

Изменения в системе гипофиз — щитовидная железа при применении экстракорпоральной мембранной оксигенации: проспективное наблюдательное исследование

Н.Э. Альтшулер¹, М.Б. Куцый², К.К. Губарев¹,
Г.И. Багжанов¹, К.А. Попугаев^{3,*}

¹ ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА, Москва, Россия

² АО «Европейский медицинский центр», Москва, Россия

³ ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Резюме

АКТУАЛЬНОСТЬ: Тяжесть состояния пациента, потребовавшая проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), и наблюдаемые при этом изменения в системе гипофиз — щитовидная железа (снижение уровня свободного тироксина (св. Т₄) и трийодтиронина (св. Т₃), низконормальный или сниженный уровень тиреотропного гормона (ТТГ)) могут быть рассмотрены как отсутствие резервов организма вследствие развившегося критического состояния. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** Анализ изменений уровней ТТГ, св. Т₃, св. Т₄ в плазме крови в период проведения ЭКМО, при отлучении от ЭКМО/смерти на ЭКМО. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** Проспективное наблюдательное исследование было выполнено в отделении реанимации (47 пациентов на ЭКМО). Оценка уровня ТТГ, св. Т₃, св. Т₄ проводилась: в день инициации ЭКМО (С₀), на первые (С₁) и далее каждые вторые сутки (С₃–С₅–С₇–С₉) до момента завершения ЭКМО. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** В день подключения к ЭКМО (С₀) и каждые вторые сутки медиана уровня св. Т₄ составила между выжившими и умершими пациентами С₀ (15,5–12,9; $p = 0,03$); С₁ (14,9–11,7; $p = 0,03$); С₃ (12,7–11,7; $p = 0,05$); С₁₁ (19–11,7; $p = 0,02$) и последние сутки наблюдения (16,6–11,8; $p = 0,009$) соответственно. Уровень св. Т₃ С₅ (3,1–1,9; $p = 0,002$); С₁₁ (3,7–2,5; $p = 0,05$); последние сутки наблюдения (3,1–2; $p = 0,001$) соответственно. В последние сутки проведения ЭКМО между выжившими и умершими пациентами наблюдались:

Changes in the pituitary — thyroid system during extracorporeal membrane oxygenation: a prospective observational study

N.E. Altshuler¹, M.B. Kutcyi², K.K. Gubarev¹,
G.I. Bagzhanov¹, K.A. Popugaev^{3,*}

¹ A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA, Moscow, Russia

² European Medical Center, Moscow, Russia

³ N.V. Sklifosovskii Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Abstract

INTRODUCTION: The severity of the patient's condition that required ECMO and the changes observed in the pituitary — thyroid system (decreased T₄ and T₃ levels, low-normal or decreased TSH level) can be considered as a lack of body reserves due to the developed critical illness. **OBJECTIVES:** Study changes of TSH, T₃, T₄ levels during the ECMO procedure, during weaning/death on ECMO. **MATERIALS AND METHODS:** The prospective observational study was performed in intensive care unit (47 patients on ECMO). After connecting ECMO (D₀), (D₁-D₃-D₅-D₇-D₉), and until the completion of ECMO, assessment of TSH, FT₄, FT₃ levels was carried out. **OBJECTIVE:** Analysis of changes in thyroid hormone (TSH), free thyroxine (FT₄), free triiodothyronine (FT₃) levels in blood plasma during ECMO, at ECMO weaning/death on ECMO. **RESULTS:** On the day of ECMO (D₀) and every second day, median FT₄ levels were D₀ ($p = 0.03$); D₁ ($p = 0.03$); D₃ ($p = 0.05$), D₁₁ ($p = 0.02$) and last observation day ($p = 0.009$) between surviving and dying patients respectively. T₃ level D₅ (3.1–1.9; $p = 0.002$); D₁₁ (3.7–2.5; $p = 0.05$), last day of follow-up (3.1–2; $p = 0.001$), respectively. On the last day of ECMO between the survived and non-survived patients there were the following: differences in TSH levels; negative correlation of lactate levels, SOFA score and FT₃, TSH, FT₄. The analysis of the ROC curve (low levels of FT₃, FT₄, TSH in plasma in patients on the last day of ECMO) indicates a prognostically unfavorable outcome.

различия в уровне ТТГ; статистически значимая обратная взаимосвязь уровней лактата, балльной оценки шкалы SOFA и св. Т₃, ТТГ, св. Т₄. На основании анализа ROC-кривой низкий уровень св. Т₃, св. Т₄, ТТГ в плазме крови в последние сутки проведения ЭКМО указывает на прогностически неблагоприятный исход. **Выводы:** Момент инициации подключения ЭКМО расценивается как подострая фаза критического состояния. Наряду с высоким уровнем лактата в плазме крови и высокой балльной оценкой шкалы SOFA снижение уровня св. Т₃, св. Т₄ и ТТГ у пациентов коррелирует с летальным исходом. Низкий уровень ТТГ, св. Т₄, св. Т₃ может рассматриваться как предиктор неблагоприятного исхода в момент отлучения/смерти на ЭКМО.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипотиреоз, тиреотропин, тиреоидные гормоны, тироксин, трийодтиронин, экстракорпоральная мембранная оксигенация

* *Для корреспонденции:* Попугаев Константин Александрович — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора — руководитель регионального сосудистого центра ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ; заведующий кафедрой анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА, Москва, Россия; e-mail: stan.popugaev@yahoo.com

☑ *Для цитирования:* Альтшулер Н.Э., Куцыи М.Б., Губарев К.К., Багжанов Г.И., Попугаев К.А. Изменения в системе гипофиз — щитовидная железа при применении экстракорпоральной мембранной оксигенации: проспективное наблюдательное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2023;1:43–55. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-1-43-55>

📧 *Поступила:* 19.07.2022

📧 *Принята к печати:* 03.12.2022

📧 *Published online:* 31.01.2023

CONCLUSIONS: The moment of ECMO connection initiation is regarded as subacute phase critical illness. Along with a high level of plasma lactate and high score of SOFA scale, the level of decrease in FT₃, FT₄ and TSH in patients correlates with the lethal outcome. Low levels of TSH, FT₄, and FT₃ may be considered as a predictor of adverse outcome at the time of weaning/death on ECMO.

KEYWORDS: hypothyroidism, thyrotropin, thyroid hormones, thyroxine, triiodothyronine, extracorporeal membrane oxygenation

* *For correspondence:* Konstantin A. Popugaev — MD, Ph.D., professor of intensive care, head of the regional vascular center of the N.V. Sklifosovskii Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Healthcare Department; head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation Intensive Care, A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA, Moscow, Russia; e-mail: stan.popugaev@yahoo.com

☑ *For citation:* Altshuler N.E., Kutcyi M.B., Gubarev K.K., Bagzhanov G.I., Popugaev K.A. Changes in the pituitary — thyroid system during extracorporeal membrane oxygenation: a prospective observational study. Annals of Critical Care. 2023;1:43–55. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-1-43-55>

📧 *Received:* 19.07.2022

📧 *Accepted:* 03.12.2022

📧 *Дата онлайн-публикации:* 31.01.2023

DOI: 10.21320/1818-474X-2023-1-43-55

Введение

На фоне развития множественных защитных нейроиммуноэндокринных реакций, при возникновении критического состояния (КС), формируется синдром системного воспалительного ответа. Пусковым механизмом развития синдрома системного воспалительного ответа при КС является повышение уровня молекулярного фрагмента, ассоциированного с повреждениями, и/или повышение уровня патоген-ассоциированного мо-

лекулярного фрагмента [1, 2]. Нейроиммуноэндокринный ответ при КС формируется посредством интеграции притока информации от блуждающего нерва, периферических цитокиновых взаимодействий с рецепторами в области органов, окружающих желудочки мозга, сосудов мозга и локального образования цитокинов в пределах центральной нервной системы (ЦНС) [3–5]. Органы, окружающие желудочки мозга, — это специализированные структуры, расположенные по средней линии головного мозга вдоль III и IV желудочков [3, 6, 7]. Данные

структуры мозга лишены гематоэнцефалического барьера и являются «окнами для системы циркуляции крови», позволяющими таким молекулам, как белки, пептидные гормоны, цитокины, липополисахариды, относительно свободно проникать в ткань мозга. Таким образом, нейроны и глиальные клетки (микроглия и астроциты), расположенные в органе, окружающем желудочки мозга, имеют доступ к макромолекулам. Некоторые из органов, окружающих желудочки мозга, имеют нейрональные контакты с группами ядер гипоталамуса, регулирующими гомеостаз [3].

Вне зависимости от причин госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) стресс-ответ нейроэндокринной системы протекает в рамках двухфазной модели — острой и хронической фаз [8].

Нейроэндокринная система способна в острой фазе КС повернуть вектор энергозатрат организма на такие процессы, как глюконеогенез, липолиз, протеолиз, с целью преодоления запредельных потребностей организма. При этом анаболические процессы сдвигаются на восстановительный период.

У 70 % пациентов при развитии острой фазы КС различной этиологии наблюдается нарушение метаболизма гормонов щитовидной железы (общий и свободный трийодтиронин (Т₃) и тироксин (Т₄)), повышение реверсивного Т₃ и угнетение реакции тиреотропного гормона (ТТГ)). То есть уровни ТТГ и Т₄ остаются в пределах референсных значений, в то время как уровень Т₃ снижается уже в первые часы КС [8]. Это связано со способностью интерлейкина-1β, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α имитировать острые стресс-индуцированные изменения в гипофизе; с повышением уровня реверсивного Т₃; со снижением периферической конверсии Т₄ в Т₃; с изменением уровня белков, связывающих тиреоидные гормоны; изменением чувствительности тиреоидных рецепторов. Данное явление называют синдромом эутиреоидной патологии [9].

В случае невозможности восстановления витальных функций в течение нескольких суток и развития синдрома полиорганной дисфункции происходит переход из острой фазы в хроническую фазу КС [8]. В основе перехода из одной фазы в другую лежат: нарастающий системный уровень провоспалительных цитокинов; тканевая гипоксия; ди-зокси-гипоксически-ишемические повреждения мозга; патологическая проницаемость эндотелиальных клеток капилляров, формирующих гематоэнцефалический барьер. Как следствие, происходит избыточное проникновение в мозг провоспалительных медиаторов и других нейротоксичных молекул [10]. Циркулирующие провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли-α, проникая через гематоэнцефалический барьер, повреждают ядра лимбической, гипоталамической и норадренергической систем, приводя к нарушению нейроэндокринного ответа [11].

Ранее данные, полученные о нейроэндокринной системе в остром периоде КС, в виде катаболизма на фоне сепсиса и септического шока, экстраполировались без изменений на хроническую фазу КС. В настоящее время данные мониторинга эндокринных параметров становятся более доступными, и они сильно отличаются от тех, которые наблюдаются в первые несколько часов или дней после наступления КС [12].

В хронической фазе КС наблюдаются снижение уровня тиреоидных гормонов и отсутствие ответной реакции ТТГ, проявляющееся низконормальной или сниженной концентрацией ТТГ в плазме крови. Данные изменения в системе гипофиз — щитовидная железа связывают с высокой степенью тяжести заболевания и повышенным риском летального исхода [13].

Можно ли рассматривать изменения в уровне ТТГ, свободного трийодтиронина (св. Т₃) и тироксина (св. Т₄) в хронической фазе КС как адаптационный механизм или необходимо расценивать данные изменения как нейроэндокринную дисфункцию или истощение нейроэндокринной системы — вопрос остается открытым на сегодняшний день.

Лечение КС и полиорганной дисфункции обусловлено различными причинами и является основной задачей современной реаниматологии. В интенсивной терапии применяются различные методы лечения, в том числе отличающиеся высокой агрессивностью. Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) — временный высокоагрессивный метод поддержания жизнедеятельности при КС, в первую очередь применяющийся при развитии тяжелой дыхательной и/или сердечной дисфункции. ЭКМО является не самостоятельным лечебным мероприятием, а всего лишь органозаместительной мерой, дающей время для поддержания адекватного кровообращения, оксигенации органов и тканей и проведения патогенетически обоснованной терапии, направленной на восстановление поврежденного органа или системы [14]. При этом ЭКМО оказывает самостоятельное дополнительное негативное влияние на функционирование органов и систем через развитие каскада воспалительных реакций (коагулопатия, повышение уровня цитокинов, система комплемента, эндотелиальная дисфункция) при контакте крови с искусственным контуром кровообращения [15].

Тяжесть состояния пациента, требующая проведения, помимо фармакотерапии и искусственной вентиляции легких (ИВЛ), высокоагрессивного метода лечения ЭКМО, и наблюдаемые при этом изменения в системе гипофиз — щитовидная железа (снижение уровней Т₄ и Т₃, низконормальный или сниженный уровень ТТГ) могут быть рассмотрены как необратимые изменения нейроэндокринной системы организма.

На сегодняшний день нет данных об изменениях в системе гипофиз — щитовидная железа у взрослых пациентов при проведении ЭКМО.

Цель исследования — проведение анализа изменений уровней ТТГ, свободного Т₄, свободного Т₃ в плазме крови в период проведения ЭКМО, при отлучении/смерти на ЭКМО.

Материалы и методы

В проспективное наблюдательное одноцентровое исследование были включены 47 пациентов, нуждавшихся в проведении ЭКМО. Подключение к ЭКМО происходило как на этапе первичного госпиталя с последующей транспортировкой пациентов в центр ЭКМО, так и в ОРИТ в центре ЭКМО, где и проводилось дальнейшее их лечение.

Критерии включения: пациенты старше 18 лет при проведении ЭКМО. Критерии исключения: беременность, смерть мозга, применение синтетических глюкокортикоидов, наличие в анамнезе заболеваний щитовидной железы и надпочечников. Наблюдение за пациентами при проведении ЭКМО осуществлялось в ОРИТ ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Период наблюдения пациентов начинался с момента инициации ЭКМО и велся до отлучения от ЭКМО/смерти на ЭКМО. Демографические характеристики представлены описательной статистикой. Сбор анамнеза был осуществлен согласно медицинской документации, также регистрировались момент инициации и длительность проведения ИВЛ до начала проведения ЭКМО. Клинико-неврологическое обследование включало в себя оценку состояния пациента по шкалам: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA).

Критерии начала проведения вено-венозной ЭКМО: респираторный индекс < 50 мм рт. ст. в течение > 3 ч; респираторный индекс < 80 мм рт. ст. в течение > 6 ч; рН артериальной крови < 7,25 при гиперкапнии > 60 мм рт. ст. в течение > 6 ч на фоне увеличенной частоты дыхательных движений до 35 раз в минуту [16–18].

С целью поддержания кровообращения при рефрактерном кардиогенном шоке (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст. и признаки тяжелой органной гипоперфузии — нарушенный ментальный статус, темп диуреза < 30 мл/ч, холодные конечности, отек легких, применение и неэффективность инотропов, вазодилататоров, внутриаортальной баллонной контрпульсации) использовали вено-артериальную ЭКМО [19, 20].

При сатурации артериальной крови выше 95%, на протяжении углекислого газа менее 50 мм рт. ст., при уровне фракции кислорода не более 50% и при производительности вено-венозной ЭКМО, приближенной к сердечному

выбросу пациента, проводился переход к базовому алгоритму отлучения пациента от ЭКМО [21].

Отлучение от вено-артериальной ЭКМО основывалось на следующих параметрах: оценка статуса пациента, дозы инотропной и вазопрессорной поддержки, разрешение органной дисфункции, респираторный индекс > 100 мм рт. ст. [22].

Лабораторные исследования включали в себя взятие крови на нулевые сутки (С0) в день начала применения ЭКМО, далее первые, третьи, пятые, седьмые сутки (С1, С3, С5, С7) и далее каждые вторые сутки до момента отлучения/смерти на ЭКМО. Проводилась оценка системы гипофиз — щитовидная железа (ТТГ, св. Т₃ и св. Т₄) иммунохемилюминесцентным и иммунохимическим методами. Время забора крови на ТТГ, св. Т₄, св. Т₃ на С0 зависело от времени начала инициации ЭКМО. Последующая оценка уровня гормонов выполнялась до 8:00 из центрального венозного катетера.

В рамках исследования было решено ориентироваться на существующие референсные значения ТТГ, св. Т₃ и св. Т₄ в плазме крови. При получении статистически значимых результатов в пределах референсных значений указывались выявленные различия.

У пациентов на ЭКМО контролировались: сатурация, парциальное давление кислорода и углекислого газа, уровень лактата в плазме крови, электролитный состав крови, кислотно-щелочное равновесие. Забор крови для мониторинга перечисленных параметров осуществлялся из 4 мест: заборная канюля; после оксигенатора; из центрального венозного катетера; из артериальной крови пациента.

Проведение данного исследования было одобрено этическим комитетом ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (протокол № 9 от 25.04.2016).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнялась в программе IBM SPSS Statistics. Для оценки исследуемых групп были использованы методы описательной статистики (Me — медиана, Q1 — первый квартиль и Q3 — третий квартиль). Достоверность данных определялась непараметрическими критериями. Внутригрупповая корреляция признаков оценивалась как коэффициент ранговой корреляции Спирмена (*r_s*). Достоверность различий между двумя несвязанными группами оценивалась U-критерием Манна—Уитни. Для оценки изменения параметра во времени для двух связанных выборок использовался критерий Уилкоксона (W). По ROC-кривым сравнивалась диагностическая значимость выявленных межгрупповых различий, с расчетом чувствительности и специфичности. Критический уровень значимости при проверке нулевой гипотезы принимался ≤ 0,05.

Результаты исследования

Характеристика пациентов

В исследование включены 47 пациентов (табл. 1). Показаниями к ЭКМО являлись: острая дыхательная дисфункция, не корригируемая ИВЛ, — 40 пациентов (85%); острая сердечно-сосудистая дисфункция, рефрактерная к любой иной терапии (циркуляторная дисфункция) — 7 (15%).

Причина острой дыхательной дисфункции: респираторный дистресс-синдром — 40 пациентов (85%). Причина кардиогенного шока: миокардит — 3 пациента

(7%); острый инфаркт миокарда — 2 (4%); остановка сердечной деятельности — 2 (4%).

Умерших пациентов — 29/47 (62%): септический шок — 22/29 (75,9%); тромбоэмболия легочной артерии — 2/29 (6,9%); кардиогенный шок — 3/29 (10,3%); геморрагические осложнения — 1/29 (3,45%); смерть мозга — 1/29 (3,45%).

«Отлучение от ЭКМО» — это процедура, при которой система ЭКМО удаляется ввиду восстановления газообмена в легких и/или сердечной функции. В дальнейшем данные пациенты могли выжить или умереть на любом этапе после отлучения от ЭКМО. Летальный исход при проведении ЭКМО мы обозначали как «смерть на ЭКМО».

Таблица 1. Общая характеристика выживших и умерших пациентов на ЭКМО

Table 1. General characteristics of patients who survived and non-survived on ECMO

Параметры	Выжившие пациенты, n = 18 (38,3 %)	Умершие пациенты, n = 29 (61,7 %)	p
Возраст, Ме (Q1–Q3)	40,5 (32–46)	50 (35–60)	0,039
Пол, м/ж		29/19	
Индекс массы тела, кг/м ²	27,6 (24,1–28)	26,4 (25,7–30,7)	0,56
SOFA — в день отлучения от ЭКМО/смерть на ЭКМО	8 (5–10,5)	12 (12–16)	0,001
SOFA — в первые сутки наблюдения	9 (5,7–12)	12(8,5–13)	0,18
APACHE II в день подключения к ЭКМО	19,5 (18,7–22)	24(20–31)	0,01
От момента подключения к ИВЛ до подключения к ЭКМО, сут	3 (1–6)	3(1–4)	0,5
Пребывание в ОРИТ, сут	17 (14,2–25,2)	15(5,5–19,5)	0,034
Длительность ЭКМО, сут	7,5 (5,7–10)	8(5–15,5)	0,594
Длительность терапевтической нормотермии на ЭКМО, сут	2 (2–3)	3(3–9)	0,049
Уровень лактата в артериальной крови в первые сутки подключения к ЭКМО, ммоль/л	2,8 (2,1–4,4)	3 (2,2–4,6)	0,9
Уровень лактата в артериальной крови в день отлучения/смерти на ЭКМО, ммоль/л	0,9 (0,6–1,2)	3,8 (2,1–7)	0,001
Вено-венозная ЭКМО	16	24	—
Вено-артериальная ЭКМО	2	5	—
Заболевания, приведшие к развитию критического состояния и переводу на ЭКМО:			
пневмония	16	24	—
миокардит		1	—
остановка сердечной деятельности, осложнившая инфаркт миокарда	2	4	—

До подключения к вено-венозной ЭКМО индекс оксигенации (респираторный индекс) на фоне 100 % кислорода во вдыхаемой газовой смеси был менее 0,8. При проведении вено-венозной ЭКМО мы достигали следующих целевых значений газового состава артериальной крови пациента: напряжение кислорода — выше

60 мм рт. ст., напряжение углекислого газа — 45 мм рт. ст., сатурация — выше 82 %, SpVO₂ — более 65 %.

По результатам оценки состояния пациентов на момент поступления в ОРИТ по шкале APACHE II количество баллов было выше у умерших пациентов. Старшая возрастная группа была представлена умершими

пациентами. В последние сутки наблюдения при проведении ЭКМО оценка по шкале SOFA была выше у умерших пациентов. Пациенты с благоприятным исходом в ОРИТ прибывали дольше, чем умершие пациенты. Статистически значимая разница между выжившими и умершими пациентами в зависимости от длительности проведения ИВЛ до инициации ЭКМО выявлена не была.

Уровень лактата в артериальной крови в день инициации к ЭКМО статистически значимо не отличался в группах выживших и умерших пациентов. Общий уровень лактата в день подключения к ЭКМО составлял 2,9 (2,2–4,4) ммоль/л. В день отлучения/смерти на ЭКМО уровень лактата был выше у умерших пациентов.

Система гипофиз — щитовидная железа

Проведен сравнительный анализ уровня св. Т₄ в плазме крови на разных временных отрезках в группах выживших и умерших пациентов (рис. 1). Уровень св. Т₄ в плазме крови был ниже у умерших пациентов как на ЭКМО, так и в последствии по сравнению с вы-

жившими пациентами на С0, С1, С3, С11 и в день отлучения/смерти на ЭКМО. Референсные значения уровня св. Т₄ — 12–22 пмоль/л.

Проведен сравнительный анализ уровня св. Т₃ в плазме крови на разных временных отрезках в группах выживших и умерших пациентов (Me, Q1–Q3) (рис. 2). Уровень св. Т₃ в плазме крови был ниже у умерших пациентов на С5, С11 и в день отлучения/смерти на ЭКМО по сравнению с выжившими пациентами. Референсные значения уровня св. Т₃ — 3,1–6,8 пмоль/л.

Различия в уровне ТТГ в плазме крови умерших и выживших пациентов при проведении ЭКМО наблюдались лишь в день отлучения/смерти на ЭКМО (табл. 2). Референсные значения уровня ТТГ в плазме — норма 0,4–4,0 мЕД/л.

Был проведен сравнительный анализ уровней ТТГ, св. Т₃, св. Т₄ в плазме крови в группах пациентов без лечения и с лечением допамином (38/9) в день инициации (С0) ЭКМО и в последние сутки наблюдения. Статистически значимой разницы между пациентами без лечения и с лечением допамином выявлено не было (табл. 3).

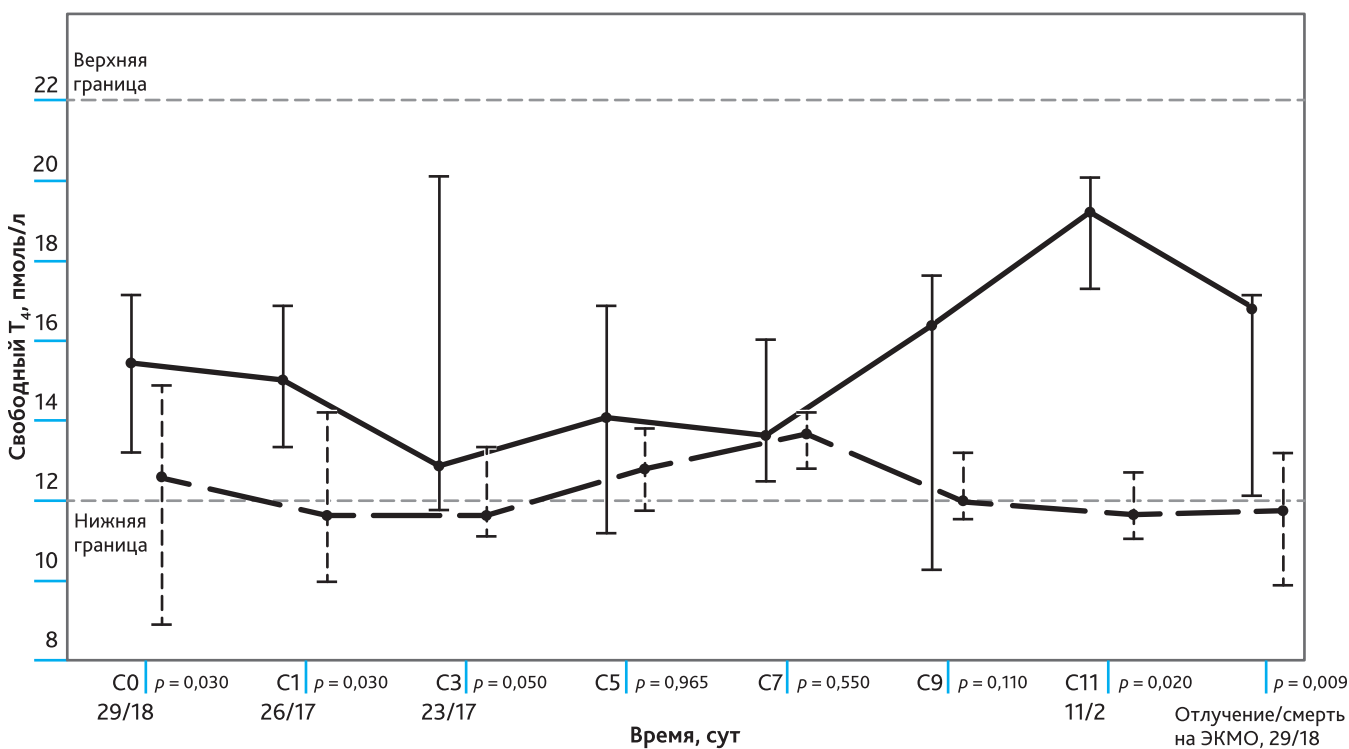


Рис. 1. Уровень св. Т₄ в динамике в группах выживших и умерших пациентов при проведении ЭКМО (Me, Q1–Q3), референсные значения уровня св. Т₄

Отмечены сутки (С) наблюдения с уровнем значимости (р) и количество умерших/выживших пациентов. Сплошная линия — выжившие, пунктирная линия — умершие.

Fig. 1. The level of free T₄ in dynamics in the groups of survivors and non-survived patients during ECMO (Me, Q1–Q3), reference values of the level of free T₄

Marked day (D) of observation with a significance level (p) and number of non-survived/surviving patients. Solid line — survivors, dotted line — deceased.

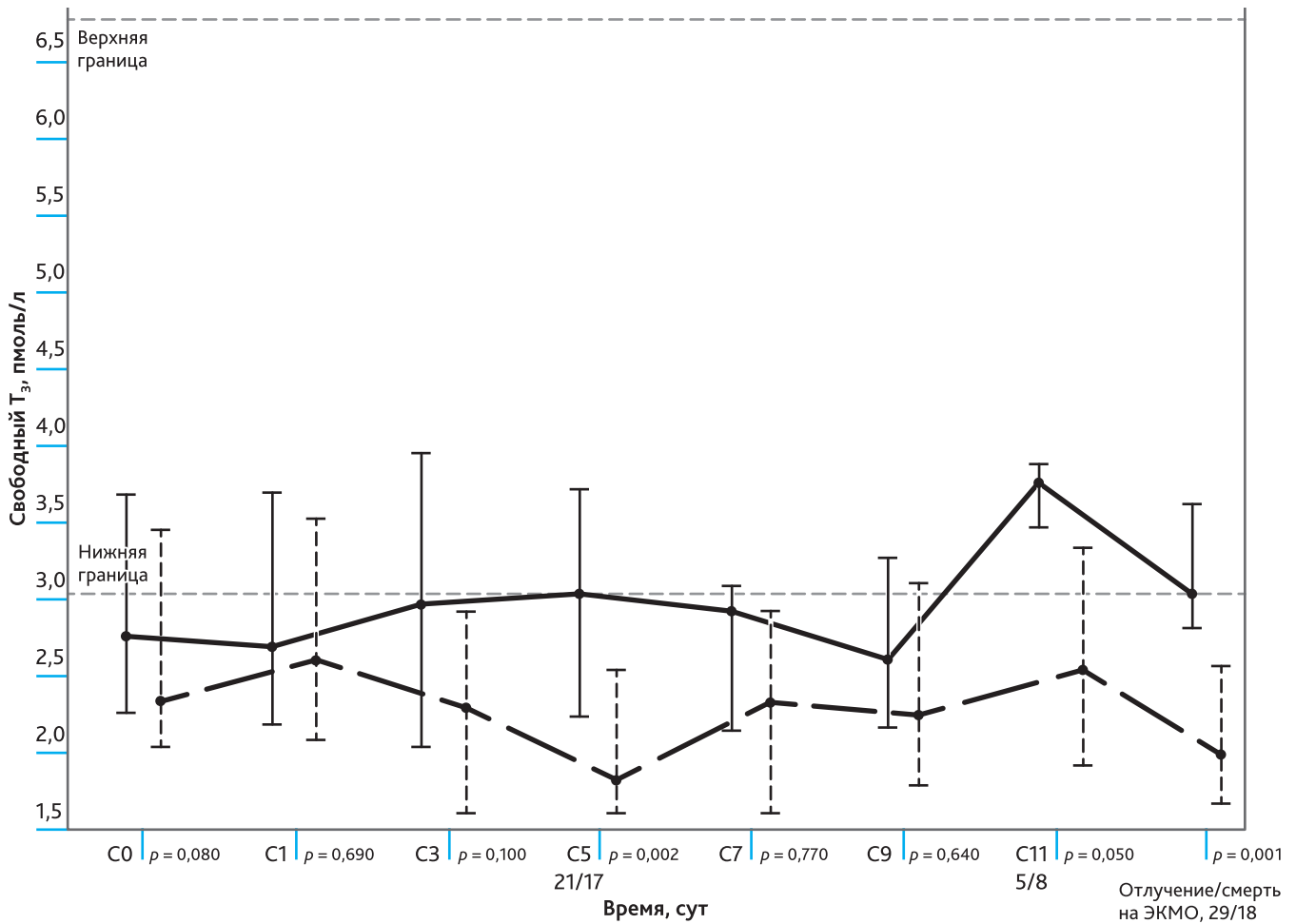


Рис. 2. Уровень св. Т₃ в динамике в группах выживших и умерших пациентов при проведении ЭКМО (Me, Q1–Q3), референсные значения уровня св. Т₃

Отмечены сутки (С) наблюдения с уровнем значимости (р) и количество умерших/выживших пациентов. Сплошная линия — выжившие, пунктирная линия — умершие.

Fig. 2. The level of free T₃ in dynamics in the groups of survivors and non-survived patients during ECMO (Me, Q1–Q3), reference values of the level of free T₃

Marked day (D) of observation with a significance level (p), and number of non-survived/surviving patients. Solid line — survivors, dotted line — deceased.

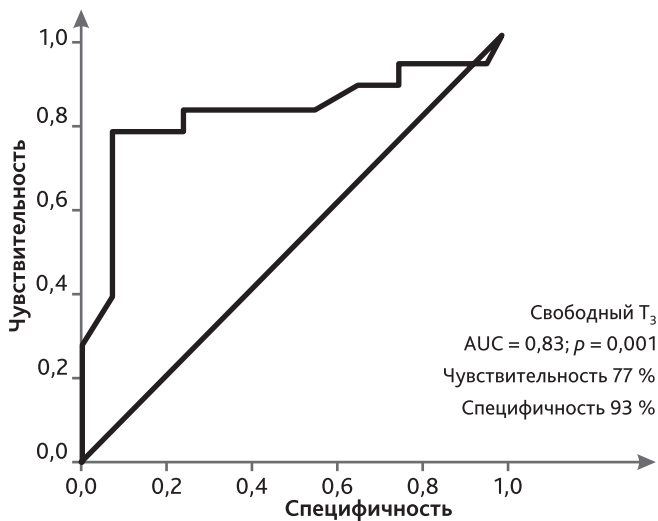


Рис. 3. ROC-кривая прогнозирования неблагоприятного исхода в день отлучения/смерти на ЭКМО

Fig. 3. ROC curve of predicting an unfavorable outcome on the day of excommunication/death on ECMO

Корреляционный анализ

Наблюдалась обратная взаимосвязь уровня лактата артериальной крови со св. Т₃ ($rs = -0,519, p = 0,001$); ТТГ ($rs = -0,529, p = 0,001$); св. Т₄ ($rs = -0,344; p = 0,035$) в день отлучения/смерти на ЭКМО, $n = 47$.

Статистически значимая обратная корреляция выявлена в день отлучения/смерти на ЭКМО балльной оценки шкалы SOFA с уровнем ТТГ ($rs = -0,42, p = 0,003$); св. Т₄ ($rs = -0,35, p = 0,015$); св. Т₃ ($rs = -0,37, p = 0,01$), $n = 47$.

Анализ ROC-кривой

Анализ ROC-кривой показал, что низкий уровень св. Т₃ в плазме крови у пациентов в день отлучения/смерти на ЭКМО демонстрирует чувствительность 77% и специфичность 93% в отношении неблагоприятного исхода (рис. 3).

Анализ ROC-кривой показал, что низкий уровень св. Т₄ в плазме крови у пациентов в день отлучения/смерти на ЭКМО демонстрирует чувствительность 67%

Таблица 2. Уровень ТТГ в динамике в группах выживших и умерших пациентов при проведении ЭКМО (Me, Q1–Q3). Отмечены сутки (C) наблюдения с уровнем значимости (p). В скобках указано количество выживших/умерших пациентов (n)

Table 2. TSH level in dynamics in the groups of survived and non-survived patients during ECMO (Me, Q1–Q3). Days (C) of observation with significance level (p) are marked. The number of surviving/non-survived patients (n) is shown in parentheses

ТТГ, сутки (C), n	Выжившие, Me (Q1–Q3)	Умершие, Me (Q1–Q3)	p
C0, (18/29)	0,9 (0,2–1,9)	0,7 (0,4–2,1)	0,93
C1 (18/25)	0,9 (0,06–2,9)	1 (0,4–1,7)	0,6
C3 (17/25)	1,57 (0,13–2,9)	0,51 (0,2–2,6)	0,93
C5 (17/22)	1,17 (0,4–2,9)	1,1 (0,16–1,7)	0,35
C7 (12/18)	1,18 (0,4–2,8)	1,8 (0,3–3,1)	0,47
C9 (4/13)	0,4 (0,2–2,3)	1,7 (0,3–3)	0,49
C11 (1/11)	2,5 (2,5)	1,6 (0,1–5,5)	0,66
День отлучения/смерти на ЭКМО, 18/29	1,2 (0,6–2,49)	0,35 (0,08–1,23)	0,01

Таблица 3. Анализ различий между пациентами без лечения и с лечением допамином на момент подключения ЭКМО и в день отлучения/смерти на ЭКМО

Table 3. Analysis of differences between patients with/without dopamine treatment at moment of ECMO connection initiation activation and on the day of weaning/death on ECMO

Сутки, (n)	Без лечения допамином, n = 38 (81%)*	Допамин, n = 9 (19%)*	p
C0			
ТТГ	0,89 (0,51–2,55)	1,66 (0,26–1,7)	0,8
св. Т ₄	15,1 (11,5–17,1)	13,6 (9,3–15,6)	0,5
св. Т ₃	2,64 (2,1–3,6)	2,6 (2–3,5)	0,7
Отлучение/смерть на ЭКМО			
ТТГ	0,57 (0,17–3,12)	1,14 (0,2–1,93)	0,8
св. Т ₄	12,4 (11,6–15,9)	12,8 (9,2–16,8)	0,9
св. Т ₃	2,1 (1,9–3,2)	2,6 (1,8–4,01)	0,3

* Значения представлены в виде медианы Me (Q1–Q3).

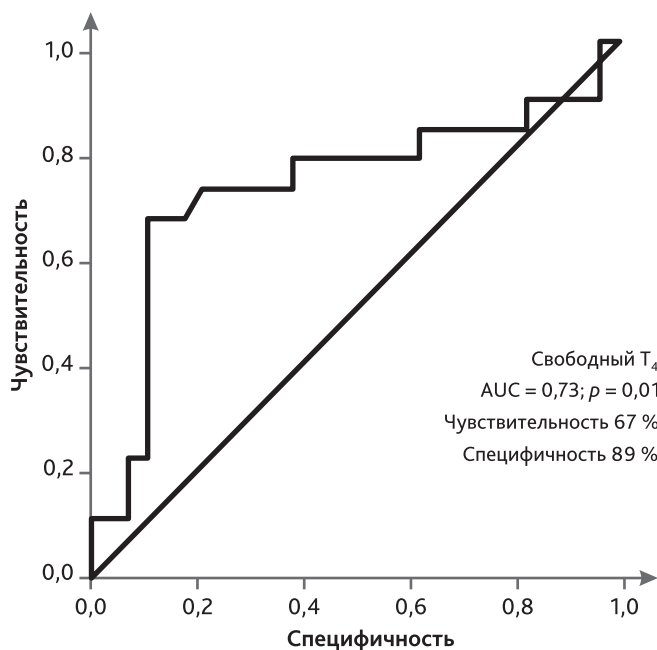


Рис. 4. ROC-кривая прогнозирования неблагоприятного исхода в день отлучения/смерти на ЭКМО

Fig. 4. ROC curve of predicting an unfavorable outcome on the day of weaning/death on ECMO

и специфичность 89 % в отношении неблагоприятного исхода (рис. 4).

Анализ ROC-кривой показал, что низкий уровень ТТГ в плазме крови у пациентов в день отлучения/смерти на ЭКМО демонстрирует чувствительность 83 % и специфичность 69 % в отношении неблагоприятного исхода при проведении ЭКМО (рис. 5).

Обсуждение

Биологический эффект тиреоидных гормонов зависит от согласованного функционирования и взаимодействия всех компонентов системы гипоталамус — гипофиз — щитовидная железа — ткань-мишень [9]. Тиролиберин, секретируемый нейронами гипоталамуса через портальную систему гипофиза, способствует синтезу и высвобождению ТТГ в кровотоки. Секреция как ТТГ, так и тиреолиберина регулируется механизмом обратной связи со стороны T_4 и T_3 , секретируемых щитовидной железой. Высвобождение ТТГ также регулируется другими гормонами, в том числе глюкокортикоидами и соматотропным гормоном; подавляется цитокинами в гипофизе и гипоталамусе [23].

Тяжелые физические стрессоры являются факторами, определяющими секрецию ТТГ вне зависимости от уровня тиреоидных гормонов и циркадных ритмов [24]. Так, при синдроме эутиреоидной патологии, развивающемся в острой фазе КС (от нескольких минут до дней), низкое

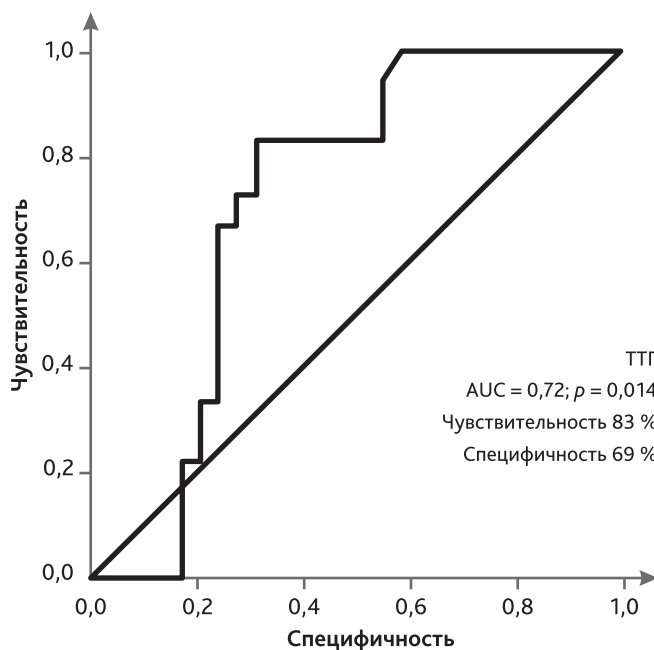


Рис. 5. ROC-кривая прогнозирования неблагоприятного исхода в день отлучения/смерти на ЭКМО

Fig. 5. ROC curve of predicting an unfavorable outcome on the day of weaning/death on ECMO

содержание T_3 не вызывает компенсаторного повышения секреции ТТГ. Низкая концентрация T_3 обусловлена сменой вектора энергозатрат, направленного на преодоление запредельных потребностей организма в острой фазе КС в виде глюконеогенеза, липолиза и протеолиза [25, 26]. Вышеуказанные изменения развиваются при снижении активности дейодиназы-1 или при активизации дейодиназы-3 в периферических тканях организма [27, 28].

Сохранение зависимости пациента от приборов жизнеобеспечения несколько дней и более Greet Van den Berghe et al. рассматривают как формирование подострой фазы КС, а более 14–21 дня — как хроническую фазу КС [29]. Вышеуказанная трехфазная модель КС (острая, подострая, хроническая фаза) характеризуется колебаниями уровней кортизола и адренокортикотропного гормона в плазме крови. Таким образом, Greet Van den Berghe говорит о том, что в основе подострой и хронической фаз КС лежит повреждение нейроэндокринной системы пациента. Принимая данную модель за основу, базирясь на полученных нами в проведенном исследовании данных об изменении уровней ТТГ и тиреоидных гормонов при проведении ЭКМО, мы наблюдаем переход острой фазы в подострую фазу КС. К тому же момент инициации подключения пациента к ЭКМО можно рассматривать как наступление подострой фазы КС.

Именно переход в подострую фазу проявляется низконормальной или низкой секрецией ТТГ, со снижением св. T_4 и более подавленным св. T_3 , несмотря на достижение полноценной нутритивной поддержки. При таких

изменениях в системе гипофиз — щитовидная железа развитие центрального гипотиреоза является наиболее вероятным [30]. Причиной развития центрального гипотиреоза у пациентов в КС может быть повреждающее влияние: периферических и локальных цитокинов; гипоксии на гипоталамус, гипофиз; длительного применения лекарственных средств для проведения анестезии и седации и, как следствие, низкая амплитуда уровня ТТГ в течение суток, снижение активности щитовидной железы [5, 31, 32]. При подострой фазе КС низкая концентрация Т₃ не является адаптационным механизмом организма, поскольку величина острого снижения Т₃ связана с тяжестью заболевания и риском летального исхода [33, 34].

При аутопсии головного мозга пациентов, умерших в подострой и хронической фазе КС, экспрессия гена тиреотропин-рилизинг гормона в паравентрикулярных ядрах была ниже, чем у умерших в острой фазе КС, например, от острой травмы [35]. Кроме того, прямая связь наблюдалась между экспрессией матричной рибонуклеиновой кислоты ТРГ и плазменной концентрацией ТТГ и Т₃. В то же время у выживших пациентов при хронической фазе КС повышение уровня ТТГ рассматривается как хороший прогностический признак. Другим объяснением снижения амплитуды секреции ТТГ является повышение активности дейодиназы-2 в гипоталамусе и гипофизе и, как следствие, трансформация Т₄ в активный Т₃. Такое локальное увеличение тиреоидных гормонов в гипоталамусе и гипофизе воспринимается ЦНС как избыточная секреция Т₄ и Т₃, что, в свою очередь, подавляет активность как ТРГ, так и ТТГ. Как следствие — снижаются синтез и секреция тиреоидных гормонов [36, 37]. То есть подавление активности работы щитовидной железы со стороны ЦНС обусловлено повреждением ядер ТРГ и повышением внутриклеточного уровня тиреоидных гормонов (Т₃ и Т₄) в гипоталамусе.

В таких условиях периферические ткани адаптируются к дефициту тиреоидных гормонов за счет увеличения количества внутриклеточных транспортеров гормонов щитовидной железы, локальной активизации гормона щитовидной железы (увеличения дейодиназы-2) и экспрессии генов активной изоформы рецептора [38–40]. В экспериментальной работе Shwu-Fan Ma et al. была показана протективная роль активации дейодиназы-2 в легких при развитии сепсиса и острой травмы легких [41].

При КС применение экзогенного допамина и дексаметазона может спровоцировать развитие центрального гипотиреоза [42, 43]. В проведенном нами исследовании, согласно критериям исключения, дексаметазон не применялся. Различий по уровню ТТГ и тиреоидных гормонов между группами получавших и не получавших допамин выявлено не было. Возможно, это связано с кратковременностью введения допамина и/или ограниченным количеством пациентов, получавших его в исследовании. По результатам проведенного исследования

у пациентов, умерших на ЭКМО и умерших после отлучения от ЭКМО, наблюдалось снижение уровня св. Т₄ ниже референсных значений по сравнению с выжившими.

Не исключено, что длительное использование лекарственных средств, применяемых для анестезии и седации, оказывает влияние на степень угнетения уровня тиреоидных гормонов и ТТГ при КС и при проведении ЭКМО [3, 44].

В день подключения пациентов к ЭКМО наблюдалась статистически значимая разница уровня Т₄ в плазме крови (в пределах референсных значений) в группах впоследствии выживших и умерших пациентов. Уровень св. Т₄ у впоследствии умерших пациентов был на С0 низконормальным, у выживших — значимо выше. Аналогичные результаты были получены в ранее проведенных исследованиях у пациентов без проведения ЭКМО [45].

У умерших в последствии пациентов в день инициации ЭКМО и на С1, С3 наблюдался сильно подавленный уровень св. Т₃ в плазме крови. В группе выживших пациентов в день инициации ЭКМО содержание св. Т₃ в плазме крови было ниже референсных значений, в последствии с С5 уровень св. Т₃ возрастал до низконормальных значений. Статистически значимые различия между группами выживших и умерших пациентов наблюдались на С5, С11 и в день отлучения/смерти на ЭКМО.

В группе умерших на ЭКМО или у впоследствии умерших пациентов показатели уровня ТТГ, св. Т₃ и св. Т₄ в плазме крови обратно коррелировали с балльной оценкой шкалы SOFA.

На всем протяжении наблюдений уровень ТТГ в плазме крови не различался в группах выживших и умерших пациентов на ЭКМО или у впоследствии умерших пациентов. Уровень ТТГ в группах умерших был статистически значимо ниже, чем в группе выживших, только в последние сутки наблюдений.

Наблюдаемое снижение уровней ТТГ, св. Т₄ и св. Т₃ в плазме крови в день отлучения пациента от ЭКМО является независимым предиктором неблагоприятного исхода. Согласно результатам исследований, полученных Peeters et al., снижение уровней ТТГ и тиреоидных гормонов ассоциировано с вероятным неблагоприятным исходом при тяжелой внебольничной пневмонии [46].

Изменения, наблюдаемые в уровне тиреоидных гормонов и ТТГ, у пациентов в подострой фазе КС при проведении ЭКМО свидетельствуют об истощении или о необратимых повреждениях таких структур мозга, как норадренергическая система, гипоталамус и лимбическая система [5], что в рамках проведенного нами исследования подтверждается наблюдаемой обратной взаимосвязью низких уровней ТТГ, св. Т₄, св. Т₃ как с высоким уровнем лактата, так и с высокой балльной оценкой шкалы SOFA. Лактат — это суррогатный маркер, являющийся одним из значимых показателей генерализованной тканевой гипоксии [47]. Низкие уровни

ТТГ и тиреоидных гормонов в плазме крови и их обратная взаимосвязь с уровнем лактата в артериальной крови в день отлучения/смерти на ЭКМО являются признаком повреждения ядер ЦНС, регулирующих поведение нейроэндокринной системы в КС. Наряду с вышеизложенным мы наблюдали восстановление системы гипофиз — щитовидная железа у выживших пациентов; т. е. мы можем сказать, что в период проведения ЭКМО повышение уровней тиреоидных гормонов и ТТГ в динамике является признаком благоприятного исхода.

В формате проведенного исследования этиопатогенетическая разнородность групп (вено-венозная ЭКМО, вено-артериальная ЭКМО) не являлась значимой, поскольку формирование и течение КС происходит типично вне зависимости от причин, их вызвавших [48]. При этом метод подключения ЭКМО скорее отражает тяжесть состояния, а не особенности влияния вариантов его подключения на систему гипофиз — щитовидная железа.

Заключение

В рамках трехфазной модели КС (острая, подострая и хроническая фазы) состояние пациента, требующее применения ЭКМО, рассматривается как подострая фаза. Данный вывод основывается: на инициации ЭКМО (с момента развития КС до подключения к ЭКМО); на колебании уровней св. Т₃, св. Т₄ и уровня ТТГ в плазме крови в группах выживших и умерших на всем протяжении исследования; на обратной взаимосвязи уровней лактата с ТТГ, а также с тиреоидными гормонами в плазме крови.

ORCID авторов:

Альтшулер Н.Э. — 0000-0001-5646-0055
Куций М.Б. — 0000-0003-0096-905X
Губарев К.К. — 0000-0001-9006-163X

Наряду с высоким уровнем лактата в артериальной крови и высокой балльной оценкой шкалы SOFA, степень снижения уровня св. Т₃, св. Т₄ и ТТГ у пациентов в КС при проведении ЭКМО коррелирует с прогнозом выживаемости.

Низкие уровни ТТГ, св. Т₃, св. Т₄ в плазме крови являются независимыми предикторами неблагоприятного исхода в момент отлучения/смерти на ЭКМО.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Этическое утверждение. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, протокол № 9 от 25.04.2016.

Ethics approval. This study was approved by the local Ethical Committee of A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA (reference number: 9-25.04.2016)

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Багжанов Г.И. — 0000-0003-3363-5195
Попугаев К.А. — 0000-0003-1945-323X

Литература/References

- [1] Rubartelli A., Lotze M.T. Inside, outside, upside down: damage-associated molecular-pattern molecules (DAMPs) and redox. *Trends Immunol.* 2007; 28(10): 429–6. DOI: 10.1016/j.it.2007.08.004
- [2] Zindel J., Kubers P. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in immunity and sterile inflammation. *Annu Rev Pathol.* 2020; 15: 493–518. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032847
- [3] Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С. и др. Эндокринология по Вильямсу. М.: Рид Элсивер, ГЭОТАР-Медиа; 2010. [Kronenberg H.M., Melmed Sh., Polonski K.S., Larsen P.R. Williams Textbook of Endocrinology, 11th edition. M.: Elsevier Ltd, GEOTAR-Media; 2010. (In Russ)]
- [4] Тучина О.П. Нейро-иммунные взаимодействия в холинергическом противовоспалительном пути. *Гены и Клетки.* 2020; (1): 23–8. DOI: 10.23868/202003003 [Tuchina O.P. Neuro-immune interactions in the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Geny i kletki.* 2020; 15(1): 23–8. DOI: 10.23868/202003003 (In Russ)]
- [5] Akrouf N., Sharshar T., Annane D. Mechanisms of brain signaling during sepsis. *Curr Neuropharmacol.* 2009; 7(4): 296–301. DOI: 10.2174/157015909790031175

- [6] Ganong W.F. Circumventricular organs: definition and role in the regulation of endocrine and autonomic function. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2000; 27: 422–7. DOI: 10.1046/j.1440-1681.2000.03259.x
- [7] McCann S.M., Kimura M., Karanth S., et al. The mechanism of action of cytokines to control the release of hypothalamic and pituitary hormones in infection. *Ann NY Acad Sci.* 2000; 917: 4–18. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05368.x
- [8] Téblick A, Langouche L, Van den Berghe G. Anterior pituitary function in critical illness. *Endocr Connect.* 2019; 8 (8): R131–R143. DOI: 10.1530/EC-19-0318
- [9] Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреодология. Руководство. М.: Медицина, 2007 [Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. Fundamental'naya i klinicheskaya tireodologiya. Rukovodstvo. M.: Meditsina, 2007. (In Russ)]
- [10] Van Dyken P., Lacoste B. Impact of Metabolic Syndrome on Neuroinflammation and the Blood–Brain Barrier. *Frontiers Neuroscience.* 2018; 12: 930. DOI: 10.3389/fnins.2018.00930
- [11] Galiano M., Liu Z.Q., Kalla R., et al. Interleukin-6 (IL6) and cellular response to facial nerve injury: effects on lymphocyte recruitment, early microglial activation and axonal outgrowth in IL6-deficient mice. *Eur J Neurosci.* 2001; 14: 327–41. DOI: 10.1046/j.0953-816x.2001.01647.x
- [12] Guo J., Hong Y., Wang Z., et al. Analysis of the incidence of euthyroid sick syndrome in comprehensive intensive care units and related risk factors. *Front Endocrinol.* 2021; 12: 656641. DOI: 10.3389/fendo.2021.656641
- [13] Van den Berghe G., de Zegher F., Bouillon R. Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1998; 83(6): 1827–34. DOI: 10.1210/jcem.83.6.4763
- [14] Евдокимова Е.А., Власенко А.В., Авдеева С.Н. Респираторная поддержка пациентов в критическом состоянии. М.: GEOTAR-Медиа, 2021 448 с. [Evdokimova E.A., Vlasenko A.V., Avdeeva S.N. Respiratory support for patients in critical condition. M.: GEOTAR-Media, 2021. (In Russ)]
- [15] Millar J.E., Fanning J.P., McDonald C.I., et al. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Crit Care.* 2016; 20: 387. DOI: 10.1186/s13054-016-1570-4
- [16] Combes A., Hajage D., Capellier G. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2018; 378(21): 1965–75. DOI: 10.1056/NEJMoa1800385
- [17] Ferguson N.D., Fan E., Camporota L., et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med.* 2012; 38: 1573. DOI: 10.1007/s00134-012-2682-1
- [18] Braune S., Sieweke A., Brettner F., et al. The feasibility and safety of extracorporeal carbon dioxide removal to avoid intubation in patients with COPD unresponsive to noninvasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure (ECLAIR study): multicentre case-control study. *Intensive Care Med.* 2016; 42: 1437. DOI: 10.1007/s00134-016-4452-y
- [19] Grant C., Richards J.B., Frakes M., et al. ECMO and right ventricular failure: review of the literature. *J Intensive Care Med.* 2021; 36: 352. DOI: 10.1177/0885066619900503
- [20] Ouweneel D.M., Schotborgh J.V., Limpens J., et al. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2016; 42: 1922. DOI: 10.1007/s00134-016-4536-8
- [21] Vasques F., Romitti F., Gattinoni L., et al. How I wean patients from veno-venous extra-corporeal membrane oxygenation. *Crit Care.* 2019; 23(1): 316. DOI: 10.1186/s13054-019-2592-5
- [22] Fried J.A., Masoumi A., Takeda K., et al. How I approach weaning from venoarterial ECMO. *Crit Care.* 2020; 24(1): 307. DOI: 10.1186/s13054-020-03010-5
- [23] Топический диагноз в неврологии по Петеру Дуусу. Анатомия. Физиология. Клиника. Под ред. М. Бера, М. Фротшера; пер. с англ. под ред. О.С. Левина. М.: Практическая медицина, 2018. [Duu's Topical Diagnosis in Neurology. Anatomy. Physiology. Clinic. Ed. by M. Ber, M. Frosther; Transl. from Engl. Ed. by OS. Levin. M.: Practical Medicine, 2018. (In Russ)]
- [24] Morley J.E. Neuroendocrine control of thyrotropin secretion. *Endor Rev.* 1981; 2: 396–436. DOI: 10.1210/edrv-2-4-396
- [25] Boonen E., Van den Berghe G.V. Endocrine responses to critical illness: novel insights and therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(5): 1569–82. DOI: 10.1210/jc.2013-4115
- [26] Gardner D.F., Kaplan M.M., Stanley C.A., et al. Effect of triiodothyronine replacement on the metabolic and pituitary responses to starvation. *N Engl J Med.* 1979; 300: 579–84. DOI: 10.1056/NEJM198109033051023
- [27] Chopra I.J., Huang T.S., Beredo A., et al. Evidence for an inhibitor of extrathyroidal conversion of thyroxine to 3,5,3-triiodothyronine in sera of patients with nonthyroidal illnesses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985; 60: 666–72. DOI: 10.1210/jcem-60-4-666
- [28] Michalaki M., Vagenakis A.G., Makri M., et al. Dissociation of the early decline in serum T(3) concentration and serum IL-6 rise and TNF in nonthyroidal illness syndrome induced by abdominal surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 4198–205. DOI: 10.1210/jcem.86.9.7795
- [29] Téblick A., Peeters B., Langouche L., et al. Adrenal function and dysfunction in critically ill patients. *Nat Rev Endocrinol.* 2019; 15(7): 417–27. DOI: 10.1038/s41574-019-0185-7
- [30] Van den Berghe G., De Zegher F., Veldhuis J.D., et al. Thyrotrophin and prolactin release in prolonged critical illness: dynamics of spontaneous secretion and effects of growth hormone-secretagogues. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997; 47(5): 599–12. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1997.3371118.x
- [31] Vanhorebeek I., Langouche L., Van den Berghe G. Endocrine aspects of acute and prolonged critical illness. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006; 2(1): 20–31. DOI: 10.1038/ncpendmet0071
- [32] Bacci V., Schussler G.C., Kaplan T.B. The relationship between serum triiodothyronine and thyrotropin during systemic illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982; 54: 1229–35. DOI: 10.1210/jcem-54-6-1229
- [33] Moshang T., Parks J.S., Baker L., et al. Low serum triiodothyronine in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975; 40: 470–3. DOI: 10.1210/jcem-40-3-470
- [34] Peeters R.P., Wouters P.J., Van Toor H., et al. Serum 3,3,5-triiodothyronine (rT3) and 3,5,3-triiodo-thyronine/rT3 are prognostic markers in critically ill patients and are associated with postmortem tissue

- deiodinase activities. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 4559–65. DOI: 10.1210/jc.2005-0535
- [35] *Fliers E., Guldenaar S.E., Wiersinga W.M., et al.* Decreased hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in patients with nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 4032–6. DOI: 10.1210/jcem.82.12.4404
- [36] *Boelen A., Kwakkel J., Thijssen-Timmer D.C., et al.* Simultaneous changes in central and peripheral components of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in lipopolysaccharide-induced acute illness in mice. *J Endocrinol.* 2004; 182: 315–23. DOI: 10.1677/joe.0.1820315
- [37] *Mebis L., Debaveye Y., Ellger B., et al.* Changes in the central component of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in a rabbit model of prolonged critical illness. *Crit Care.* 2009; 13: R147. DOI: 10.1186/cc8043
- [38] *Mebis L., Langouche L., Visser T.J., et al.* The type II iodothyronine deiodinase is upregulated in skeletal muscle during prolonged critical illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 3330–3. DOI: 10.1210/jc.2007-0510
- [39] *Артыкбаева Г.М.* Роль дейодиназ 1-го и 2-го типа в метаболизме тиреоидных гормонов (обзор литературы). *Проблемы эндокринологии.* 2016; 62(2): 46–51. DOI: 10.14341/probl201662246-52 [Artykbaeva G.M. Role of type 1 and 2 deiodinases in thyroid metabolism (review). *Problemy Endokrinologii.* 2016;62(2):46–51. DOI: 10.14341/probl201662246-52 (In Russ)]
- [40] *Mebis L., Paletta D., Debaveye Y. et al.* Expression of thyroid hormone transporters during critical illness. *Eur J Endocrinol.* 2009; 161: 243–50. DOI: 10.1530/eje-09-0290.
- [41] *Ma S.F., Xie L., Pino-Yanes M., et al.* Type 2 deiodinase and host responses of sepsis and acute lung injury [published correction appears. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013; 49(4): 689. DOI: 10.1165/rcmb.2011-0179OC
- [42] *Berghe Van den G., de Zegher F., Lauwers P.* Dopamine and the sick euthyroid syndrome in critical illness. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994; 41: 731–7. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02787.x
- [43] *Faglia G., Ferrari C., Beck-Peccoz P., et al.* Reduced plasma thyrotropin response to thyrotropin releasing hormone after dexamethasone administration in normal subjects. *Horm Metab Res.* 1973; 5: 289–92. DOI: 10.1055/s-0028-1093930
- [44] *Crowder C.M., Evers A.S.* Mechanisms of anesthetic action. Cambridge: Cambridge University Press, 2011; 359–84. DOI: 10.1017/CBO9780511781933.025
- [45] *Peeters R.P., van der Geysen S., Wouters P.J., et al.* Tissue thyroid hormone levels in critical illness. *J Clin Endocrinol Metabolism.* 2005; 90(12): 6498–507. DOI: 10.1210/jc.2005-1013
- [46] *Liu J., Wu X., Lu F., et al.* Low T3 syndrome is a strong predictor of poor outcomes in patients with community-acquired pneumonia. *Sci Rep.* 2016; 6: 22271. DOI: 10.1038/srep22271
- [47] *Vincent J.L., Quintairos E., Silva A., et al.* The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care.* 2016; 20(1): 257. DOI: 10.1186/s13054-016-1403-5
- [48] *Рябов Г.А.* Гипоксия критических состояний. М.: Медицина; 1988. [Ryabov G.A. Hypoxia of critical conditions. Moscow: Medicine, 1988. (In Russ)]