлении НД, которая выражалась сосудистой недостаточностью и потребностью в вазопрессорах  $\geq 0,2$  мкг/кг/мин [12], дополнительно к лечению норадреналином в группе I (НД+, ТД+) была назначена внутривенная заместительная гормональная терапия гидрокортизоном с целью поддержания систолического артериального давления 90 мм рт. ст. и выше или среднего артериального давления 65 мм рт. ст. и выше. Начальная доза гидрокортизона в первые сутки составляла 300 мг (100 мг внутривенно болюсно, далее 50 мг 4 раза в сутки, болюсно), вторые и последующие сутки – по 200 мг 4 раза в сутки (6.00 – 12.00 – 18.00 – 24.00) [12]. Снижение дозы гидрокортизона, вводимого внутривенно, осуществлялось по 25–50 мг в сутки, начиная с 00.00. Снижение суточной дозы гидрокортизона осуществлялось после полной отмены дозы норадреналина, с последующим переводом пациента, при необходимости, на таблетированную форму гидрокортизона.

ТД диагностировали при сочетании трех и более критериев: брадикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) менее 60 ударов в минуту, не связанная с нарушением сердечного ритма и проводимости или приемом медикаментов, уменьшающих ЧСС; гастростаз; кишечная дисфункция; нижняя граница референсного значения или низкий уровень ТТГ, низкий уровень св. Т3 и св. Т4 [15].

Всем пациентам при проведении УТТ производили установку назогастрального зонда. Под гастростазом понимали сброс содержимого желудка в объеме более 500 мл за 6 часов при сохраненной моторике кишечника. Препаратом выбора при гастростазе был эритромицин в дозе 200 мг 3 раза в сутки, в/в; также назначали блокатор дофаминовых рецепторов – метоклопрамид в дозе 10 мг, 4 раза в сутки, в/в. Кормление производили через установленный за связку Трейца назогастральный зонд. При развитии пареза кишечника прекращали энтеральное кормление и начинали парентеральное. Назогастральный зонд открывали каждые 6 часов, оценивая объем содержимого желудка, после чего желудок промывали, вводили по зонду вазелиновое масло в объеме 50–100 мл и после этого начинали введение в зонд кристаллоидного раствора со скоростью 50–100 мл/час. Эти действия повторяли каждые 6 часов. Вместе с этим пациентам вводили неостигмина метилсульфат (1,5 мг 3 раза в сутки) каждые 6 часов, эритромицин (600 мг/сут.), метоклопрамид (40 мг/сут.).

Заместительная терапия левотироксином проводилась следующим образом: стартовая доза левотироксина 3 мкг/кг в первые сутки, на вторые сутки 1,6–2,2 мкг/кг в сутки [16]. Обязательным условием для назначения левотироксина было отсутствие у пациента НД [17]. Назначение исходно левотироксина в дозе 3 мкг/кг было основано на высокой вероятности нарушения всасывания левотироксина: применение ингибиторов протонной помпы, гастростаз, отек кишечной стенки. Аналогичный подход в дозе левотироксина при развитии полиорганной дисфункции рассматривался в работе А.Л. Винагре [16].

При одновременном выявлении ТД и НД первым этапом назначали гидрокортизон и затем, на вторые сутки, левотироксин. Ежедневно проводили оценку температуры тела, ЧСС, усвоение энтерального питания, раз в двое суток – определение уровней ТТГ, св. Т4, св. Т3. Во время начала питания производился контроль уровня глюкозы (с коррекцией инсулином при гипергликемии свыше 10,0 ммоль/л) и контроль уровня электролитов. При развитии лихорадки (выше 38,3 °С) дозу левотироксина снижали на 50% от исходной дозы. При достижении коррекции ТД дозу левотироксина снижали по 25–50 мкг в сутки каждые двое суток. Период наблюдения пациентов начинался с момента проведения УТТ и велся до его завершения.

Демографические характеристики представлены описательной статистикой. Сбор анамнеза был осуществлен согласно медицинской документации. Исследование уровней гормонов в плазме крови проводилось в день перед началом УТТ, далее на первые, третьи, пятые сутки (С1, С3, С5) и в день прекращения УТТ. Гормональные исследования включали в себя оценку систем «гипофиз–щитовидная железа» (ТТГ, св. Т3, и св. Т4) и «гипофиз–надпочечники» (общий кортизол, АКТГ). Время забора крови на ТТГ, св. Т4, св. Т3, АКТГ и общий кортизол до момента начала УТТ зависело от времени начала УТТ. Последующая оценка уровня гормонов выполнялась с 6.0 до 8.00 из центрального венозного

катетера. Значения проанализированных лабораторных критериев, для которых межгрупповые отличия не достигли уровня статистической достоверности ( $p > 0,05$ ), можно получить по запросу у корреспондента. Учитывая то, что часть пациентов получала гидрокортизон, было проанализировано влияние гидрокортизона на уровни АКТГ и кортизола в плазме крови. Проведенный однофакторный дисперсионный анализ продемонстрировал отсутствие влияния экзогенного гидрокортизона на уровень АКТГ и эндогенного кортизола в плазме крови. Введение экзогенного гидрокортизона не влияло на уровень эндогенного кортизола и АКТГ у пациентов в критическом состоянии ( $p > 0,1$ ).

**Статистическая обработка данных** выполнялась в программе IBM SPSS Statistics. Для оценки исследуемых групп были использованы методы описательной статистики (Me – медиана, 25% – первая квартиль и 75% – третья квартиль). Для проверки нормальности выборки использовались критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении исследуемого показателя был использован параметрический критерий. Учитывая, что большинство показателей не подчинялось нормальному распределению, мы воспользовались непараметрическими критериями. Достоверность различий между двумя несвязанными группами оценивалась критерием Манна-Уитни (U). Для сравнения качественных признаков применялся критерий  $\chi^2$ . Для оценки изменения параметра во времени для двух связанных выборок использовался критерий Уилкоксона (W). Проводился однофакторный дисперсионный анализ или точный тест Фишера. Критический уровень значимости при проверке нулевой гипотезы принимался  $< 0,05$ .

**Результаты.** У пациентов при УТТ НД развивалась на С0, С1, С2 и проявлялась только клинически в виде сосудистой недостаточности. Проявление НД у пациентов при УТТ обусловлено, прежде всего, повреждением ЦНС, а не сепсисом. Несмотря на развитие прогнозируемых осложнений, а именно органной дисфункции, сепсиса, септического шока в группе I (СН+, НД+), на фоне проводимой терапии гидрокортизоном удалось достичь стабилизации состояния и снизить летальность по сравнению с группой II (СН-, НД-). При оценке клиничко-лабораторных данных (подробно рассмотрены в разделе «Материалы и методы») у подавляющего большинства пациентов при проведении УТТ диагностировали ТД и начинали терапию левотироксином на С1, С2 и С3. Тактики снижения дозы гидрокортизона и левотироксина подробно изложены в «Материалах и методах».

В таблице 1 приведены только те критерии, которые статистически значимо ( $p < 0,05$ ) отличались в группах или заслуживали отдельного внимания и тщательной интерпретации.

Таблица 1.

Сравнение групп I (НД+, ТД+) и II (НД-, ТД-) по демографическим показателям, спектру коморбидности и тяжести состояния.

Параметры, Me (Q1-Q3)	Группа I (НД+, ТД+), n = 39	Группа II (НД-, ТД-), n = 12	P
Возраст, лет	54 (38–63)	52 (35–67)	0,3
Пол, мужчины/женщины, n (%)	20/19	10-Feb	0,03
SOFA	8 (6,5–11)	7 (6–8)	0,01
<i>Сопутствующая патология</i>			0,01
Гипертоническая болезнь	20 (51,3%)	9 (75%)	–
Аортокоронарное шунтирование	1 (2,6%)	0	–
Гепатит С	2 (5,1%)	0	0,01
Сахарный диабет 2 типа	4 (10,2%)	3 (25%)	0,02
Болезнь Паркинсона	2 (5,1%)	1 (2,6%)	

<i>Показания к нормотермии, n = 14</i>			
ЧМТ	0	2 (5,1%)	
Ишемический инсульт	0	1 (2,6%)	
Аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние	3 (7,7%)	1 (2,6%)	
Геморрагический инсульт	5 (12,8%)	2 (2,6%)	0,02 0,01
Параметры, Ме (Q1-Q3)	Группа I (НД+, ТД+), n = 39	Группа II (НД-, ТД-), n = 12	P
<i>Показания к гипотермии, n = 37</i>			
Ишемический инсульт	7 (17,9%)	4 (33,3%)	0,01
Геморрагический инсульт	6 (15,4%)		
Гипоксически-ишемические повреждения мозга после остановки кровообращения	1 (2,6%)	2 (16,7%)	0,001
ЧМТ	4 (10,3%)	0	–
Венозный инсульт	8 (20,5%)	0	–
Вазоспзм и вторичная ишемия после аневризматического субарахноидального кровоизлияния	3 (7,7%)	0	–
Геморрагическое пропитывание очага ишемии при ишемическом инсульте	2 (5,1%)	0	–
<i>Управляемая нормотермия, n (%)</i>	8 (20,5%)	4 (33,3%)	0,01
<i>Управляемая гипотермия, n (%)</i>	31 (79,5%)	8 (66,7%)	0,01
Перевод из клиники первичной госпитализации, n (%)	16 (41%)	2 (16,7%)	0,04
Сутки от момента заболевания до начала УТТ	2 (1-3)	1	0,001

Перед началом УТТ пациенты группы I (CH+, ТД+) имели достоверно более высокую балльную оценку по шкале Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) по сравнению с пациентами группы II, что, очевидно, свидетельствует о том, что такое сочетание эндокринопатий существенно утяжеляет состояние пациентов. Количество дней от момента заболевания до инициации УТТ было статистически значимо выше в группе I (НД+, ТД+) по сравнению с группой II. Это обусловлено переводом пациентов в группу I (НД+, ТД+) из клиник первичной госпитализации. В группе II пациенты исходно были госпитализированы в наш центр. В группе I (НД+, ТД+) преобладали патология и состояния, требующие применения УГ, а не УН (табл. 2).

Таблица 2.

Сравнение групп I (НД+, ТД+) и II (НД-, ТД-) по лабораторным данным в динамике

Параметры (Q1-Q3)	Группа I (НД+, ТД+), n = 39	Группа II (НД-, ТД-), n = 12	P
<i>Исследовательская точка 1 (непосредственно перед началом УТТ (C0))</i>			
Натрий, ммоль/л	150 (145-158)	140 (137-143)	0,03
Хлор, ммоль/л	115 (108-122)	104 (100-114)	0,03
Норадреналин, мкг/кг/мин	0,33 (0,16-0,60)	0,11 (0,05-0,14)	0,02
АЛТ, ммоль/л	41 (19-71)	14 (11-28)	0,03
ТТГ, (мЕД/л)	0,48 (0,2 - 1)	0,19 (0,05 - 2,1)	0,3
св. Т4, пмоль/л	16,7 (14,1 - 18,5)	14,6 (10-16,2)	0,1
св. Т3, пмоль/л	3,1 (2,5-4,1)	4,3 (3,2-6,0)	0,02
АКТГ, пг/мл	8,2 (4,1-12)	11 (3,9-18,4)	0,2
Общий кортизол, нмоль/л	451 (248-720)	757 (451-930)	0,04
<i>Исследовательская точка 2 (первые сутки (C1) УТТ)</i>			
Натрий, ммоль/л	153 (144-161)	139 (138-146)	0,02
Хлор, ммоль/л	112 (101-120)	108 (100-112)	0,03
Норадреналин, мкг/кг/мин	0,36 (0,22-0,61)	0,14 (0,09-0,15)	0,001
АЛТ, ммоль/л	60 (41-118)	18 (15-45)	0,02
ТТГ, (мЕД/л)	0,4 (0,12 - 0,93)	0,35 (0,19 - 2,3)	0,8
св. Т4, пмоль/л	15,7 (11,4 - 18,0)	14,2 (11,8 - 18)	0,3
св. Т3, пмоль/л	3,3 (2,6-3,4)	3,3 (3,1-5,9)	0,3
АКТГ, пг/мл	6,4 (3,2-11)	3,7 (2,3-14,2)	0,7

Общий кортизол, нмоль/л	421 (201-654)	523 (501-721)	0,2
<i>Исследовательская точка 3 (С2 УТТ)</i>			
Норадреналин, мкг/кг/мин	0,2 (0,11-0,20)	0,05 (0,03-0,09)	0,01
АЛТ, ммоль/л	29 (16-80)	17 (11-20)	0,02
Параметры (Q1-Q3)	Группа I (НД+, ТД+), n = 39	Группа II (НД-, ТД-), n = 12	p
<i>Исследовательская точка 4 (С3 УТТ)</i>			
АЛТ, ммоль/л	188 (70-348)	18 (15-29)	0,001
АСТ, ммоль/л	105 (59-187)	21 (11-35)	0,001
<i>Исследовательская точка 5 (С5 УТТ)</i>			
Норадреналин, мкг/кг/мин	0,13 (0,06-0,25)	0,05	0,01
ТТГ, мЕд/л,	0,31 (0,11 - 1,09)	0,32 (0,19 - 3,1)	0,5
св. Т4, пмоль/л	15 (12,2 - 18,4)	13,9 (13,1- 18,9)	0,6
св. Т3, пмоль/л	3,1 (3,1 - 4,4)	3,9 (2,7)	0,05
АКТГ, пг/мл	8,2 (6-15)	10,1 (6-29,1)	0,7
Общий кортизол, нмоль/л	367 (201-723)	403 (189-678)	0,6
<i>Исследовательская точка 6 (последние сутки проведения УТТ)</i>			
Норадреналин, мкг/кг/мин	0,12 (0,02-0,27)	0,03 (0,01-0,09)	0,04
С-реактивный белок, мг/л	122 (72-201)	73 (28-91)	0,02
ТТГ, мЕд/л	0,3 (0,05-0,61)	1 (0,73-1,57)	0,03
св. Т4, пмоль/л	15,6 (11,5 - 16,8)	14 (13 - 15,5)	0,5
св. Т3, пмоль/л	3,8 (3,1 - 4,7)	4,1 (2,9)	0,06
АКТГ, пг/мл	11,2	5,9 (5,4-13,5)	0,14
Общий кортизол, нмоль/л	474 (310-591)	701 (501-1112)	0,03

В группе I (НД+, ТД+) уровень натрия и хлора был достоверно выше непосредственно перед началом УТТ и в первые сутки УТТ. Печеночная дисфункция в группе I (НД+, ТД+) достоверно отличалась непосредственно перед началом УТТ, на С1 и С3. Также непосредственно перед началом (С0) УТТ, С1, С2, С5, и в последние сутки проведения УТТ потребность в норадреналине в группе I (НД+, ТД+) была достоверно выше по сравнению с группой II (НД-, ТД-). В группе I (НД+, ТД+) был достоверно выше уровень С-реактивного белка. Гипернатриемия в группе I (НД+, ТД+) была обусловлена применением гипертонического раствора натрия хлорида с целью коррекции внутричерепной гипертензии. В группе I (НД+, ТД+) уровень св. Т3 в плазме крови достоверно отличался от группы II (НД-, ТД-) непосредственно перед началом (С0) УТТ и в первые сутки (С1) УТТ, при этом значения уровня св. Т3 были в рамках референсных значений. Уровень ТТГ в последние сутки проведения УТТ был ниже референсных значений в группе I (НД+, ТД+) и достоверно отличался от группы II (НД-, ТД-).

При оценке гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы уровень плазменного кортизола в группе II (НД-, ТД-) был выше референсных значений и достоверно отличался от группы I (НД+, ТД+) непосредственно перед началом УТТ и в последние сутки проведения УТТ (табл. 3).

Таблица 3.

Частота осложнений и сроки их развития в группе I (НД+, ТД+) и в группе II (НД-, ТД-) в период проведения УТТ

Типы осложнений Ме (Q1-Q3)	Группа I (НД+, ТД+), n = 39	Группа II (НД-, ТД-), n = 12	p
Лагеральная дислокация структур мозга более 10 мм, n (%)	6 (15,4 %)	3 (25%)	0,03
<i>Сроки развития, сутки</i>	0	1	
Критический вазоспазм (индекс Линдегарда более 6), n (%)	4 (10,3%)	0	-
<i>Сроки развития, сутки</i>	0	1	
Эпилептический статус, n (%)	2 (5,1%)	1(8,3%)	0,01
<i>Сроки развития, сутки</i>	0	0	

Несахарный диабет, n (%) <i>Сроки развития, сутки</i>	3 (7,7%) 2 (3)	0 –	–
ГЭЛА, n (%) <i>Сроки развития, сутки</i>	1 (2,6%) 1	1 (8,3%) 3	0,01
Типы осложнений Ме (Q1-Q3)	Группа I (НД+, ТД+), n = 39	Группа II (НД-, ТД-), n = 12	P
Брадикардия, n (%) <i>Сроки развития, сутки</i>	39 (100%) 1-2	0 -	- -
Резистентная гемодинамически значимая брадикардия, потребовавшая установки ЭКС, n (%) <i>Сроки развития, сутки</i>	2 (5,1%) 2	0 –	–
Пневмония, n (%) <i>Сроки развития, сутки</i>	17 (43,6%) 4 (3-6)	4 (33,3%) 5 (3-6)	0,01
Антифосфолипидный синдром, n (%) <i>Сроки развития, сутки</i>	2 (5,1%) 1 (0)	0 –	–
Инфекция ЦНС, n (%) <i>Сроки развития, сутки</i>	3 (7,7%) 5 (6)	0 4	-
Сепсис <i>Сроки развития, сутки</i>	17 (43,6%) 6 (5-7)	2 (16,7%) 7	0,001
Кишечная дисфункция, n (%) <i>Сроки развития, сутки</i>	39 (100%) 1 (2-3)	2 (16,7%) 6 (8)	–
Почечная дисфункция, n (%) <i>Сроки развития, сутки</i>	16 (41%) 3 (2-5)	4 (33,3%) 4 (6)	0,02
Печеночная дисфункция, n (%) <i>Сроки развития, сутки</i>	10 (25,6%) 3 (2-6)	2 (16,7%) 4 (6)	0,04
Панкреатит, n (%) <i>Сроки развития, сутки</i>	1 (2,4%) 3	0 -	-
Септический шок, частота развития, n (%) <i>Сроки развития, сутки</i>	14 (35,9%) 6 (4-6,5)	1 (8,3%) 6	0,01
Обратимость септического шока	8/14 (57,1%)	-	
Общая летальность, n (%)	12 (30,8%)	5 (41,7%)	0,01

Частота органной дисфункции, сепсиса, септического шока впоследствии была статистически значимо выше в группе I (НД+, ТД+) по сравнению с группой II (НД-, ТД-). Наблюдаемый гемодинамический ответ на введение гидрокортизона в виде снижения потребности в норадреналине и разрешения септического шока является ключевым в оценке эффективности проводимой заместительной гормональной терапии. Причина смерти в группе I (НД+, ТД+): септический шок – 6; остановка кровообращения – 3; повторный ишемический инсульт – 1; повторный геморрагический инсульт – 2. Причина смерти в группе II (НД+, ТД+): септический шок – 1; остановка кровообращения – 2; повторный геморрагический инсульт – 2. Мы не исключаем, что пациентов в группе I (НД-, ТД-), нуждающихся в норадреналине < 0,2 мкг/кг/мин., также необходимо рассматривать в рамках СН и назначать гидрокортизон. Требуется дальнейшие исследования.

**Результаты и их обсуждение.** Проведенное исследование посвящено проблеме эндокринопатий у пациентов, находящихся в КС и требующих проведения высокоагрессивного метода интенсивной терапии – УТТ. С патофизиологической точки зрения, для выживания пациента, находящегося в КС, наибольшую значимость имеет функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси [12, 18, 1]. У 39 пациентов (66,1%) из 59 пациентов, находящихся в КС и требующих применения УТТ по поводу повреждения головного мозга различного генеза, развивалось сочетание НД и ТД. Это вполне закономерно, поскольку пациенты, нуждающиеся в проведении УТТ, имели острую неврологическую или нейрохирургическую патологию. Первичное повреждение диэнцефальной области приводило к развитию эндокринопатий в этой популяции исследованных

пациентов. Мы наблюдали НД и ТД у пациентов на УТТ вследствие вторичной и/или третичной эндокринной дисфункций. Фактически у этой группы пациентов развивается пангипопитуитаризм. При анализе полученных результатов было показано, что длительность КС, а именно момент его развития до применения УТТ, повышает степень развития эндокринопатий при КС. При проведении УТТ терапия гидрокортизоном и левотироксином в группе I (НД+, ТД+) достоверно показала их эффективность в отношении выживаемости. Следует обратить внимание на то, что, в отличие от пациентов с сочетанием НД+ и ТД+, которые нуждались в применении экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) и большинство которых перед подключением к ЭКМО [18] имели сепсис, пациенты на УТТ развивали НД раньше других органных дисфункций и сепсиса. Из этого следует, что сепсис не является причиной развития НД и других органных дисфункций, развивающихся в ранние сроки после начала УТТ. При этом летальность преобладала в группе II (НД-, ТД-), несмотря на то, что частота органной дисфункции, сепсиса, септического шока была достоверно выше в группе I (НД+, ТД+).

Мы можем предположить, что своевременная компенсация эндокринопатий у пациентов на УТТ повышает обратимость естественного течения КС. В отличие от пациентов на ЭКМО [18], мы наблюдали высокий уровень кортизола в группе II (НД-, ТД-) непосредственно перед УТТ и в последние сутки проведения УТТ, поскольку этот метод высокоагрессивного лечения всегда используют в острейшем периоде заболевания. Данный факт также демонстрирует, что пациенты с потребностью в норадреналине менее  $< 0,2$  мкг/кг/мин развивают НД. Темой дальнейшего исследования является оценка влияния гидрокортизона на пациентов с минимальной потребностью в норадреналине (менее  $0,2$  мкг/кг/мин) при развитии КС. Нельзя исключить, что потребность в норадреналине ниже  $0,2$  мкг/кг/мин является также признаком надпочечниковой дисфункции.

Отсутствие описания феномена ТД как самостоятельного явления в медицине КС неминуемо приводит к отсутствию общепризнанного клинико-лабораторного симптомокомплекса, на основании которого ТД могла бы быть своевременно диагностирована и скорректирована у пациентов в КС. По этой же причине в настоящее время отсутствует даже приблизительное понимание частоты развития ТД. Представленное исследование является уникальным, поскольку его результаты доказали целесообразность диагностического подхода, заключающегося в достаточности для диагностики ТД наличия у пациента, находящегося в КС, сочетания брадикардии, не связанной с сопутствующей кардиальной патологией, и пареза желудочно-кишечного тракта. Представленное исследование продемонстрировало отсутствие необходимости основываться только на исследовании уровней тиреоидных гормонов и ТТГ в плазме крови у пациентов, находящихся в КС. Такой диагностический подход к выявлению эндокринопатий, ассоциированных с КС, напоминает общепризнанный на сегодня подход к назначению гидрокортизона при септическом шоке, когда его диагноз является достаточным основанием для назначения заместительной гормональной терапии без необходимости исследования уровней АКТГ, кортизола, свободного кортизола и без необходимости проведения стимуляционных тестов с кортикотропином.

**Выводы.** Формирование сочетания НД и ТД при УТТ приводит к развитию полиорганной дисфункции, не связанной с развитием септических осложнений. Своевременная диагностика и адекватная коррекция НД и ТД у пациентов, находящихся в КС и нуждающихся в проведении УТТ, позволяет достоверно повысить выживаемость пациентов.

#### ***Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.***

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

#### ***Сведения о вкладе каждого автора в работу.***

Куцкий М.Б. – 35% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Альтшулер Н.Э. – 35% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи, существенный вклад в научно-исследовательскую работу).

Паринов О.В. – 10% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Попугаев К.А. – 20% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

### *Данные о соответствии научной специальности.*

Научная специальность 3.1.12. Анестезиология и реаниматология

### **Список литературы:**

- Ganesan K., Anastasopoulou C., Wadud K. Euthyroid Sick Syndrome. 2022 Dec 8. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing. 2024 Jan.
- Mourouzis I.; Apostolaki V.; Trikas A.; Kokkinos L.; Alexandrou N.; Avdikou M.; Giannouloupoulou M.; Vassi A.; Tseti I.; Pantos C. The Potential of Thyroid Hormone Therapy in Severe COVID-19: Rationale and Preliminary Evidence. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022. 19. 8063. <https://doi.org/10.3390/ijerph19138063>.
- Saha D., Chattopadhyay S., Dutta S.S., Roy A.K. Critically ill patients: Histopathological evidence of thyroid dysfunction. *J Crit Care*. 2023. 78. 154384. doi:10.1016/j.jcrc.2023.154384.
- Dankiewicz J., Cronberg T., Lilja, G. et al. Targeted hypothermia versus targeted Normothermia after out-of-hospital cardiac arrest (TTM2). A randomized clinical trial. Rationale and design. *American Heart Journal*. 2019. Jun: 23–31. doi: 10.1016/j.ahj.2019.06.012.
- Tripathy S., Mahapatra A.K. Targeted temperature management in brain protection: An evidence-based review. *Indian J Anaesth*. 2015. 59 (1). 9–14. doi: 10.4103/0019-5049.149442.
- Scaramuzzo R.T., Giampietri M., Fiorentini E., et al. Serum cortisol concentrations during induced hypothermia for perinatal asphyxia are associated with neurological outcome in human infants. *Stress*. 2014. 18 (1). 129-133. doi.org/10.3109/10253890.2014.987120.
- de Jong M.F., Beishuizen A., de Jong M.J., et al. The pituitary-adrenal axis is activated more in non-survivors than in survivors of cardiac arrest, irrespective of therapeutic hypothermia. *Resuscitation*. 2008 Sep. 78 (3). 281. doi: 10.1016/j.resuscitation.2008.03.227.
- Jagt van der M., Knoops S., Jong de M.F. et al. Increased thyroxin during therapeutic hypothermia predicts death in comatose patients after cardiac arrest. *Neurocrit care*. 2015. 23 (2). 198–204. doi.org/10.1007/s12028-014-0091-8.
- Itumur K., Olmez G., Ariturk Z. et al. Clinical investigation: thyroid function test abnormalities in cardiac arrest associated with acute coronary syndrome. *Crit Care*. 2005. 9. 416–424. doi.org/10.1186/cc3727.
- Meissner W., Krapp C., Kauf E., et al. Thyroid hormone response to moderate hypothermia in severe brain injury. *Intensive Care Med*. 2003. 29. 44–48. doi.org/10.1007/s00134-002-1556-3.
- Ranasinghe A.M., Bonser R.S. Endocrine changes in brain death and transplantation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011. 25. 799–812. doi.org/10.1016/j.beem.2011.03.003.
- Arcellana A.E., Lim K.W., Arcegoni M., Jimeno C. The Development of a Protocol for Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) at a Tertiary Hospital. *J ASEAN Fed Endocr Soc*. 2022. 37 (1). 14–23. doi.10.15605/jafes.037.01.03.
- Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021. 47 (11). 1181–1247. doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y.
- Потапов А.А., Крылов В.В., Гаврилов А.Г., Кравчук А.Д., Лихтерман Л.Б., Петриков С.С., Талыпов А.Э., Захарова Н.Е., Ошоров А.В., Солодов А.А. Рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы. Часть 1. Организация медицинской помощи и диагностика. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2015. 79 (6). 100–106. <https://doi.org/10.17116/neiro2015796100-106>.
- Beck-Peccoz P., Rodari G., Giavoli C., Lania A. Central hypothyroidism - a neglected thyroid disorder. *Nat Rev Endocrinol*. 2017. 13 (10). 588–598. doi: 10.1038/nrendo.2017.47.

16. Vinagre A.L., Souza M.V. Levothyroxine absorption and difficult management of hypothyroid patients in the intensive care unit: two case reports and a literature review. *Interferências na absorção de levotiroxina e dificuldades no manuseio de pacientes com hipotireoidismo na unidade de terapia intensiva: relato de dois casos e revisão de literatura. Rev Bras Ter Intensiva.* 2011. 23 (2). 242–248. PMID: 25299727.
17. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С. Центральный гипотиреоз: современные представления о диагностике и лечении. *Терапевтический архив.* 2019. 91 (10). 135–138. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000358.
18. Альтшулер Н.Э., Куцый М.Б., Кругляков Н.М. и др. Надпочечниковая дисфункция и ее коррекция при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации: проспективное когортное исследование. *Забайкальский медицинский вестник.* 2023. 2. 1–19. DOI 10.52485/19986173\_2023\_2\_1.

### References:

1. Ganesan K., Anastasopoulou C., Wadud K. Euthyroid Sick Syndrome. 2022 Dec 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing. 2024 Jan.
2. Mourouzis I.; Apostolaki V.; Trikas A.; Kokkinos L.; Alexandrou N.; Avdikou M.; Giannouloupoulou M.; Vassi A.; Tseti I.; Pantos C. The Potential of Thyroid Hormone Therapy in Severe COVID-19: Rationale and Preliminary Evidence. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022. 19. 8063. <https://doi.org/10.3390/ijerph19138063>.
3. Saha D., Chattopadhyay S., Dutta S.S., Roy A.K. Critically ill patients: Histopathological evidence of thyroid dysfunction. *J Crit Care.* 2023. 78. 154384. doi:10.1016/j.jcrc.2023.154384.
4. Dankiewicz J., Cronberg T., Lilja, G. et al. Targeted hypothermia versus targeted Normothermia after out-of-hospital cardiac arrest (TTM2). A randomized clinical trial. Rationale and design. *American Heart Journal.* 2019. Jun: 23–31. doi: 10.1016/j.ahj.2019.06.012.
5. Tripathy S., Mahapatra A.K. Targeted temperature management in brain protection: An evidence-based review. *Indian J Anaesth.* 2015. 59 (1). 9-14. doi: 10.4103/0019-5049.149442.
6. Scaramuzza R.T., Giampietri M., Fiorentini E., et al. Serum cortisol concentrations during induced hypothermia for perinatal asphyxia are associated with neurological outcome in human infants. *Stress.* 2014. 18 (1). 129-133. doi.org/10.3109/10253890.2014.987120.
7. de Jong M.F., Beishuizen A., de Jong M.J., et al. The pituitary-adrenal axis is activated more in non-survivors than in survivors of cardiac arrest, irrespective of therapeutic hypothermia. *Resuscitation.* 2008 Sep. 78 (3). 281. doi: 10.1016/j.resuscitation.2008.03.227.
8. Jagt van der M., Knoops S., Jong de M.F. et al. Increased thyroxin during therapeutic hypothermia predicts death in comatose patients after cardiac arrest. *Neurocrit care.* 2015. 23 (2). 198–204. doi.org/10.1007/s12028-014-0091-8.
9. Itumur K., Olmez G., Ariturk Z. et al. Clinical investigation: thyroid function test abnormalities in cardiac arrest associated with acute coronary syndrome. *Crit Care.* 2005. 9. 416-424. doi.org/10.1186/cc3727.
10. Meissner W., Krapp C., Kauf E., et al. Thyroid hormone response to moderate hypothermia in severe brain injury. *Intensive Care Med.* 2003. 29. 44-48. doi.org/10.1007/s00134-002-1556-3.
11. Ranasinghe A.M., Bonser R.S. Endocrine changes in brain death and transplantation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011. 25. 799-812. doi.org/10.1016/j.beem.2011.03.003.
12. Arcellana A.E., Lim K.W., Arcegon M., Jimeno C. The Development of a Protocol for Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) at a Tertiary Hospital. *J ASEAN Fed Endocr Soc.* 2022. 37 (1). 14-23. doi.10.15605/jafes.037.01.03.
13. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021. 47 (11). 1181–1247. doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y.
14. Potapov A.A., Krylov V.V., Gavrilov A.G., Kravchuk A.D., Likhterman L.B., Petrikov S.S., Talypov A.E., Zakharova N.E., Oshorov A.V., Solodov A.A. Guidelines for the management of severe head injury. Part 1. Neurotrauma system and neuroimaging. *Burdenko's Journal of Neurosurgery.* 2015. 79 (6). 100-106. <https://doi.org/10.17116/neiro2015796100-106>. in Russian.

15. Beck-Peccoz P., Rodari G., Giavoli C., Lania A. Central hypothyroidism - a neglected thyroid disorder. *Nat Rev Endocrinol.* 2017. 13 (10). 588–598. doi: 10.1038/nrendo.2017.47.
16. Vinagre A.L, Souza M.V. Levothyroxine absorption and difficult management of hypothyroid patients in the intensive care unit: two case reports and a literature review. *Interferências na absorção de levotiroxina e dificuldades no manuseio de pacientes com hipotireoidismo na unidade de terapia intensiva: relato de dois casos e revisão de literatura.* *Rev Bras Ter Intensiva.* 2011. 23 (2). 242-248. PMID: 25299727.
17. Petunina N.A., Trukhina L.V., Martirosian N.S. Central hypothyroidism: modern concepts in diagnostics and treatment. *Therapeutic Archive.* 2019. 91 (10). 135–138. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000358 . in Russian.
18. Altshuler N.E., Kutsyi M.B., Kruglyakov N.M. et al. Adrenal dysfunction and its correction during extracorporeal membrane oxygenation: a prospective cohort study. *Transbaikal Medical Bulletin.* 2023. 2. 1-19. DOI 10.52485/19986173\_2023\_2\_1.