

doi : 10.52485/19986173_2023_4_97

УДК : 616.433, 616.45, 616-005.1

^{1,2}Альтшулер Н.Э., ²Куцый М.Б., ¹Кругляков Н.М.,¹Багжанов Г.М., ²Докукин А.А., ^{1,3}Попугаев К.А.**ЭНДОКРИНОПАТИЯ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ, ПОТРЕБОВАВШЕМ ПРИМЕНЕНИЯ УМЕРЕННОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕРМИИ**

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»
Федерального медико-биологического агентства, 23098, Москва, ул. Маршала Новикова, д.23;

²АО «Европейский медицинский центр», 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 35;

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, стр. 21

Геморрагический инсульт является наиболее тяжелым и инвалидизирующим заболеванием. Применение терапевтической гипотермии 35 °С уменьшало перифокальный отек и внутричерепное давление, не влияя на неврологический исход.

Цель исследования. Своевременное выявление и адекватная коррекция эндокринопатии критических состояний у пациентов в острейшем периоде геморрагического инсульта на фоне умеренной терапевтической гипотермии с целевым температурным режимом 35 °С.

Материалы и методы. В данной статье описывается клиническое наблюдение пациентки 57 лет с диагнозом «Геморрагический инсульт с кровоизлиянием в ствол мозга, объемом 7 см³»

Результаты. Если в фазе поддержания терапевтической гипотермии наблюдалось снижение уровня кортизола и адренокортикотропного гормона, то в фазе согревания отмечался рост данных показателей. Развитие надпочечниковой дисфункции, вызванной критическим состоянием, и добавление к терапии гидрокортизона, рассматривалось на основании потребности в вазопрессорах. Уровень гормона тиреотропин (ТТГ) в фазе поддержания умеренной гипотермии снизился до нижней границы нормы, при этом в последние сутки наблюдения ТТГ возрос до середины референсных значений. Содержание свободного тироксина отражало проводимую заместительную терапию левотироксином натрия. Уровень свободного трийодтиронина в фазе поддержания снизился ниже нормы, а в фазе согревания возрастал до референсных значений. Тиреоидная дисфункция, вызванная критическим состоянием, рассматривалась при снижении уровня ТТГ и св. Т3 (FT3) в плазме крови на фоне терапевтической умеренной гипотермии, развитии кишечной дисфункции и синусовой брадикардии. При данной клинико-лабораторной картине к терапии добавляли левотироксина натрия.

Заключение. На фоне введения гидрокортизона в начальной дозе 300 мг введение норадреналина было прекращено на четвертые сутки, после чего доза гидрокортизона снижалась до полной отмены. При добавлении к терапии левотироксина натрия 300 мкг/сутки разрешалась кишечная дисфункция, была достигнута нормосистолия. Качество жизни пациента по шкале исходов Глазго составило 5 баллов.

Ключевые слова: терапевтическая гипотермия, тиреотропин, тироксин, трийодтиронин, управление температурой тела

^{1,2}Altshuler N.E., ²Kutcyi M.B., ¹Kruglyakov N.M.,¹Bagzhanov G.I., ²Dokukin A.A., ^{1,3}Popugaev K.A.**ENDOCRINOPATHY OF CRITICAL CONDITIONS IN HEMORRHAGIC STROKE, WHICH REQUIRED THE USE OF MODERATE THERAPEUTIC HYPOTHERMIA**¹A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA, 23 Marshal Novikov str., Moscow, Russia, 123098;²European Medical Center, 35 Shchepkina str., Moscow, Russia, 129110;³N.V. Sklifosovskii Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Healthcare Department, 3-21 B. Suharevskaya sq., Moscow, Russia, 129090

Hemorrhagic stroke is a severe and disabling disease. The use of therapeutic hypothermia 35 °C reduced perifocal edema and intracranial pressure.

The aim of the research. *Timely detection and adequate correction of endocrinopathy of critical conditions of patients in the acute period of hemorrhagic stroke against the background of moderate therapeutic hypothermia with a target temperature regime of 35 °C.*

Materials and methods. *Clinical observation of a 57-year-old patient with a diagnosis of "Hemorrhagic stroke with extravasation in the brain stem, volume 7 cm³"*

Results. *In the phase of maintaining therapeutic hypothermia, a decrease in the level of cortisol and adrenocorticotrophic hormone was observed, and in the warming phase, an increase in these indicators was noted. The development of adrenal dysfunction caused by a critical condition and the addition of hydrocortisone to therapy was considered based on the need for vasopressors. The level of thyrotropin (TSH) in the phase of maintaining hypothermia decreased, while in the last day of observation, TSH increased to the middle of the reference values. The level of free triiodothyronine in the maintenance phase decreased below normal, and in the last days increased to reference values. Thyroid dysfunction caused by a critical condition was considered with a decrease in the level of TSH and free triiodothyronine in blood plasma against the background of therapeutic moderate hypothermia, the development of intestinal dysfunction and sinus bradycardia. With this clinical and laboratory picture, levothyroxine sodium was added to therapy.*

Conclusion. *Against the background of the introduction of hydrocortisone at an initial dose of 300 mg, the addition of norepinephrine was discontinued on the fourth day, after which the dose of hydrocortisone was reduced to complete withdrawal. When levothyroxine sodium was added to therapy 300 mcg / day, intestinal dysfunction was resolved, normosystole was achieved. The patient's quality of life on the Glasgow outcome scale was 5 points.*

Keywords: *therapeutic hypothermia, thyrotropin, thyroxine, triiodothyronine, targeted temperature management*

В России среди болезней кровообращения цереброваскулярные заболевания занимают второе место по смертности [1]. При этом геморрагический инсульт является наиболее тяжелым и инвалидизирующим заболеванием [1, 2, 3]. Летальность при геморрагическом инсульте может достигать 80%. По данным литературы, до 50% пациентов данной группы умирают в первые 30 суток после геморрагических инсультов, при этом половина из них – в первые двое суток [4, 5]. Спонтанное внутримозговое кровоизлияние составляет до 15% всех инсультов и зачастую приводит к высокой смертности [6]. Применение терапевтической гипотермии 35 °C уменьшало перифокальный отек и ВЧД, не влияя на неврологический исход [7]. Активно применяемое в последние десятилетия 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 вследствие геморрагических инсультов. В то же время исходно существующая декомпенсация систем организма с последующей индуцированной нормо/гипотермией даёт толчок к развитию целого ряда патофизиологических процессов в организме человека [10]. Основными проблемами, с которыми сталкиваются клиницисты при проведении УТТ, являются: сепсис, пневмония, аритмия, чаще брадикардия, гипокалиемия, кишечная дисфункция, нарушение углеводного обмена, несахарный диабет [8, 9, 10]. Работы на тему диагностики и лечения надпочечниковой и тиреоидной

дисфункции, вызванной критическим состоянием (НДВКС и ТДВКС), при УТТ не проводились.

Количество научных публикаций в отношении оценки гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГН) при применении УТТ невелико [11, 12]. Также следует отметить, что исследования проводились у пациентов с остановкой кровообращения.

Одно из подобных исследований выполнено в рамках определения уровня кортизола у новорождённых с асфиксией при родах с последующим проведением индуцированной гипотермии (33,5 °C) [11]. Авторы считают, что раннее снижение уровня кортизола способствует снижению концентрации маркеров воспаления в крови. По мнению исследователей, мониторинг концентрации кортизола в сыворотке крови во время терапевтической неонатальной гипотермии у новорожденных с асфиксией может предоставить дополнительную информацию для анализа нарушений развития нервной системы в отдалённом периоде времени.

Margriet F.C. de Jong и др. в своей работе [12] определяли влияние терапевтической гипотермии на прогностическую ценность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы между выжившей (12 пациентов) и не выжившей (17) группой пациентов в коме после остановки сердца. Авторы считают, что ГГН-система активируется у пациентов с неблагоприятным исходом независимо от терапевтической гипотермии и может быть маркером необратимых повреждений структур головного мозга. При этом исследователи считают, что нет оснований для терапии гидрокортизоном у пациентов с отрицательным ответом на короткий АКТГ-тест на фоне исходно высокого уровня кортизола. Тем более, что диагностические тесты у пациентов в критическом состоянии, особенно при сепсисе и септическом шоке, не отражают истинное состояние ГГН-оси. Авторы сделали вывод, что терапия гидрокортизоном была неэффективна [12].

Количество научных публикаций о тиреоидной дисфункции при применении УТТ невелико, и данные их противоречивы [13, 14]. В двух работах была проведена оценка колебаний ТТГ и тиреоидных гормонов при проведении терапевтической нормо- или гипотермии. В работе Mathieu van der Jagt и др. уровень ТТГ в группах выживших и не выживших пациентов находился на уровне нижней границы нормы и ниже, при этом уровень Т4 кратковременно повышался в группе не выживших пациентов [13]. Авторы отмечают, что это первое исследование, показавшее, что кратковременное повышение, а не снижение уровня Т4 у больных в КС, сразу после остановки сердечной деятельности и во время терапевтической гипотермии, связано со смертельным исходом. Полученные результаты контрастируют с другими исследованиями, где наблюдалось угнетение функции щитовидной железы после остановки сердца и проведения реанимационных мероприятий [15, 14, 16]. Mathieu van der Jagt и др. указали на слабые стороны своего исследования: небольшое число наблюдаемых пациентов, отсутствие группы контроля (без гипотермии) и отсутствие диагностических проб щитовидной железы. Следует отметить, что отсутствие контрольной группы без гипотермии едва ли может предоставить объективный сравнительный анализ параметров ГГТ-оси. Искусственно создавая иной температурный режим у пациентов в КС, группа контроля должна находиться в тех же самых условиях.

В проспективном исследовании Майсснер В. с соавторами была проведена оценка уровня тиреоидных гормонов и ТТГ у пациентов каждые 12 ч в первые сутки с момента начала УТТ и на 4 и 6 сутки от момента прекращения охлаждения [14]. Полученные результаты сравнивались в двух группах: в первой проводилась терапевтическая нормотермия (n=13), во второй – гипотермия (n=11). Уровень ТТГ в плазме крови в обеих группах был на уровне нижней границы нормы или ниже. При этом статистически значимой разницы в уровне ТТГ в группах выявлено не было. Авторы предположили несколько возможных причин отсутствия активации ГГТ-оси в исследуемых группах, а именно такие причины, как: тяжелая травма, ЧМТ, применение фармакологических препаратов. Тяжёлая травма головного мозга может привести к повреждению гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси [17, 18]. У группы пациентов с гипотермией терморегуляция была заблокирована фармакологическими препаратами с целью поддержания гипотермии. Применение анальгетических средств изменяют диапазон температуры тела через активизацию терморегуляторных процессов в зависимости от дозы применяемых препаратов [19]. К сожалению, в вышеуказанных работах не рассматривалась заместительная гормональная терапия л-тироксином. Основываясь на вышеперечисленных данных, а

именно – на низконормальном или низком уровнях ТТГ и низком уровне ТЗ, применении препаратов для проведения общей анестезии и седации при тяжелой ЧМТ, выявлено, что УТТ может являться дополнительным агрессивным фактором, приводящим к формированию ТДВКС у подобных пациентов. К сожалению, в настоящий момент в доступных источниках, соответствующих исследуемой тематике, отсутствуют данные, подтверждающие развитие тиреоидной дисфункции у пациентов при проведении УТТ. Такой факт, как умеренная брадикардия, гипотермия или неадекватная температурная реакция при развитии сепсиса/септического шока у пациентов с тяжелым повреждением мозга при применении УТТ может свидетельствовать и о тиреоидной дисфункции.

Таким образом, проведенный анализ литературных данных позволил выявить следующее состояние изучаемой проблемы. Эндокринная система является ключевой адаптивной системой, обуславливающей выживание человека при развитии у него КС. При этом наиболее важным, с точки зрения реаниматолога, является функционирование ГГН и ГГТ эндокринных осей. Несмотря на крайне важную роль нейроэндокринных факторов в реализации КС, механизмы развития НД и ТД при развитии КС до сих пор остаются детально не изученными. Следует особо подчеркнуть, что на фоне очевидного дефицита исследований, посвященных изучению механизмов развития НД и ТД при КС, отсутствуют работы, в которых исследовали бы механизмы эндокринопатий и их своевременной коррекции у пациентов в КС при проведении УТТ.

Проведенный анализ данных литературы, с одной стороны, подчеркнул высокую актуальность проблемы НД и ТД у пациентов в КС. С другой стороны, методы диагностики НД и ТД при КС должны отличаться от диагностических подходов в классической эндокринологии. Ярким доказательством этой концепции являются ставшие уже общепринятыми подходы к назначению гидрокортизона при септическом шоке. 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.

Данные литературы свидетельствуют о том, что классические эндокринологические методы диагностики ТД не могут удовлетворять потребностям реаниматологии. Особенно очевидно это для популяции пациентов, находящихся в КС и требующих применения УТТ.

Задачей представленного клинического наблюдения является уточнение показаний для начала терапии гидрокортизоном и L-тироксина у пациентов, находящихся в КС и требующих применения УТТ. Решение этой задачи является чрезвычайно актуальным для современной реаниматологии.

Целью представленного клинического наблюдения является демонстрация важности своевременного выявления и адекватной коррекции эндокринопатии критических состояний у пациентов в острейшем периоде геморрагического инсульта на фоне умеренной терапевтической гипотермии с целевым температурным режимом 35 °С. Период наблюдения пациента составил девять суток.

Материалы и методы. В данной статье описывается клиническое наблюдение пациентки 57 лет с диагнозом «Геморрагический инсульт с кровоизлиянием в ствол мозга объемом 7 см³», требующее проведение умеренной терапевтической гипотермии. При назначении препаратов гидрокортизон и левотироксин натрия пациентка находилась в тяжелом состоянии с медикаментозно угнетенным сознанием. Согласно п. 9.1 ст. 20 Федерального закона № 323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в ситуации, когда медицинское вмешательство было необходимо по экстренным показаниям для устранения угрозы жизни пациента, но при этом состояние пациента не позволяло ему выразить свою волю, решение о назначении препаратов принималось без получения согласия пациента. Согласно п. 10.1 ст. 20 Федерального закона № 323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», решение о медицинском вмешательстве без согласия пациента принималось консилиумом врачей. Записи консилиумов присутствуют в первичной медицинской документации исследования – историях болезни пациентов.

Результаты и их обсуждение. Пациентка К., 57 лет, заболела остро, когда развился гипертонический криз и угнетение сознания. Пациентка госпитализирована в ФГБУ «ГНЦ РФ – ФМБЦ имени А.И. Бурназяна» ФМБА. На момент поступления состояние пациентки было тяжелое, по шкале APACHE II состояние соответствовало 18 баллам, по шкале SOFA – 5 баллам, по шкале комы Глазго – 8 баллам.

В связи с угнетением сознания пациентка была интубирована, начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в режиме SIMV с параметрами: частота дыхательных движений – 14 в минуту, положительное давление в конце выдоха – 6 см вод. ст., увеличением фракции – O_2 35%, дыхательный объем – 550-580 мл, сатурация – O_2 99%. АД – 85/45-90/50 мм рт. ст., ЧСС – 75-85 уд/мин. По ЭХО-КГ фракция выброса составила 61%. Начата инфузия норадреналина в дозе 0,5-0,6 мкг/кг/мин. При КТ головного мозга выявлена внутримозговая гематома варолиева моста в острой фазе, объемом 7 см³ (рис. 1). Патологии сосудов Виллизиева круга не обнаружено. Диагноз при поступлении был сформулирован следующим образом: «Геморрагический инсульт с кровоизлиянием в ствол мозга объемом 7 см³». Сопутствующая патология: гипертоническая болезнь III стадии, 3 степени. Вес – 95 кг. Ожирение 1 степени по ВОЗ. Индекс массы тела – 31,1 кг/м².

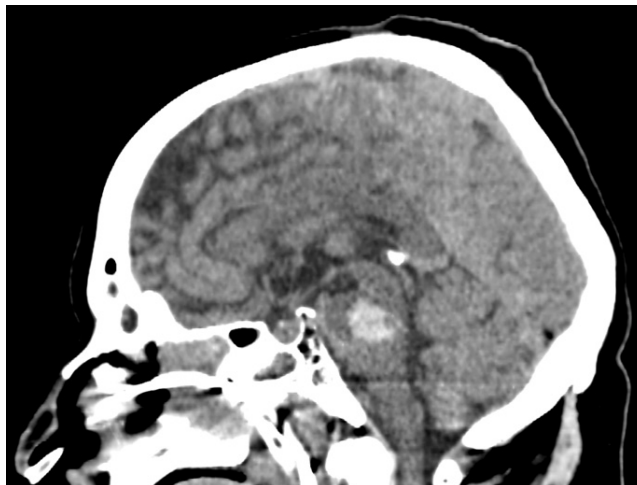


Рисунок 1. КТ головного мозга пациентки в день поступления в клинику

В связи с угнетением сознания пациентки до комы и локализацией кровоизлияния показаний к оперативному вмешательству не было. Было принято решение о проведении умеренной терапевтической гипотермии при помощи системы BLANKETROL II (CSZ, USA). Целевая центральная температура составляла 35 °С. Фаза индукции была достигнута инфузией ледяного раствора Стерофундин в дозе 30 мл/кг, произведенной в течение 30 минут. В связи с эпизодами мышечной дрожи проводили седацию и обезболивание пропофолом и морфином, мышечную релаксацию – рокуронием. С противоотечной целью провели инфузию 3% гипертонического раствора натрия хлорида.

Перед началом проведения терапевтической умеренной гипотермии (C0) уровень гормонов находился в пределах референсных значений: уровень АКТГ – 8,7 пг/дл, кортизола – 343 нмоль/л, ТТГ – 1,08 мЕД/л; св.Т4 – 15,4 пмоль/л; св. Т3 – 4,7 пмоль/л (рис. 2, 3, 4, 5, 6). Лабораторные данные: альбумин – 38 г/л, С-реактивный белок – 5 мг/л, креатинин – 70 мкмоль/л, аспартатаминотрансфераза – 24,4 ед/л, аланинаминотрансфераза – 16,8 Ед/л, общий билирубин – 17,9 мкмоль/л, лейкоциты – $13,9 \times 10^9$ /л, лимфоциты – $0,6 \times 10^9$ /л, гемоглобин – 127 г/л, эритроциты – $3,9 \times 10^{12}$, тромбоциты – 173×10^9 , международное нормализованное отношение – 1,05, активированное частичное тромбопластиновое время – 30,1, калий – 3,3 ммоль/л, натрий – 134 ммоль/л, хлор – 108 мм, лактат – 1 ммоль/л, прокальцитонин < 0,5 нг/мл.

Учитывая нестабильную гемодинамику, потребность в норадреналине в дозе более 0,2 мкг/кг/мин, умеренную гипонатриемию до введения гипертонического раствора натрия хлорида, отсутствие признаков сердечной дисфункции и признаков бактериальной инфекции, клинико-лабораторная картина была интерпретирована как НДВКС. Начата терапия гидрокортизоном в дозе 300 мг/сут (100 мг в/в болюсно, далее по 50 мг каждые 6 часов) [20].

На C1 состояние сохранялось тяжелое, уровень седации RASS – -4. Сохранялась нестабильная гемодинамика, АД – 137/70 мм рт. ст., ЧСС – 54 уд. в мин. По результатам ЭКГ зафиксирована синусовая брадикардия (45-50 уд. в мин.), уровень тропонина – в пределах референсных значений. Продолжалась

ИВЛ в режиме SIMV с параметрами: частота дыхательных движений – 14 в минуту, положительное давление в конце выдоха – 6,5 см вод. ст., увеличение фракции O_2 – 40%, дыхательный объем – 600 мл, сатурация O_2 – 98%.

При аускультации перистальтика не выслушивалась. Сброс по назогастральному зонду (НГЗ) – 500 мл. При пробном введении электролитных растворов также отмечался сброс по НГЗ 500 мл застойного желудочного содержимого. Проводилось парентеральное питание.

Назначены прокинетики: эритромицин в дозе 200 мг 3 раза в сутки, в/в и метоклопрамид в дозе 10 мг, 4 раза в сутки, в/в. Также применялся ингибитор холинэстеразы неостигмина метилсульфат – прозерин (1,5 мг 3 раза в сутки). Учитывая развитие НД, сохраняющуюся кишечную дисфункцию, гастростаз, низконормальный уровень ТТГ и св. ТЗ, развитие синусовой брадикардии, было принято решение рассмотреть данную клинико-лабораторную картину, в том числе и как ТДВКС.

Мочеотделение по уретральному катетеру, за прошедшие сутки составило 6 600 мл. По лабораторным данным, относительная плотность мочи <1001 . Учитывая введение гипертонического раствора, адекватно оценить нарастание гипернатриемии было невозможно. На основании клинико-лабораторных данных был установлен диагноз – несахарный диабет. Дозировка десмопрессина подбиралась по уровню диуреза.

Наблюдалась отрицательная динамика по уровню маркеров воспаления: С-реактивный белок – 35 мг/л, лейкоциты – $15,9 \times 10^9$ /л. Уровень натрия в плазме крови составил 141 ммоль/л. Почечной и печеночной дисфункции не наблюдалась.

Таким образом, на С1 на фоне проведения терапевтической умеренной гипотермии уровни АКТГ и кортизола снижались и составили 4 пг/дл и 54 нмоль/л соответственно. Уровень ТТГ снизился до нижней границы нормы – 0,45 мЕД/л, св. Т4 и св. ТЗ в пределах референсных значений – 13,3 пмоль/л и 3,2 пмоль/л, соответственно (рис. 2, 3, 4, 5, 6). К терапии был добавлен левотироксин натрия (L-T4). Заместительная терапия L-T4 проводилась из расчета 3 мкг/кг/в сутки (150 мкг 2 раза в сутки) стартовая доза, учитывая нарастающую синусовую брадикардию (39-44 уд. в мин.), было принято решение продолжить L-T4 в дозе 150 мкг 2 раза в сутки [21]. Препарат вводился через НГЗ в опорожненный желудок в измельченной форме, разведенный в физиологическом растворе в объеме 20 мл в 6 утра и в 18 часов. Зонд пережимался на 2 часа. В период проведения умеренной терапевтической гипотермии ежедневно проводили оценку ЧСС, усвоения энтерального питания, раз в двое суток – определение уровней ТТГ, св. Т4, св. ТЗ, контроль уровня глюкозы (с коррекцией инсулином при гипергликемии выше 10 ммоль/л) и контроль уровня электролитов. Критерии снижения дозы левотироксина: при развитии лихорадки (температура тела выше $38,3^\circ\text{C}$) вне УТТ) доза левотироксина натрия снижалась на 50% от исходной дозы; при повышении ЧСС выше 60 ударов в минуту снижение дозы левотироксина осуществлялось по 25-50 мкг раз в сутки или раз в двое суток.

При повторном выполнении КТ головного мозга отмечалось увеличение размеров гематомы в области варолиева моста. Ввиду отрицательной динамики по результатам КТ головного мозга была продолжена терапевтическая умеренная гипотермия с целевыми показателями 35°C .

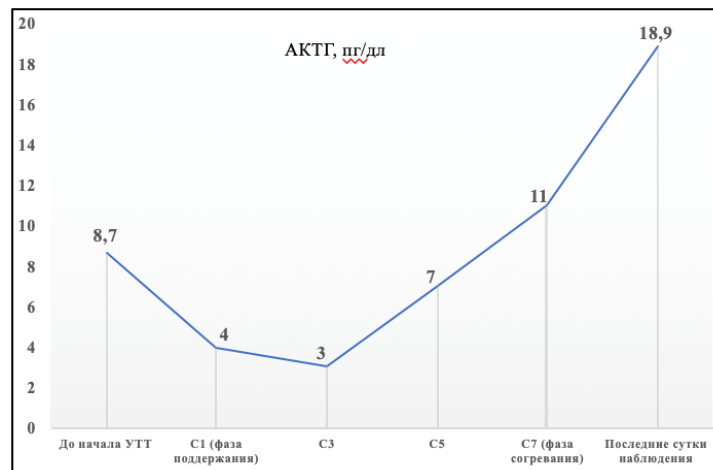


Рисунок 2. Динамика уровня АКТГ в плазме крови в день поступления (до начала УТТ), на первые сутки (фаза поддержания), С3, С5, С7 (фаза согревания), прекращение УТТ. Референсные значения уровня АКТГ (<46 пг/мл)

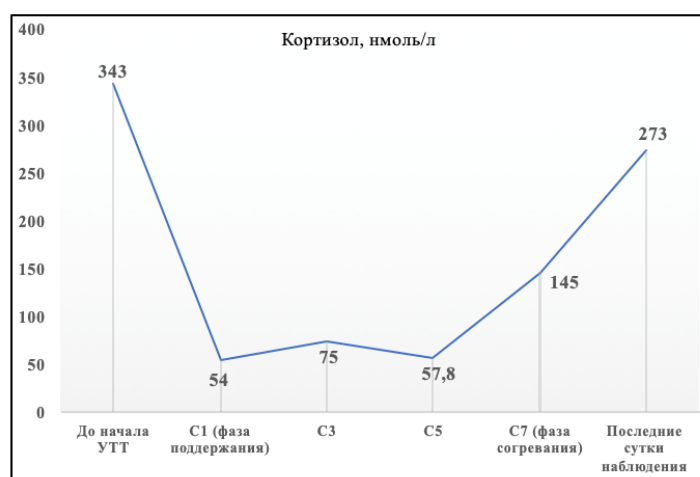


Рисунок 3. Динамика кортизола в плазме крови в день поступления (до начала УТТ), на первые сутки (фаза поддержания), С3, С5, С7 (фаза согревания), прекращение УТТ. Референсные значения уровня общего кортизола (171-536 нмоль/л)

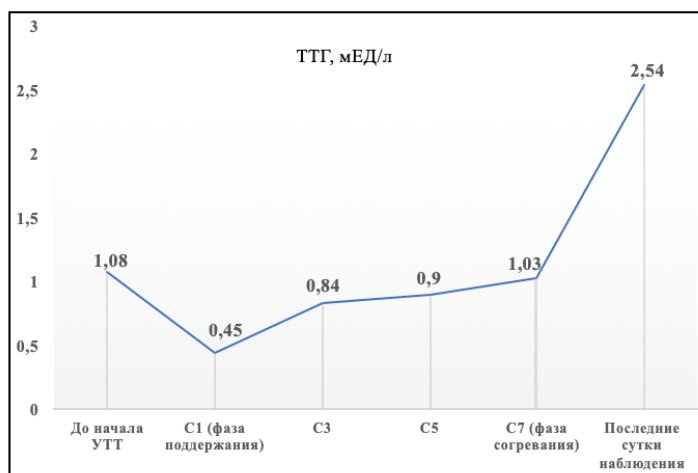


Рисунок 4. Динамика уровня ТТГ в плазме крови в день поступления (до начала УТТ), на первые сутки (фаза поддержания), С3, С5, С7 (фаза согревания), прекращение УТТ. Референсные значения уровня ТТГ (0,4- 4,0 мЕД/л)

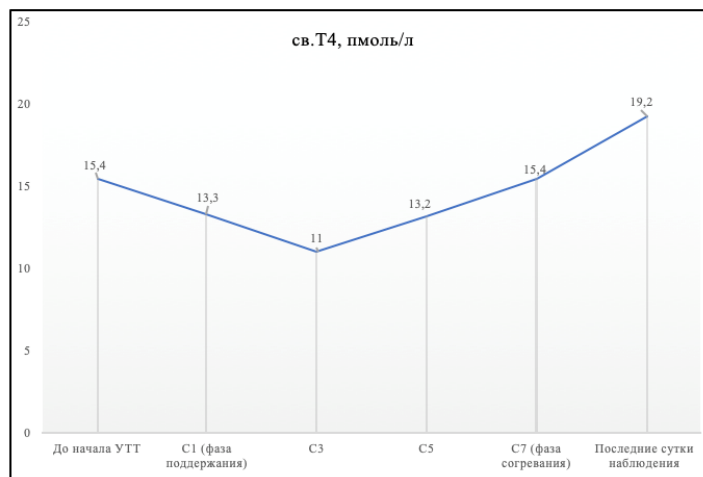


Рисунок 5. Динамика уровня св. Т4 в плазме крови в день поступления (до начала УТТ), на первые сутки (фаза поддержания), С3, С5, С7 (фаза согревания), прекращение УТТ. Референсные значения уровня св. Т4 (12-22 пмоль/л)

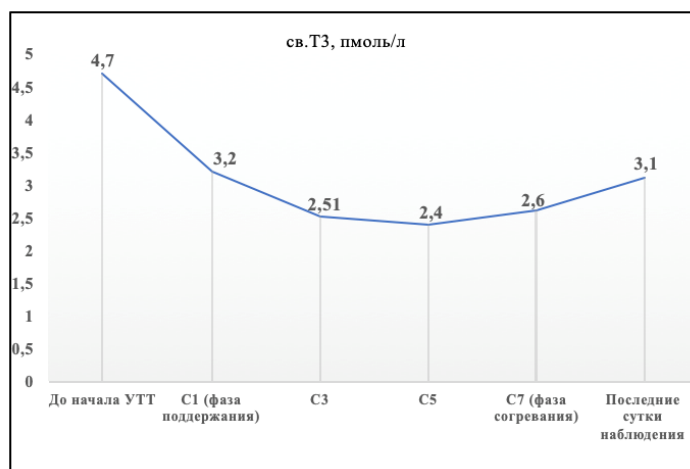


Рисунок 6. Динамика уровня св. Т3 в плазме крови в день поступления (до начала УТТ), на первые сутки (фаза поддержания), С3, С5, С7 (фаза согревания), прекращение УТТ. Референсные значения уровня св. Т3 (3,1- 6,8 пмоль/л)

На С3 сохранялось тяжелое состояние, уровень седации RASS – -5. Сохранялась нестабильная гемодинамика АД – 115-125/55-75 мм рт. ст., ЧСС – 48 уд. в мин. Продолжалась ИВЛ в режиме SIMV, с параметрами: частота дыхательных движений – 11 в минуту, положительное давление в конце выдоха – 8 см вод. ст., увеличением фракции O_2 – 40 %, дыхательный объем – 600-700 мл, сатурация O_2 – 99-100%.

При аускультации перистальтика вялая. Сброса не было. Терапия прокинетики и прозерина была продолжена. Мочеотделение по уретральному катетеру, за прошедшие сутки составило 6 900 мл. Лечение несахарного диабета было продолжено десмопрессинном.

Рост уровня маркеров воспаления: С-реактивный белок – 39 мг/л, лейкоциты – $15,9 \times 10^9$ /л. Уровень натрия в плазме крови составил 142 ммоль/л. Уровни АКТГ и кортизола значимо не различались и сохранялись в прежних значениях: АКТГ составил 3 пг/дл; кортизол – 75 нмоль/л соответственно. Уровень ТТГ – 0,84 мЕД/л, св. Т4 – 11 пмоль/л, св. Т3 – 2,51 пмоль/л; L-T4 продолжался в дозе 150 мкг 2 раза в сутки. На фоне введения 200 мг/сут гидрокортизона доза норадреналина снизилась до 0,05-0,08 мкг/кг/мин (рис. 2, 3, 4, 5, 6).

На С4 сохранялось тяжелое состояние, уровень седации RASS – -5. Сохранялась нестабильная гемодинамика АД – 110-128/60-80 мм рт. ст., ЧСС – 59 уд. в мин. Продолжалась ИВЛ в режиме SIMV с прежними параметрами. При аускультации перистальтика вялая. Сброса не было. Терапия

прокинетики и прозеринном была продолжена. Однократный стул. Было начато комбинированное питание. Мочеотделение по уретральному катетеру за прошедшие сутки составило 5 000 мл на фоне приема десмопрессина.

На фоне введения 200 мг/сут гидрокортизона введение норадреналина было прекращено. Уровень натрия в плазме крови составил 145 ммоль/л. Уровень маркеров воспаления составил: С-реактивный белок – 49 мг/л, лейкоциты – $10,5 \times 10^9$ /л креатинин – 74 мкмоль/л.

На С5 сохранялось тяжелое состояние, уровень седации RASS – -5. Гемодинамика стабильная: АД – 115-130/60-80 мм рт. ст., ЧСС – 64 уд. в мин. Продолжалась ИВЛ в режиме SIMV с прежними параметрами. При аускультации перистальтика вялая. Сброса не было. Продолжена стимуляция ЖКТ. Однократный стул. Пациентка переведена на энтеральное питание. Мочеотделение по уретральному катетеру за прошедшие сутки составило 3 600 мл на фоне приема десмопрессина.

Уровень АКТГ и кортизола значимо не различались: АКТГ составил 5 пг/дл; кортизол – 57,8 нмоль/л, соответственно. ТТГ – 0,9 мЕД/л, св. Т4 – 13,2 пмоль/л, св. Т3 – 2,4 пмоль/л (рис. 2, 3, 4, 5, 6). Сохранялся рост уровня С-реактивного белка – 61 мг/л, лейкоцитов – $16,3 \times 10^9$ /л. Основываясь на целевых значениях среднего АД, было начато снижение дозы гидрокортизона. Уровень натрия в плазме крови составил 151 ммоль/л.

С пятых суток была достигнута синусовая нормокардия на фоне Д-Т4 в дозе 150 мкг 2 раза в сутки. Суточная доза гидрокортизона составила 200 мг.

На С6 сохранялось тяжелое состояние, уровень седации RASS – -5. Гемодинамика стабильная: АД – 115-130/7-85 мм рт. ст., ЧСС – 62 уд. в мин. Продолжалась ИВЛ в режиме SIMV со следующими параметрами: частота дыхательных движений – 13 в минуту, положительное давление в конце выдоха – 8 см вод. ст., увеличением фракции O_2 – 40 %, дыхательный объем – 550-620 мл, сатурация O_2 – 99-100%.

При аускультации перистальтика выслушивается. Отмена прокинетики, прозерина. Стул регулярный. Мочеотделение по уретральному катетеру за прошедшие сутки составило 1500 мл без приема десмопрессина.

Учитывая синусовый ритм, усвоение энтерального питания, регулярный стул, доза L-Т4 была снижена до 100 мкг/2 раза в сутки. Суточная доза гидрокортизона составила 150 мг.

Наблюдался дальнейший рост уровня С-реактивного белка – 74 мг/л, лейкоцитов – $18,3 \times 10^9$ /л. Уровень натрия в плазме крови составил 150 ммоль/л.

На С7 прекращена терапия для оценки уровня сознания. Уровень сознания – кома I. Гемодинамика стабильная: – 120-140/60-75 мм рт. ст., ЧСС – 87 уд. в мин. Продолжалась ИВЛ в режиме SIMV со следующими параметрами: частота дыхательных движений – 14 в минуту, положительное давление в конце выдоха – 9 см вод. ст., увеличением фракции O_2 – 50%, дыхательный объем – 550-580 мл, сатурация O_2 – 98%. При аускультации перистальтика выслушивается. Стул регулярный. Мочеотделение по уретральному катетеру за прошедшие сутки составило 3 200 мл без приема десмопрессина.

В фазе согревания наблюдалось нарастание уровня АКТГ и кортизола: 11 пг/дл и 145 нмоль/л соответственно. ТТГ – 1,03 мЕД/л, св. Т4 – 15,4 пмоль/л, св. Т3 – 2,6 пмоль/л, (рис. 2, 3, 4, 5, 6). Уровень С-реактивного белка – 90 мг/л, лейкоцитов – $15,3 \times 10^9$ /л. Доза L-Т4 снижена до 100 мкг один раз в сутки. Суточная доза гидрокортизона составила 150 мг.

На С8 ШКГ – 9 баллов, нарастание маркеров воспаления (С-реактивный белок – 143,5 мг/л, прокальцитонин >0,5 нг/мл), источником которых являлась пневмония (Эшерихия Коли и Стенотрофомонас мальтофилия), SOFA 6 баллов. Была начата антибактериальная терапия (сульперазон, амикацин). Доза L-Т4 составила 100 мкг в сутки. Суточная доза гидрокортизона составила 150 мг.

В последние сутки проведения УТТ (С9) уровень АКТГ возрос до 18,9 пг/дл, уровень кортизола до 273 нмоль/л. ТТГ – 2,54 мЕД/л, св. Т4 – 19,2 пмоль/л, св. Т3 – 3,1 пмоль/л, (рис. 2, 3, 4, 5, 6). На 10 сутки уровень сознания по ШКГ составил 10 баллов. С десятых суток – отмена L-Т4. Суточная доза гидрокортизона составила 100 мг, а на С11 гидрокортизон был отменен.

Уровень ТТГ в фазе поддержания УТТ снизился до нижней границы нормы, при этом в последние сутки УТТ ТТГ возрос до середины референсных значений. Содержание св. Т4 отражало проводимую

заместительную терапию L-T4. Уровень св. Т3 в фазе поддержания снизился ниже нормы, а в фазе согревания возрос до референсных значений (рис. 4,5,6).

На С19 после разрешения двусторонней нижнедолевой пневмонии пациентка была переведена в профильное отделение. Качество жизни пациентки по шкале исходов Глазго составило 5 баллов.

Прежде чем рассмотреть надпочечниковую/тиреоидную дисфункции, вызванные КС, необходимо указать, почему эндокринопатия при развитии КС рассматривается в рамках дисфункции, а не недостаточности. «Дисфункция» – это нарушение функции системы, органа или ткани организма, выражающееся неадекватностью реакции на действие раздражителей [22], и именно термин «дисфункция» надпочечников/щитовидной железы наиболее полноценно характеризует неоднозначность как лабораторных, так и клинических результатов в диагностике НДВКС/ТДВКС. В общепринятых критериях оценки надпочечниковая и тиреоидная недостаточности не рассматриваются: кортикорезистентность в условиях КС; быстрота развития клинических проявлений гипотиреоза при КС [23].

В работе Margriet F.C. de Jong и др. [12] не выявили эффективность терапии гидрокортизоном. Нельзя исключить, что полученные результаты в отношении отсутствия влияния гидрокортизона на снижение летальности были обусловлены двумя факторами: 1) разной степенью проявления надпочечниковой дисфункции; 2) разной степенью тяжести резистентности к кортизолу, что не исключает введение гидрокортизона.

Оценка колебания уровня кортизола в плазме крови в зависимости от уровня маркеров воспаления при индуцированной гипотермии (33,5 °C) является главной задачей исследователей, при этом, к сожалению, не указываются параметры гемодинамики, была ли потребность в вазопрессорах, рассматривались ли данные группы пациентов в рамках эндокринопатий критических состояний [11].

Синдром эутиреоидной патологии в острой фазе КС рассматривается как приспособительный ответ системы гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа – ткань-мишень и не требует коррекции заместительной терапией [13]. В существующих работах по оценке ГГТ системы в условиях УТТ также анализируется только колебание ТТГ, тиреоидных гормонов в рамках «синдрома эутиреоидной патологии» [14]. Однако не следовало бы рассматривать данную рекомендацию как единственно верное решение. Аналогичное отрицание в применении гидрокортизона наблюдалось у пациентов с септическим шоком до 2016 г., когда проблема «надпочечниковая дисфункция при критических состояниях» прошла свой путь от «не нужно лечить» до «необходимо лечить» [25]. Кроме того, рассмотрение «синдрома эутиреоидной патологии» не является верным в условиях управления температурой тела. Так как высокоагрессивный метод (УТТ) создает иные условия в организме, то низкий или низконормальный уровень ТТГ (наравне с сниженными тиреоидными гормонами в плазме крови) и клинические проявления гипотиреоза не могут быть рассмотрены как норма. Снижение уровня тиреоидных гормонов на фоне низкого или низконормального уровня ТТГ в подострой и хронической фазах КС может быть следствием истощения гипоталамических центров, регулирующих гипофизарную активность [26, 27].

На сегодняшний день не существует единого мнения о необходимости проведения заместительной гормональной терапии L-T4 пациентам в подострой и хронической фазах КС. Научные работы по данной тематике датируются 80-ми и 90-ми годами XX века [28, 29]. Сомнения в назначении заместительной терапии L-T4 основаны на следующих данных: отсутствии доказательной базы в отношении наличия/отсутствия тиреоидной дисфункции; ограниченном числе рандомизированных контролируемых исследований и небольшой выборке пациентов; подавлении активности ТТГ при назначении экзогенных Т4 и Т3. Кроме того, несогласованность в длительности, дозировке, наличии различных комбинаций 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 [29]. В проводимых ранее работах пациенты рассматриваются только с позиции колебаний уровня ТТГ и тиреоидных гормонов. Отсутствовал и персонифицированный подход, требующий оценки и других функций эндокринной системы, необходимых в преодолении стресс-ответа. Рандомизированный подход в лечении эндокринных нарушений при КС недопустим, так как каждый пациент индивидуален в развитии нейроэндокринной

реакции при воздействии тяжелых физических стрессоров [30]. Необходимость оценки клинических проявлений гипотиреоза при КС позволит своевременно снижать заместительную гормональную терапию. Особо следует отметить, что прежде всего необходимо оценить возможные эндокринные нарушения у пациента при КС и только после этого принимать решение о необходимости коррекции и о последовательности назначения той или иной заместительной гормональной терапии. Также во всех проведенных работах не оценивались клинические признаки гипотиреоза на фоне низких уровней Т4 и Т3.

В условиях повреждения головного мозга препаратом выбора является Т4 в дозе 2–3 мкг/кг/сут [31]. Целесообразность комбинации Т4 с Т3 в качестве стартовой терапии является спорной [32, 33]. Однако комбинированная Т4-Т3-терапия может быть оправдана у пациентов, имеющих клинические проявления гипотиреоза на фоне уже проводимой терапии препаратами Т4 в дозе 3 мкг/кг/сут. Применение тиреотропин-релизинг гормона в сочетании с соматотропным гормоном восстанавливало пульсовую волну ТТГ и уровни Т3 и Т4 [29]. Ввиду отсутствия в/в формы левотироксина натрия в нашем клиническом наблюдении мы использовали пероральную форму L-Т4. Кроме того, мы не применяли трийодтиронин ввиду его физического отсутствия на территории Российской Федерации.

Перед началом лечения тиреоидной дисфункции, вызванной критическим состоянием, (ТДВКС) необходимо оценить наличие/отсутствие данных о надпочечниковой дисфункции, вызванной критическим состоянием (НДВКС). Данные критерии рассматриваются в рамках «клинической эндокринологии». При выявлении НДВКС, в первую очередь, назначали гидрокортизон и на вторые сутки после начала лечения гидрокортизоном к терапии добавляли L-Т4. Так как на уровень ТТГ в плазме крови возможно влияние таких факторов, как введение гидрокортизона (хотя угнетающее действие на синтез и секрецию ТТГ оказывают стероидные глюкокортикоиды), гепарина, наркотических анальгетиков, амиодарона, мы не рассматривали снижение уровня ТТГ и тиреоидных гормонов как единственный критерий начала заместительной гормональной терапии L-Т4.

Развитие ТДВКС у данного пациента обусловлено повреждением ЦНС, что подтверждается снижением уровня ТТГ ниже нормы. Кроме того, развитие брадикардии, кишечной дисфункции также относится к клинической картине гипотиреоза.

По результатам проведенного нами исследования, развитие НДВКС и ТДВКС при применении умеренной терапевтической гипотермии наблюдалось у пациента вследствие нескольких причин.

Во-первых, развитие КС, вызванное повреждением ЦНС, является независимым фактором в нарушении гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. При этом длительность КС приводит к истощению гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и уже не может рассматриваться как «синдром эутиреоидной патологии» [29].

Во-вторых, целью применения УТТ является подавление активности метаболических процессов в головном мозге, что, в свою очередь, также и угнетает активность гипоталамической области [34].

В-третьих, длительное применение седативных, наркотических и наркотических препаратов с целью управления температурой тела и преодоления мышечной дрожи, особенно при целевых значениях 35 °С, подавляет в том числе гипоталамо-гипофизарную систему. Использование пропофола, бензодиазепинов и барбитуратов повышает чувствительность рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК-рецепторов) к медиатору ГАМК и приводит к угнетению активности деятельности коры мозга [35], что, в свою очередь, может вызывать угнетение активности системы гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа/надпочечники [36]. Применение селективных агонистов α_2 -адренорецепторов (дексмедетомидина) подавляет активность голубого пятна ствола головного мозга [35]. Также норадренергическая система, помимо уровня сознания, регулирует и функциональную активность гипоталамуса при стресс-реакции [37]. Так как опиатные рецепторы расположены не только на путях проведения боли, но и в гипоталамусе, гиппокампе и миндалевидных телах, то и эти зоны подвержены угнетающему воздействию наркотических средств. Таким образом, лекарственные средства для проведения общей анестезии, седации и анальгезии, рутинно используемые при УТТ и при проведении ЭКМО, приводят к угнетению функции эндокринной системы и, в частности, в системах гипоталамус-гипофиз-надпочечники/щитовидная железа.

Выводы. Таким образом, представленное клиническое наблюдение демонстрирует пациента с неоперабельным геморрагическим инсультом с кровоизлиянием в ствол мозга. Было принято решение о проведении терапевтической умеренной гипотермии – 35 °С. Наблюдаемый в день поступления низконормальный уровень кортизола в плазме крови на фоне сосудистой недостаточности был обусловлен повреждением центров нейроэндокринной регуляции (диэнцефальная зона). В динамике, при поддержании управляемой гипотермии, у пациента развилось резкое снижение уровня кортизола и ТТГ. Развитие сосудистой недостаточности без признаков сепсиса и острой кардиальной патологии следует рассматривать как НДВКС. Назначение гидрокортизона позволило компенсировать сосудистую недостаточность к С4. Развитие клинической картины гипотиреоза (брадикардия, кишечная дисфункция) на фоне низкого ТТГ и св. Т3 при проведении терапевтической умеренной гипотермии также следует рассматривать в качестве клинических проявлений ТДВКС.

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.

Альтшулер Н.Э. – 40% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи, существенный вклад в научно-исследовательскую работу);

Куций М.Б. – 10% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи);

Кругляков Н.М. – 10% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи);

Багжанов Г.М. – 10% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи);

Докукин А.А. – 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:

1. Stroke Statistics in Korea. Part I: Epidemiology and Risk Factors: A Report from the Korean Stroke Society and Clinical Research Center for Stroke. J Stroke 2013 Jan. 15 (1). 2-20. Published online 2013 Jan 31.
2. Feigin V.L., Lawes C.M., Bennett D.A., et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 populationbased studies: a systematic review. Lancet Neurol 2009 Apr. 8 (4). 355-69. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70025-0
3. Верещагин Н.В., Варакин Ю.Я. Регистры инсульта в России: результаты и методологические аспекты проблемы. Журнал неврологии и психиатрии 2001. 1. 34-40.
4. Стародубцева О.С., Бегичева С.В. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий. Фундаментальные исследования 2012. (8-2). 424-7.
5. Kyu H.H., Abate D., Abate K.H., et al. GBD 2016 DALYs and HALE Collaborators Global, regional, and national disabilityadjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet 2017. 390. 1260-344. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32130-X.
6. Andresen M., Gazmuri J.T., Marín A. et al. Therapeutic hypothermia for acute brain injuries. J Trauma Resusc Emerg Med. 2015. 23:42. doi: 10.1186/s13049-015-0121-3.
7. Lord A.S., Karinja S., Lantigua H. et al. Therapeutic temperature modulation for fever after intracerebral hemorrhage. Neurocrit Care. 2014. 21. 200-206. doi: 10.1007/s12028-013-9948-5.

8. Xiao G., Guo Q., Shu M., et al. Safety profile and outcome of mild therapeutic hypothermia in patients following cardiac arrest: systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J.* doi: 2013. 30. 91-100. 10.1136/emmermed-2012-201120.
9. Vaahersalo J., Hiltunen P., Tiainen M., et al. FINNRESUSCI Study Group. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in Finnish intensive care units: the FINNRESUSCI study. *Intensive Care Med.* 2013. 39. 826-37. doi: 10.1007/s00134-013-2868-1.
10. Mongardon N., Perbet S., Lemiale V., et al. Infectious complications in out-of-hospital cardiac arrest patients in the therapeutic hypothermia era. *Crit Care Med.* 2011. 39. 1359-64. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182120b56.
11. 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.* 2015.18(1):129-33. doi: 10.3109/10253890.2014.987120.
12. 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;78(3):281-8. doi: 10.1016/j.resuscitation.2008.03.227.
13. Jagt van der M., Knoops S., Jong de M.F. et al. Increased thyroxine during therapeutic hypothermia predicts death in comatose patients after cardiac arrest. *Neurocrit care.* 2015; 23(2):198-204. <https://doi.org/10.1007/s12028-014-0091-8>.
14. 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.
15. Iltumur 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.
16. Ranasinghe A.M., Bonser R.S. Endocrine changes in brain death and transplantation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011. 25. 799-812. <https://doi.org/10.1016/j>.
17. Rudman D., Fleischer A.S., Kutner M.H. et al. Suprahypophyseal hypogonadism and hypothyroidism during prolonged coma after head trauma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977. 45. 747-754. doi.org/10.1210/jcem-45-4-747.
18. Ziegler M.G., Morrissey E.C., Marshall L.F. Catecholamine and thyroid hormones in traumatic injury. *Crit Care Med.* 1990. 18. 253-258. doi.org/10.1097/00003246-199003000-00001.
19. Sessler D.I. Mild perioperative hypothermia. *N Engl J Med.* 1997. 336. 1730-1737. doi.org/10.1056/nejm199706123362407.
20. Annane D., Bellissant E., Bollaert P.E. et al. Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015. 12. CD002243. doi.org/10.1002/14651858.CD002243.pub4 supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Critical Care Medicine.* 1998;26(4):645-650. doi.org/10.1097/00003246-199804000-00010
21. Vishal G. and Marilyn L. Central hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011. 15(Suppl2). S99-S106. doi: 10.4103/2230-8210.83337.
22. Покровский В.И. Энциклопедический словарь медицинских терминов. Практическое пособие. М. Медицина. 2007.
23. Клинические рекомендации. Первичная надпочечниковая недостаточность. Российская ассоциация эндокринологов. 2021.
24. Балаболкин И.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреодология: руководство. М. Медицина. 2007.
25. 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). 55-66. doi: 10.23934/2223-9022-2023-12-1-55-66
26. Bello G., Ceaihsiciuc I., Silva S., Antonelli M. The role of thyroid dysfunction in the critically ill: a review of the literature. *Minerva Anesthesiol.* 2010 Nov. 76 (11). 919-28.

27. Boltzmann M., Schmidt S.B., Rollnik J.D. Thyroid Hormone Levels Help to Predict Outcome of Critically Ill Patients Undergoing Early Neurological Rehabilitation. *Biomed Res Int.* 2022 Feb 10. 2022. 8447080. doi: 10.1155/2022/8447080.
28. Stathatos N., Levetan C., Burman K.D., Wartofsky L. The controversy of the treatment of critically ill patients with thyroid hormone. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2001 Dec. 15 (4). 465-78. doi: 10.1053/beem.2001.0164.
29. Van den Berghe G. Endocrine evaluation of patients with critical illness. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003 Jun. 32 (2). 385-410. doi: 10.1016/s0889-8529(03)00005-7.
30. Альтшулер Н.Э., Алещенко Е.И., Куцкий М.Б., Кругляков Н.М. Влияние физических стрессоров на нейроэндокринный ответ у пациентов в критическом состоянии. *Якутский медицинский журнал.* 2022. 1 (77). 99-104. doi: 10.25789/YMJ.2022.77.25.
31. Sakharova O.V., Inzucchi S.I. Endocrine assessment during critical illness. *Crit Care Clin.* 2007. 23. 467-490. doi: 10.1016/j.ccc.2007.05.007.
32. Slawik M., Klawitter B., Meiser E., et al. Thyroid hormone replacement for central hypothyroidism: A randomized controlled trial comparing two doses of thyroxine (T4) with a combination of T4 and Triiodthyronine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007. 92. 4115-4122. doi: 10.1210/jc.2007-0297.
33. Walsh J.P., Shiels L., Mun Lim E.E., et al. Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve well-being, quality of life, or cognitive function compared to thyroxine alone: A randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003. 88. 4543-4550. doi: 10.1210/jc.2003-030249.
34. Альтшулер Н.Э., Куцкий М.Б., Кругляков Н.М. Центральный гипотиреоз при проведении управления температурой тела. *Анестезиология и реаниматология.* 2022 (2). 60-65. doi: 10.17116/anaesthesiology202202160.
35. Crowder C.M., Evers A.S. Mechanisms of anesthetic action. Cambridge: Cambridge University Press. 2011. 359-384. doi: 10.1017/CBO9780511781933.025.
36. Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. и др. Эндокринология по Вильямсу. Нейроэндокринология. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А.. М. ГЭОТАР-Медиа. 2019.
37. Шмидт Р.В., Ланг Ф., Хекманн М. Физиология человека с основами патофизиологии. М. Лаборатория знаний. 2011.

References:

1. Stroke Statistics in Korea. Part I: Epidemiology and Risk Factors: A Report from the Korean Stroke Society and Clinical Research Center for Stroke. *J Stroke* 2013 Jan. 15 (1). 2-20. Published online 2013 Jan 31.
2. Feigin V.L., Lawes C.M., Bennett D.A., et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 populationbased studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 2009 Apr. 8 (4). 355-69. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70025-0
3. Vereshchagin N.V., Varakin Yu.Ya. Stroke registers in Russia: results and methodological aspects of the problem. S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry (Suppl. Stroke) 2001. 1. 34-40. in Russian.
4. Starodubtseva O.S., Begicheva S.V. Analysis of stroke incidence using information technologies. *Fundamental research* 2012. (8-2). 424-7. in Russian.
5. Kyu H.H., Abate D., Abate K.H., et al. GBD 2016 DALYs and HALE Collaborators Global, regional, and national disabilityadjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017. 390. 1260-344. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32130-X.
6. Andresen M., Gazmuri J.T., Marín A. et al. Therapeutic hypothermia for acute brain injuries. *J Trauma Resusc Emerg Med.* 2015. 23. 42. doi: 10.1186/s13049-015-0121-3.
7. Lord A.S., Karinja S., Lantigua H. et al. Therapeutic temperature modulation for fever after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2014. 21. 200-206. doi: 10.1007/s12028-013-9948-5.

8. Xiao G., Guo Q., Shu M., et al. Safety profile and outcome of mild therapeutic hypothermia in patients following cardiac arrest: systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J.* doi: 2013. 30. 91-100. 10.1136/emmermed-2012-201120.
9. Vaahersalo J., Hiltunen P., Tiainen M., et al. FINNRESUSCI Study Group. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in Finnish intensive care units: the FINNRESUSCI study. *Intensive Care Med.* 2013. 39. 826-37. doi: 10.1007/s00134-013-2868-1.
10. Mongardon N., Perbet S., Lemiale V., et al. Infectious complications in out-of-hospital cardiac arrest patients in the therapeutic hypothermia era. *Crit Care Med.* 2011. 39. 1359-64. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182120b56.
11. 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.* 2015. 18(1). 129-33. doi: 10.3109/10253890.2014.987120.
12. 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. 78(3). 281-8. doi: 10.1016/j.resuscitation.2008.03.227.
13. Jagt van der M, Knoops S, Jong de MF et al. Increased thyroxin during therapeutic hypothermia predicts death in comatose patients after cardiac arrest. *Neurocrit care.* 2015. 23(2). 198-204. <https://doi.org/10.1007/s12028-014-0091-8>.
14. 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.
15. Iltumur 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.
16. 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.
17. Rudman D., Fleischer A.S., Kutner M.H. et al. Suprahypophyseal hypogonadism and hypothyroidism during prolonged coma after head trauma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977. 45. 747-754. <https://doi.org/10.1210/jcem-45-4-747>.
18. Ziegler M.G., Morrissey E.C., Marshall L.F. Catecholamine and thyroid hormones in traumatic injury. *Crit Care Med.* 1990. 18. 253-258. <https://doi.org/10.1097/00003246-199003000-00001>.
19. Sessler D.I. Mild perioperative hypothermia. *N Engl J Med.* 1997. 336. 1730-1737. doi.org/10.1056/nejm199706123362407.
20. Annane D., Bellissant E., Bollaert P.E., et al. Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015. 12. CD002243. doi.org/10.1002/14651858.CD002243.
21. Vishal G., Marilyn L. Central hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011. 15(Suppl2). S99-S106. doi: 10.4103/2230-8210.83337.
22. Pokrovsky V.I. *Encyclopedic Dictionary of Medical Terms.* M. Medicine. 2007. in Russian.
23. Clinical guidelines. Primary adrenal insufficiency. Russian Association of Endocrinologists. 2021. in Russian.
24. Balabolkin I.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. *Fundamental and clinical thyroidology: a guide.* M. Medicina. 2007. in Russian.
25. Altshuler N.E., Gubarev K.K., Kutsiy M.B., Popugaev K.A. Adrenal Dysfunction Caused by a Critical Condition During Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care.* 2023. 12(1). 55-66. doi: 10.23934/2223-9022-2023-12-1-66-77. in Russian.
26. Bello G., Ceaichisciuc I., Silva S., Antonelli M. The role of thyroid dysfunction in the critically ill: a review of the literature. *Minerva Anesthesiol.* 2010 Nov. 76(11). 919-28.
27. Boltzmann M., Schmidt S.B., Rollnik J.D. Thyroid Hormone Levels Help to Predict Outcome of Critically Ill Patients Undergoing Early Neurological Rehabilitation. *Biomed Res Int.* 2022 Feb 10. 2022. 8447080. doi: 10.1155/2022/8447080.

28. Stathatos N., Levetan C., Burman KD., Wartofsky L. The controversy of the treatment of critically ill patients with thyroid hormone. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2001 Dec. 15(4). 465-78. doi: 10.1053/beem.2001.0164.
29. Van den Berghe G. Endocrine evaluation of patients with critical illness. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003 Jun. 32(2). 385-410. doi: 10.1016/s0889-8529(03)00005-7.
30. Altshuller N.E., Aleschenko E.I., Kutcyi M.B., Kruglyakov N.M. Effect of physical stressors on neuroendocrine response in critically ill patients. *Yakut medical journal.* 2022. 1(77). 99-104. doi: 10.25789/YMJ.2022.77.25. in Russian.
31. Sakharova O.V., Inzucchi S.I. Endocrine assessment during critical illness. *Crit Care Clin.* 2007. 23. 467-490. doi: 10.1016/j.ccc.2007.05.007.
32. Slawik M., Klawitter B., Meiser E., et al. Thyroid hormone replacement for central hypothyroidism: A randomized controlled trial comparing two doses of thyroxine (T4) with a combination of T4 and Triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007. 92. 4115-4122. doi: 10.1210/jc.2007-0297.
33. Walsh J.P., Shiels L., Mun Lim E.E., et al. Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve well-being, quality of life, or cognitive function compared to thyroxine alone: A randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003. 88. 4543-4550. doi: 10.1210/jc.2003-030249.
34. Altshuler N.E., Kutcyi M.B., Kruglyakov N.M. Central hypothyroidism in targeted temperature management. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2022(2). 60-65. doi: 10.17116/anaesthesiology202202160. in Russian.
35. Crowder C.M., Evers A.S. Mechanisms of anesthetic action. Cambridge: Cambridge University Press. 2011. 359-384. doi: 10.1017/CBO9780511781933.025.
36. Melmed Sh., Polonsky K.S., Larsen P.R. et al.; Endocrinology according to Williams. *Neuroendocrinology.* Edited by Dedova I.I., Melnichenko G.A. M. GEOTAR-Media. 2019. in Russian.
37. Schmidt R.V., Lang F., Heckmann M. Human physiology with the basics of pathophysiology. M. Laboratory of Knowledge. 2011. in Russian.