



Некоторые гуморальные дисфункции у пациентов с хроническим нарушением сознания (обзор литературы)

П. ПРАДХАН^{1,2*}, М. В. ПЕТРОВА^{1,2}, И. В. БОРИСОВ¹, А. М. ФИСУН⁶, Д. В. ПРОТАСОВА³, Л. М. ЦЕНЦИПЕР²⁻⁵

¹ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Российская Федерация

² Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

³ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова, филиал Национального медицинского исследовательского центра имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, г. Саратов, Российская Федерация

Поступила в редакцию 11.11.2025 г.; дата рецензирования 27.02.2026 г.

РЕЗЮМЕ

Цель – провести анализ литературы, посвященной проблеме эндокринных нарушений у пациентов с хроническим нарушением сознания (ХНС), находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии в связи с хроническим критическим состоянием.

Материалы и методы. Проведен систематический обзор англо- и русскоязычной литературы (PubMed, Scopus, Web of Science и др.) за 2006–2024 гг. Отобраны 50 публикаций (систематические обзоры) с данными о гормональном статусе пациентов с ХНС, находящихся в хроническом критическом состоянии (ХКС).

Результаты. В большинстве случаев авторы отмечали дисрегуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (утрата суточной вариабельности синтеза кортизола, нарушения соотношения АКТГ/кортизол, вторичная надпочечниковая недостаточность). Для нарушений гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси характерен синдром нетиреоидной патологии («низкий Т3»), связанный с тяжестью состояния и летальностью. В рамках дисфункции гипоталамо-гипофизарно-гонадотропной оси нередко развивается гипогонадотропный гипогонадизм. Многие эндокринные дисфункции связаны в том числе с нарушением циркадных ритмов. Пароксизмальная симпатическая гиперактивность – ключевой фактор в гормональном профиле и клинической картине. Рекомендованы: скрининг надпочечниковой недостаточности, проведение заместительной гормональной терапии.

Заключение. У пациентов с ХНС часто развиваются различные эндокринные дисфункции, которые могут значимо влиять на течение и прогноз заболевания. Ранняя идентификация и мультидисциплинарная коррекция гуморальных нарушений потенциально улучшают и функциональные исходы. Требуется проспективные, мультицентровые исследования для стандартизации диагностики центральной надпочечниковой недостаточности и оценки эффективности гормон-таргетных вмешательств.

Ключевые слова: хроническое нарушение сознания, хроническое критическое состояние, эндокринная дисфункция, АКТГ, кортизол, синдром низкого Т3, пароксизмальная симпатическая гиперактивность, циркадные ритмы

Для цитирования: Прадхан П., Петрова М. В., Борисов И. В., Фисун А. М., Протасова Д. В., Ценципер Л. М. Некоторые гуморальные дисфункции у пациентов с хроническим нарушением сознания (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2026. – Т. 23, № 2. – С. 111–120. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2026-23-2-111-120>.

Some aspects of the humoral dysfunctions in patients with chronic disorders of consciousness (literature review)

PRANIL PRADHAN^{1,2*}, MARINA V. PETROVA^{1,2}, ILYA V. BORISOV¹, ALEXEY M. FISUN⁶, DIANA V. PROTASOVA³, LYUBOV M. TSENTSIPER²⁻⁵

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Intensive Care and Rehabilitation, Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

³ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Polenov Russian Scientific Research Neurosurgical Institute – Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

⁵ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁶ Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

Received 11.11.2025; review date 27.02.2026

ABSTRACT

The objective was to analyze the literature on neuroendocrine dysfunctions in patients with chronic disorders of consciousness (DoC), who are in intensive care units due to their chronic critical condition.

Materials and methods. We conducted a systematic review of English- and Russian-language sources (PubMed, Scopus, Web of Science, etc.) from 2006 to 2024. Fifty publications (systematic reviews) were included that provided data on hormonal status in patients with DoC and chronic critical illness (CCI).

Results. In most cases, the authors indicated hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA-axis) dysregulation (blunted diurnal cortisol variation, ACTH-cortisol dissociation, secondary adrenal insufficiency). The HPT-axis dysregulation frequently shows non-thyroidal illness syndrome («low T3»), associated with severity and mortality. The HPG-axis dysregulation is frequently accompanied by the development of hypogonadotropic hypogonadism. Many endocrine dysfunctions are associated, among other things, with circadian rhythm disorders. Paroxysmal sympathetic hyperactivity (PSH) is a major modifier of both endocrine profiles and clinical expression. Suggested practices include screening for adrenal insufficiency, hormone replacement therapy.

Conclusions. In patients with chronic disorders of consciousness, various endocrine dysfunctions commonly occur and may have a significant impact on disease course and prognosis. Early identification and multidisciplinary management of hormonal dysfunctions potentially improve

functional outcomes. Prospective, multicenter studies are warranted to standardize diagnostics for central adrenal insufficiency and to assess the effectiveness of hormone-directed interventions.

Keywords: chronic disorders of consciousness, chronic critical illness, endocrine dysfunction, ACTH, cortisol, low-T3 syndrome, paroxysmal sympathetic hyperactivity, circadian rhythms

For citation: Pradhan P., Petrova M. V., Borisov I. V., Fisun A. M., Protasova D. V., Tsentsiper L. M. Some aspects of the humoral dysfunctions in patients with chronic disorders of consciousness (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2026, Vol. 23, № 2, P. 111–120. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2026-23-2-111-120>.

* Для корреспонденции:
Праинл Прадхан
E-mail: pranilpr@gmail.com

* Correspondence:
Pranil Pradhan
E-mail: pranilpr@gmail.com

Введение

Хроническое нарушение сознания (ХНС) развивается после тяжелого повреждения головного мозга различной этиологии. Отечественные клинические рекомендации определяют ХНС как состояния, развивающиеся после комы и сопровождающиеся восстановлением бодрствования без полного восстановления осознанной деятельности в сроки, как правило, > 28 дней после повреждения головного мозга (возможно установление диагноза и в более ранние сроки, если разрешение комы и формирование клинической картины синдрома ареактивного бодрствования (САБ)/вегетативного состояния (ВС) или состояния минимального сознания (СМС) происходит до 28 дней) [1, 2]. На сегодняшний день выделяют следующие формы ХНС: САБ/ВС, СМС плюс «+» или минус (СМС «-»).

Диагностика ХНС включает в себя повторные структурированные клинические обследования и использование специальных шкал, таких как шкала выхода из комы (CRS-R), для оценки уровня сознания [1]. ЭЭГ и функциональная нейровизуализация становятся новыми инструментами для дифференциации СМС «+» и СМС «-», позволяя выявить различные паттерны мозговой активности. Исследования метаболизма глюкозы в головном мозге, как правило, демонстрируют его снижение. Выделяют метаболические паттерны, характерные для пациентов с САБ, СМС «-» и СМС «+» [44], которые могут обеспечить более объективную основу для диагностики и помочь в разработке индивидуальных стратегий реабилитации [9]. Дифференциация форм ХНС важна для прогноза и выбора лечебной тактики [9, 16, 27, 35]. Пациенты с СМС «+» имеют более высокую вероятность восстановления сознания, чем больные с СМС «-». После восстановления ясного сознания многие пациенты даже через шесть месяцев продолжают демонстрировать высокие уровни инвалидизации и низкой функциональной активности [4, 27].

Следует отметить, что пациенты с ХНС не представляют собой однородную группу. Они могут быть компенсированными по витальным функциям, иметь нормальные паттерны дыхания, кровообращения, температурного баланса, метаболизма. Однако существуют больные, которые в течение длительного времени нуждаются в коррекции гемодинамических, дыхательных, метаболических

расстройств, инфекционных осложнений – находящиеся в хроническом критическом состоянии (ХКС) [1, 4, 9, 27].

Лечение больных с ХНС, находящихся в ХКС, направлено на коррекцию гемодинамических, вегетативных, метаболических нарушений, лечение инфекционных осложнений. Пациентам с СМС «+» проводят терапию, направленную на сохранение оставшихся коммуникативных функций, в то время как пациентам с СМС «-» могут потребоваться другие подходы [43].

Помимо явных неврологических нарушений, все больше исследований подчеркивают сложную взаимосвязь между тяжелым повреждением головного мозга, нарушением сознания и системными физиологическими изменениями, особенно в отношении гормональной регуляции. Несмотря на хорошо изученные нейрофизиологические механизмы, лежащие в основе ХНС, возрастающее внимание уделяется также системным изменениям, в частности – нейроэндокринной регуляции [1, 9, 27, 35]. ХНС часто сопровождаются значительными нейроэндокринными нарушениями, которые могут повлиять на течение заболевания, прогноз и общие результаты лечения пациентов.

В основе гормональных нарушений у пациентов с ХНС могут находиться различные причины. Наиболее очевидными являются вторичная и третичная гормональная недостаточность вследствие травмы или ишемии, которые приводят к значительным структурным и функциональным нарушениям гипоталамо-гипофизарных структур. У пациентов в ХКС причины возникновения гормонального дисбаланса до конца не изучены [4, 5, 8, 19, 33]. Целый ряд работ показывает, что существенную роль в гормональном дисбалансе могут играть нарушения циркадных ритмов, развитие синдрома пароксизмальной симпатической гиперактивности, гиперкатаболизма с выраженной потерей массы тела [3]. Гормональный дисбаланс может оказывать влияние на уровень сознания, нейропластичность и общую способность к восстановлению. Понимание эндокринных нарушений становится важной частью комплексного подхода к диагностике и терапии пациентов с ХНС, особенно в условиях отделений реанимации и длительного ухода.

Цель – провести анализ литературы, посвященной проблеме эндокринных нарушений у пациентов с хроническим нарушением сознания, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Материалы и методы

Информационный поиск проводили в международных и отечественных базах данных: PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, Google Scholar и eLibrary. Были использованы как англоязычные, так и русскоязычные источники, преимущественно опубликованные в период с 2003 г. по 2024 г., с приоритетом к работам последних 6 лет. Подбор литературы осуществляли с использованием ключевых слов и их комбинаций: «хроническое нарушение сознания», «вегетативное состояние», «состояние минимального сознания», «нейроэндокринная дисфункция», «АКТГ», «кортизол», «тиреоидные гормоны», «тестостерон», «мелатонин», «гормональный профиль ХНС», «критическое состояние», «пароксизмальная симпатическая гиперактивность», «циркадный ритм», «chronic/prolonged disorder of consciousness», «vegetative state», «unresponsive wakefulness syndrome», «minimal consciousness state», «hormonal disorders», «endocrine dysfunctions», «Cortisol», «thyroid hormones», «ACTH», «Melatonin», «circadian rhythm», «melatonin», «testosterone», «steroid hormones», «hormone level in UWS», «chronic critical illness», «paroxysmal sympathetic hyperactivity syndrome». Использованы только исследования, опубликованные в рецензируемых журналах, клинические наблюдения, мета-анализы, клинические рекомендации и официальные протоколы по диагностике и лечению ХНС.

Первично были отобраны 107 публикаций, из которых в дальнейшем для финального анализа и включения в обзор было выбрано 50 наиболее актуальных и релевантных работ, соответствующих критериям включения. Критериями включения служили: наличие полнотекстовой версии статьи, представленные клинические данные о гормональном статусе у пациентов с ХНС, находящихся в ХКС, в отделении реанимации и интенсивной терапии, указание методов исследования и диагностических подходов, а также исследование связи выявленных гормональных нарушений с клиническими исходами. Были исключены статьи, представленные только в виде аннотаций или абстрактов без доступа к полному тексту, а также материалы с нерепрезентативными или недостаточно описанными результатами.

Все включенные публикации были проанализированы по структуре представленных данных. Проведена сравнительная оценка гормональных осей, а также факторов, влияющих на их дезрегуляцию – циркадных, метаболических, медикаментозных и связанных с синдромом пароксизмальной симпатической гиперактивности. Полученная информация представлена в тематических разделах статьи с акцентом на клиническую значимость и возможное применение в клинической практике.

Нейроэндокринная дезрегуляция при ХНС

Нейроэндокринная регуляция в норме – это сложный и многоуровневый процесс, в котором

участвуют различные нервные, иммунные и гормональные механизмы [17, 38, 48].

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (ГГН), гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная и гипоталамо-гипофизарно-гонадная (ГПГ) оси являются важнейшими компонентами эндокринной системы, каждая из которых как по отдельности, так и все вместе играют важную роль в поддержании физиологического гомеостаза. Они регулируют различные функции организма, включая реакцию на стресс, обмен веществ и репродуктивные процессы [17, 32, 33, 35, 37]. Патофизиология гормональной дисфункции при ХКС включает в себя изменения в функциях центральной и вегетативной нервной и иммунной систем, снижение пульсирующей секреции гормонов передней доли гипофиза с пропорционально сниженными концентрациями периферических анаболических гормонов. Одна из причин – нарушение секреции либеринов в гипоталамусе [41].

Воспалительный ответ (повышенные уровни цитокинов), оксидативный стресс, изменения мозгового кровотока, применение седативных/анальгетических препаратов (особенно опиоидов), играют существенную роль в нарушении нейроэндокринной функции организма [8, 5, 29]. Длительная иммобилизация, дефицит питательных веществ, рецидивирующие инфекции и полипрагмазия в значительной степени способствуют гормональной дисфункции [18, 31, 38]. Пароксизмальная симпатическая гиперактивность и гормональная дисфункция чаще всего встречаются у пациентов, перенесших ЧМТ [18, 27]. Так, пароксизмальная симпатическая гиперактивность наблюдается при травматической этиологии ХНС у 80–92% пациентов, при гипоксическом поражении ГМ – у 10% [19]. Пациенты с травматической этиологией ХНС чаще всего имеют дефицит гормона роста, вторичную надпочечниковую недостаточность, вторичный гипотиреоз и гипогонадотропный гипогонадизм [7].

Подобная тенденция подтверждается и данными о функции аденогипофиза: среди 87 пациентов с ХНС значительное большинство, 62 случая (71,3%), продемонстрировали отклонение уровней гормонов гипофиза от нормы. Из них у 42 (67,7%) пациентов имело место нарушение секреции одного гормона, в то время как 20 (32,3%) пациентов продемонстрировали изменения концентрации двух и более гормонов [42]. По сравнению с пациентами с нормальным уровнем гормонов, у пациентов с аномальным уровнем была обнаружена более высокая доля пароксизмальной симпатической гиперактивности [6, 49].

Нарушения в ГГН системе и их клиническое значение. Нейроэндокринная регуляция у пациентов с ХНС в первую очередь нарушается на уровне гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, ключевыми гормонами которой являются адренокортикотропный гормон (АКТГ) и кортизол. При исследовании 54 пациентов с ХНС было

обнаружено нарушение суточного ритма секреции АКТГ и кортизола. У пациентов с более низкими баллами CRS-R наблюдалась тенденция к повышению уровня кортизола вечером и ночью (21:00 и 24:00) ($p < 0,01$). У пациентов первой (BC/САБ) и второй (СМС «-») групп была выявлена сильная прямая корреляция между индексом CRS-R при поступлении и утренним уровнем кортизола. С другой стороны, у пациентов третьей группы (СМС «+») наблюдалась обратная корреляция между индексом CRS-R и уровнем кортизола в 18:00, корреляция Пирсона ($r = -0,591$) [5].

Дополнительным патофизиологическим фактором, усугубляющим гормональный дисбаланс, является синдром пароксизмальной симпатической гиперактивности, часто выявляемый у пациентов с ХНС. Повышенная активность симпатической нервной системы нарушает механизмы отрицательной обратной связи в ГГН-оси, и приводя к еще большему смещению ритма секреции кортизола и АКТГ [5, 6].

Эти наблюдения находят подтверждение в данных многоцентрового исследования. Так, при обследовании 208 пациентов с ХНС было выявлено, что более высокий уровень АКТГ был характерен для больных с более высокой оценкой по шкале исходов Глазго (ШИГ) (ШИГ ≥ 3) по сравнению с подгруппой с неблагоприятным исходом (ШИГ < 3), $p = 0,036$. Отношение шансов [OR] для уровней АКТГ составило 0,928 (95% доверительный интервал (ДИ) = 0,873–0,985), $p = 0,014$ [48].

В то же время пациенты с нарушением соотношения АКТГ и кортизола (два экспресс-теста с косинтропином) демонстрировали значительно более высокий уровень летальности в стационаре (55%) по сравнению с пациентами без диссоциации (25,7%) ($p = 0,013$). Недостаточность кортикостероидов, связанная с критическим заболеванием, не была предиктором летального исхода в отделении интенсивной терапии [40].

Исследование, в котором изучалась динамика изменений ГГН оси у пациентов с ХНС, находящихся в ХКС и в течение длительного времени получающих терапию в условиях ОРИТ, показало подавление ее функций [34]. Одной из причин называют хроническое воспаление, которое может затрагивать пути, контролируемые аннексином А1. Кроме того, роль циркулирующего проопиомеланокортина или его фрагментов в регуляции ГГН оси, помимо АКТГ, также требует дальнейшего изучения [21]. Очевидно, что лечение пациентов, длительно находящихся в отделении интенсивной терапии, синтетическими кортикостероидами, часто в высоких дозах для уменьшения гипервоспаления по таким показаниям, например, как респираторный дистресс-синдром взрослых [38], может дополнительно повышать риск подавления оси ГГН и развития надпочечниковой недостаточности [11].

У пациентов с ХНС, находящихся в ХКС, с длительным пребыванием в отделении интенсивной терапии, зачастую при пониженных, а иногда даже

аномально низких уровнях свободного кортизола в плазме, уровень АКТГ в плазме не повышен, что кажется парадоксальным, особенно при ХКС [34]. Исследование, выявившее низкие приросты АКТГ в ответ на внутривенное введение болюса кортикотропин релизинг гормона, предполагает подавление центральной ГГН оси у пациентов с длительным пребыванием в отделении интенсивной терапии [46]. Надпочечниковая недостаточность может способствовать пролонгированию ХКС. Будущие рандомизированные контролируемые исследования должны изучить влияние лечения надпочечниковой недостаточности на течение ХНС у пациентов в ХКС.

В настоящее время точные диагностические тесты, позволяющие выявить центральную (вторичную) надпочечную недостаточность у пациентов, находящихся в критическом состоянии, отсутствуют [25]. На сегодняшний день предложено несколько препаратов для лечения надпочечниковой недостаточности: гидрокортизон, АКТГ и кортикотропин релизинг гормон. Внутривенное введение гидрокортизона является терапевтическим вариантом, поэтому ежедневная доза, которая не превышает суточную продукцию кортизола, была определена у пациентов отделения интенсивной терапии приблизительно в 60 мг в день, вместо стрессовой дозы – 200 мг, чтобы предотвратить нецелевые эффекты [10]. Предпочтительнее назначать 40 мг гидрокортизона утром и 20 мг днем, с последующим снижением до самой низкой эффективной дозы. Альтернативной стратегией могло бы быть введение болюсных инъекций синтетических аналогов АКТГ, хотя в настоящее время оптимальное количество и доза остаются не установленными. Непрерывная инфузия синтетического аналога кортикотропин релизинг гормона, как было показано в исследовании на мышах, восстанавливала пульсирующую секрецию АКТГ и нормализовала адренкортикальный стероидогенез [25]. Конечно, эти альтернативные методики могут иметь побочные эффекты, поэтому требуется проведение дальнейших исследований. Тем не менее, при подозрении на надпочечниковую недостаточность не следует откладывать назначение заместительной гормональной терапии [11, 25, 42].

Щитовидная железа и синдром нетиреодной болезни. Наряду с нарушениями ГГН-оси, значительные изменения затрагивают и гипоталамо-гипофизарно-тиреодную ось. Наиболее часто встречается синдром эутиреодной патологии (синдром нетиреодной болезни или синдром «низкого Т3»). Гормоны щитовидной железы необходимы для нормального развития и функционирования головного мозга. Они влияют на нейрогенез, миелинизацию и синаптическую пластичность, которые имеют решающее значение для активности когнитивных процессов и сознания.

У пациентов в ХКС нередко пульсирующая секреция тиреотропного гормона (ТТГ) снижается,

так же, как и уровни Т4, и Т3. Снижение уровня Т3 положительно коррелирует с уменьшением пульсирующего выброса ТТГ. Нарушение периферического метаболизма – еще один фактор развития синдрома «низкого Т3». Это происходит за счет двух основных механизмов: снижения активности ферментов, превращающих Т4 в Т3, и индукции активности дейодиназы 3-го типа, которая конвертирует Т4 в реверсивный Т3 [45].

Согласно данным одного из исследований, аномальный уровень ТТГ и свободного трийодтиронина/свободного тироксина (FT3/FT4) был обнаружен в 19 случаях (30,6%) из 87 пациентов с ХНС, из них 61 находились в ВС/САБ и 26 – в СМС. Пациенты с аномальным уровнем гормонов имели более низкие показатели по шкале CRS-R ($p < 0,001$) [31]. В других работах показано, что низкие уровни Т3, Т4 по сравнению с группой с низким уровнем только Т3 у 47 пациентов с септическим шоком с синдромом эутиреоидной болезни связан с более тяжелыми клиническими проявлениями заболевания, включая более высокие показатели летальности ($p = 0,0001$), увеличением числа случаев органной недостаточности ($p = 0,0001$), более выраженной зависимостью от вазопрессоров ($p = 0,0001$) и ухудшением лабораторных и гемодинамических показателей [24].

Сходные результаты были получены в двух независимых исследованиях, проведенных в Индии. В одном из них было показано, что среди 119 пациентов, находившихся в критическом состоянии, синдром эутиреоидной болезни наблюдали у 84 (71%), а низкий уровень Т3, как наиболее распространенное отклонение от нормы, – у 53 (63%). Частота синдрома эутиреоидной болезни была значительно выше среди умерших (93%, 28/30) по сравнению с выжившими (63%, 56/89), $p = 0,002$. Умершие больные демонстрировали значительно более низкие уровни Т3 и ТТГ, а также более низкие соотношения FT3/FT4 [26]. Аналогичные данные представлены и в другом исследовании, включившем 100 пациентов в критическом состоянии с диагнозами: сепсис (34 пациента), дыхательная недостаточность (26 пациентов) и сердечная недостаточность (20 пациентов), острая почечная недостаточность (12 пациентов), диабетический кетоацидоз (8 пациентов). Большинство пациентов (63%) продемонстрировали отклонения функции щитовидной железы. Снижение уровня Т3 было выявлено у 56% пациентов, снижение уровня Т4 – у 12%. Повышенный уровень Т4 наблюдали лишь в 2% случаев, а пониженный уровень ТТГ – у 3% [12]. Вопрос о необходимости коррекции синдрома «низкого Т3» на сегодняшний день остается дискутабельным.

Гонадная дисфункция при ХНС. Гормональные оси, регулирующие репродуктивную функцию, также страдают у пациентов с ХНС. В исследовании А. О. Ивановой и др. (2023) было обследовано 30 женщин с различной степенью ХНС. У всех пациенток проводили измерение уровней в сыворотке

крови: фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, общего тестостерона, эстрадиола, FT3, FT4, ТТГ, АКТГ, кортизола, антимюллерова гормона и мелатонина. Исследование выявило, что среди пациентов с ХНС гипогонадотропная форма овариальной недостаточности встречалась у 36,7% женщин, тогда как нормогонадотропная форма – у 63,3%. В рамках исследования были разработаны три математические модели для прогнозирования восстановления ясного сознания у пациентов с ХНС. Ключевыми прогностическими факторами в этих моделях стали уровни ТТГ, пролактина, ФСГ, антимюллерова гормона, общего тестостерона, а также возраст пациенток [3].

Исследование Yu. H. Zhong et al. (2019) показало связь уровня половых гормонов с восстановлением сознания после ЧМТ. В работу были включены 92 мужчины и 32 женщины 18–74 лет. Забор крови проводили в течение первой недели, преимущественно утром; у женщин – с учетом фазы цикла. У мужчин с восстановлением сознания регистрировали более высокие уровни ФСГ ($3,40 \pm 2,26$ мМЕ/л против $2,13 \pm 1,62$ мМЕ/л; $p = 0,007$) и тестостерона ($2,69 \pm 1,95$ нг/мл против $0,93 \pm 0,72$ нг/мл; $p < 0,001$), а также более низкие показатели прогестерона ($0,22 \pm 0,17$ против $0,31 \pm 0,22$ нг/мл; $p = 0,029$) и пролактина ($23,90 \pm 11,22$ против $31,44 \pm 17,27$ нг/мл; $p = 0,014$). Логистический анализ подтвердил прогностическую ценность тестостерона (OR = 3,495; 95% ДИ: 1,792–6,815; $p < 0,001$); нормальный или высокий его уровень снижал риск длительного бессознательного состояния (HR = 2,12; 95% CI: 1,22–3,66; $p = 0,007$). У женщин с восстановлением сознания выявлены более высокие уровни эстрадиола (76,79 против 18,26 пг/мл; $p < 0,001$), прогестерона (1,66 против 0,20 нг/мл; $p < 0,001$) и пролактина (61,63 против 33,28 нг/мл; $p < 0,001$). Однако их гормональный профиль не имел значимого прогностического влияния после учета клинических предикторов [50].

Циркадные ритмы и мелатонин. У млекопитающих супрахиазматическое ядро в гипоталамусе действует как основной стимулятор, синхронизирующий физиологическую, эндокринную, нервную и поведенческую активность с суточными циклами света и темноты. Помимо супрахиазматического ядра, каждая периферическая клетка, ткань и орган также обладают «периферическими часами», которые синхронизированы с «основными часами». Циркадные часы регулируют секрецию многих гормонов, как кортизол, мелатонин и половые гормоны, следуя определенным суточным графикам [20, 30].

У пациентов с ХНС нарушение циркадных ритмов может влиять на восстановление сознания. Исследования показали, что оптимизация циркадных ритмов у таких пациентов может привести к улучшению сознания и когнитивных функций [20].

Мелатонин играет важную роль в поддержании циркадных ритмов. Он вырабатывается

Основные гормональные нарушения и их клиническое значение при ХНС Main hormonal disorders and their clinical significance in DoC

Гормональная ось	Частые нарушения	Клиническое значение
Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая	Повышение кортизола, диссоциация АКТГ/кортизол	Нарушение суточных ритмов, ухудшение прогноза
Гипоталамо-гипофизарно-щитовидная	Низкий Т3/Т4, нормальный ТТГ	Связан с высокой летальностью и тяжестью ХНС
Гипоталамо-гипофизарно-гонадная	Снижение тестостерона, ЛГ, ФСГ, эстрадиола	Меньшая вероятность восстановления сознания [1]
Мелатонин	Снижение ночной секреции	Циркадные нарушения, ухудшение сна и бодрствования

пищевидной железой преимущественно в ночное время под контролем супрахиазматических ядер гипоталамуса. Этот нейрогормон способствует синхронизации внутренних ритмов, и его дисбаланс может негативно повлиять на различные функции организма, в частности на цикличность синтеза гормонов передней долей гипофиза [13]. В исследовании, проведенном в 2024 г., были изучены циркадные ритмы секреции мелатонина и кортизола, а также циклы сна и бодрствования у пациентов с ХНС вследствие тяжелой ЧМТ, находящихся в ХКС. Было показано, что большинство больных в значительной степени сохраняют ритмичную секрецию мелатонина и кортизола. У 90,74% пациентов наблюдался один четкий пик секреции мелатонина (акрофаза), что указывает на сохраненную ритмичность. У 91,8% из них пик секреции мелатонина приходился на ночное время. Была выявлена значимая обратная корреляция между вечерним уровнем кортизола и мелатонина ($r_s = 0,61, p < 0,05$), что свидетельствует о сохраненной синхронизации между этими гормонами. Большинство пациентов (69,3%) спали с 2:00 до 4:00 утра. На фоне низкой интенсивности освещения в отделении интенсивной терапии (дневная освещенность не превышала 200 люкс) пациенты спали больше ночью, чем днем [22].

В другом исследовании, включавшем 22 пациента с ХНС, было показано, что средний уровень ночного мелатонина у всех больных составлял $18,54 \pm 21,20$ пг/мл, тогда как у здоровых добровольцев – $97,58 \pm 13,07$ пг/мл [46]. В отчете о лечении двух пациентов мужского пола в возрасте 37 лет измеряли два биологических маркера кортизола в моче: 6-сульфатоксимелатонин и свободный кортизол каждые 2 часа в течение 24 часов. Оба пациента изначально не демонстрировали ритмическую секрецию биологических маркеров [15].

Таким образом, на сегодняшний день существуют противоречивые данные о сохранности или нарушениях циркадного ритма у пациентов с ХНС. Возможно, это связано с гетерогенностью групп. В любом случае, этот важный вопрос требует дальнейшего изучения, а пристальное внимание врачей и медицинского персонала к формированию этих ритмов (регуляция освещения, шумовой нагрузки, режима введения препаратов и питания) будет способствовать улучшению прогноза у данной категории больных.

Основные гормональные нарушения у пациентов с ХНС представлены в таблице.

Заключение

У пациентов с ХНС, находящихся в ХКС, нередко развиваются нейроэндокринные изменения, оказывающие значительное влияние на клиническое течение и исход заболевания. Нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, дисфункция щитовидной железы, а также гонадные нарушения выявляются у большинства пациентов с ХНС и напрямую коррелируют с тяжестью состояния и прогностическими показателями [2, 3, 18, 25]. Существенную роль в развитии гормонального дисбаланса играет синдром пароксизмальной симпатической гиперактивности, который может дополнительно нарушать регуляцию гипоталамических и стволовых структур [18, 27]. Циркадная дизрегуляция, включающая снижение мелатонина и нарушение суточной секреции кортизола, также ассоциирована с ухудшением восстановления [41, 44, 45]. Раннее выявление и коррекция гормональных дисфункций может существенно повысить эффективность нейрореабилитации [3, 25, 29].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors states that he has no conflict of interests.

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

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Белкин А. А., Александрова Е. В., Ахутина Т. В., Заболотских И. Б. Хронические нарушения сознания: клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2023. – Т. 3. – С. 7–42. <http://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-3-7-42>.
2. Иванова А. О., Кондратьева Е. А., Ярмолинская М. И. и др. Случаи хронического нарушения сознания в акушерско-гинекологической практике // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69, № 6. – С. 31–42. <http://doi.org/10.17816/JOWD69631-42>.
3. Иванова А. О., Ярмолинская М. И., Кондратьева Е. А. Особенности гормонального статуса и возможности прогнозирования исходов у больных различными формами хронического нарушения сознания // Журнал акушерства и женских болезней. – 2023. – Т. 72, № 3. – С. 39–51. <http://doi.org/10.17816/JOWD370684>.
4. Некрасова Ю. Ю., Гречко А. В., Канарский М. М. и др. Трехгодичная выживаемость и динамика уровня сознания у пациентов с последствиями тяжелых повреждений головного мозга на амбулаторном этапе // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2023. – Т. 17, № 3. – С. 31–40. <http://doi.org/10.54101/ACEN.2023.3.4>.
5. Рыбаков Г. Ю., Кондратьева Е. А., Ценципер Л. М. и др. Некоторые аспекты функционирования гипофизарно-надпочечниковой и вегетативной нервной систем у пациентов с хроническими нарушениями сознания // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 5. – С. 63–70. <http://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-5-63-70>.
6. Ценципер Л. М., Терехов И. С., Шевелев О. А. и др. Синдром пароксизмальной симпатической гиперактивности (обзор) // Общая реаниматология. – 2022. – Т. 18, № 4. – С. 55–67. <http://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-4-55-67>.
7. Alfawares Y., Yang G. L., Lamichhane R. et al. Neuroendocrine dysfunction after TBI. hot topics in acute care surgery and trauma // Springer, Cham. – 2024. – P. 419–427. http://doi.org/10.1007/978-3-031-50117-3_25.
8. Bao W., Li X., Luo B. A novel prognostic approach to predict recovery in patients with chronic disorders of consciousness // Neurosci Bull. – 2019. – Vol. 35, № 5. – P. 953–954. <http://doi.org/10.1007/S12264-019-00369-6>.
9. Bernat J. L. Editorial: The natural history of chronic disorders of consciousness // Neurology. – 2010. – Vol. 75, № 3. – P. 206–207. <http://doi.org/10.1212/WNL.0B013E3181E8E960>.
10. Boonen E., Vervenne H., Meersseman P. et al. Reduced cortisol metabolism during critical illness // N Engl J Med. – 2013. – Vol. 368, № 16. – P. 1477–1488. <http://doi.org/10.1056/NEJMoal214969>.
11. Borresen S. W., Klose M., Glintborg D. et al. Approach to the patient with glucocorticoid-induced adrenal insufficiency // J Clin Endocrinol Metab. – 2022. – Vol. 107, № 7. – P. 2065–2076. <http://doi.org/10.1210/clinem/dgac151>.
12. Chethan Kumar K. L., Shivakumar K. M. Thyroid status among critically ill patients admitted in the intensive care unit of the government tertiary care hospital in Mandya: a retrospective study // International Journal of Advances in Medicine. – 2020. – Vol. 7, № 3. – P. 401–403. <http://doi.org/10.18203/2349-3933.IJAM20200527>.
13. Challet E., Pévet P. Melatonin in energy control: Circadian time-giver and homeostatic monitor // J Pineal Res. – 2024. – Vol. 76, № 4. – e12961. <http://doi.org/10.1111/JPI.12961>.
14. Chrétien M., Mbikay M. 60 years of POMC: From the prohormone theory to pro-opiomelanocortin and to proprotein convertases (PCSK1 to PCSK9) // J Mol Endocrinol. – 2016. – Vol. 56, № 4. – P. 49–62. <http://doi.org/10.1530/JME-15-0261>.
15. Gobert F., Luauté J., Raverot V. et al. Is circadian rhythmicity a prerequisite to coma recovery? Circadian recovery concomitant to cognitive improvement in two comatose patients // J. Pineal Res. – 2019. – Vol. 66, № 3. – e12555. <http://doi.org/10.1111/JPI.12555>.
16. Gosseries O., Boly M., Laureys S. Transcranial magnetic stimulation coupled to EEG: a new tool to assess brain function in coma. In: Vincent J. L. (eds) Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2013. Springer. http://doi.org/10.1007/978-3-642-35109-9_63.
17. Guo L. Z. A Review on the interaction between neuroendocrinology and immunology: hypothalamic-pituitary-thyroid axis in immunoendocrinology // Cutting Edge Research in Biology. – 2023. – Vol. 5. – P. 70–78. <https://stm.bookpi.org/CERB-V5/article/view/9796>.
18. Hassamal S. Chronic stress, neuroinflammation, and depression: an overview of pathophysiological mechanisms and emerging anti-inflammatory // Front Psychiatry. – 2023. – Vol. 14. – 1130989. <http://doi.org/10.3389/FPSYT.2023.1130989/PDF>.
1. Belkin A. A., Aleksandrova E. V., Akhutina T. V. et al. Chronic Disorders of Consciousness: guidelines of the All-Russian public organization “Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists”. *Annals of Critical Care*, 2023, no. 3, pp. 7–42. <http://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-3-7-42>.
2. Ivanova A. O., Kondratyeva E. A., Yarmolinskaya M. I. et al. Case reports of patients with chronic disorders of consciousness in obstetric and gynecological practice. *Journal of obstetrics and women's diseases*, 2020, vol. 69, no. 6, pp. 31–42. <http://doi.org/10.17816/JOWD69631-42>.
3. Ivanova A. O., Yarmolinskaya M. I., Kondratyeva E. A. The hormonal status and the possibility of predicting outcomes in patients with different types of chronic disorders of consciousness. *Journal of obstetrics and women's diseases*, 2023, vol. 72, no. 3, pp. 39–51. <http://doi.org/10.17816/JOWD370684>.
4. Nekrasova I. Y., Grechko A. V., Kanarskii M. M. et al. Three-year survival rate and changes in the level of consciousness in outpatients after severe brain injuries. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*, 2023, vol. 17, no. 3, pp. 31–40. <http://doi.org/10.54101/ACEN.2023.3.4>.
5. Rybakov G. Yu., Kondratyeva E. A., Tsentsiper L. M. et al. Some Aspects of Pituitary-Adrenal and Autonomic Nervous Systems Functioning in Patients with Chronic Consciousness Disorders. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2022, vol. 19, no. 5, pp. 63–70. <http://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-5-63-70>.
6. Tsentsiper L. M., Terekhov I. S., Shevelev O. A. et al. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity Syndrome (Review). *General Reanimatology*, 2022, vol. 18, no. 4, pp. 55–67. (In Russ.). <http://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-4-55-67>.
7. Alfawares Y., Yang G. L., Lamichhane R. et al. Neuroendocrine dysfunction after TBI. hot topics in acute care surgery and trauma. Springer, Cham, 2024, pp. 419–427. http://doi.org/10.1007/978-3-031-50117-3_25.
8. Bao W., Li X., Luo B. A novel prognostic approach to predict recovery in patients with chronic disorders of consciousness. *Neurosci Bull*, 2019, vol. 35, no. 5, pp. 953–954. <http://doi.org/10.1007/S12264-019-00369-6>.
9. Bernat J. L. Editorial: The natural history of chronic disorders of consciousness. *Neurology*, 2010, vol. 75, no. 3, pp. 206–207. <http://doi.org/10.1212/WNL.0B013E3181E8E960>.
10. Boonen E., Vervenne H., Meersseman P. et al. Reduced cortisol metabolism during critical illness. *N Engl J Med*, 2013, vol. 368, no. 16, pp. 1477–1488. <http://doi.org/10.1056/NEJMoal214969>.
11. Borresen S. W., Klose M., Glintborg D. et al. Approach to the patient with glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, vol. 107, no. 7, pp. 2065–2076. <http://doi.org/10.1210/clinem/dgac151>.
12. Chethan Kumar K. L., Shivakumar K. M. Thyroid status among critically ill patients admitted in the intensive care unit of the government tertiary care hospital in Mandya: a retrospective study. *International Journal of Advances in Medicine*, 2020, vol. 7, no. 3, pp. 401–403. <http://doi.org/10.18203/2349-3933.IJAM20200527>.
13. Challet E., Pévet P. Melatonin in energy control: Circadian time-giver and homeostatic monitor. *J Pineal Res*, 2024, vol. 76, no. 4, e12961. <http://doi.org/10.1111/JPI.12961>.
14. Chrétien M., Mbikay M. 60 years of POMC: From the prohormone theory to pro-opiomelanocortin and to proprotein convertases (PCSK1 to PCSK9). *J Mol Endocrinol*, 2016, vol. 56, no. 4, pp. 49–62. <http://doi.org/10.1530/JME-15-0261>.
15. Gobert F., Luauté J., Raverot V. et al. Is circadian rhythmicity a prerequisite to coma recovery? Circadian recovery concomitant to cognitive improvement in two comatose patients. *J. Pineal Res*, 2019, vol. 66, no. 3, e12555. <http://doi.org/10.1111/JPI.12555>.
16. Gosseries O., Boly M., Laureys S. Transcranial magnetic stimulation coupled to EEG: a new tool to assess brain function in coma. In: Vincent J. L. (eds) Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2013. Springer. http://doi.org/10.1007/978-3-642-35109-9_63.
17. Guo L. Z. A Review on the interaction between neuroendocrinology and immunology: hypothalamic-pituitary-thyroid axis in immunoendocrinology. *Cutting Edge Research in Biology*, 2023, vol. 5, pp. 70–78. <https://stm.bookpi.org/CERB-V5/article/view/9796>.
18. Hassamal S. Chronic stress, neuroinflammation, and depression: an overview of pathophysiological mechanisms and emerging anti-inflammatory. *Front Psychiatry*, 2023, vol. 14, 1130989. <http://doi.org/10.3389/FPSYT.2023.1130989/PDF>.

19. He J, Dang Y. Disorders of Consciousness. In: therapeutics of neural stimulation for neurological disorders. Springer, singapore. – 2023. – P. 379–384. http://doi.org/10.1007/978-981-99-4538-2_27.
20. Jagota A., Thummadi N. B., Kukkemane K. Circadian regulation of hormesis for health and longevity // *The science of hormesis in health and longevity*. – 2019. – P. 223–233. <http://doi.org/10.1016/B978-0-12-814253-0.00020-6>.
21. John C. D., Gavins F. N., Buss N. A. et al. Annexin A1 and the formyl peptide receptor family: neuroendocrine and metabolic aspects // *Curr Opin Pharmacol*. – 2008. – Vol. 8, № 6. – P. 765–776. <http://doi.org/10.1016/j.coph.2008.09.005>.
22. Kanarskii M., Nekrasova J., Kondatieva E. et al. Are circadian rhythms in disarray in patients with chronic critical illness? // *Sleep Med X*. – 2023. – Vol. 7. – 100101. <http://doi.org/10.1016/J.SLEEPX.2023.100101>.
23. Kanarskii M., Nekrasova J., Vitkovskaya V. et al. Effect of retinohypothalamic tract dysfunction on melatonin level in patients with chronic disorders of consciousness // *Brain Sci*. – 2021 – Vol. 11, № 5. – P. 559. <http://doi.org/10.3390/BRAINS11050559>.
24. Kovacevic M., Neseck-Adam V., Klokcic S. et al. Low T3 vs low T3T4 euthyroid sick syndrome in septic shock patients: A prospective observational cohort study. *World J Crit Care Med*. – 2024. – Vol. 13, № 3. – P. 96132. <http://doi.org/10.5492/WJCCM.V13.I3.96132>.
25. Langouche L., Téblick A., Gunst J. et al. The hypothalamus-pituitary-adrenocortical response to critical illness: a concept in need of revision // *Endocr Rev*. – 2023. – Vol. 44, № 6. – P. 1096–1106. <http://doi.org/10.1210/endo/bnad021>.
26. Lirio P, Santos M., Silva I. et al. Oxidative stress in substance use disorders: endogenous and exogenous mechanisms of repair // *Biochemistry*. May 2023. <http://doi.org/10.5772/INTECHOPEN.108886> <https://www.intechopen.com/chapters/85059>.
27. Llorens R., Ippoliti C., Navarro M. D. et al. Minimally conscious state plus versus minus: Likelihood of emergence and long-term functional independence // *Ann Clin Transl Neurol*. – 2024. – Vol. 11, № 3. – P. 719–728. <http://doi.org/10.1002/ACN3.51993>.
28. Lucca L. F., Lofaro D., Pignolo L. et al. Outcome prediction in disorders of consciousness: the role of coma recovery scale revised // *BMC Neurol*. – 2019. – Vol. 19. – 68. <http://doi.org/10.1186/s12883-019-1293-7>.
29. Medina II W. A., Conermann T. Opioid-induced endocrinopathy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; PMID: 32644637. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559211>.
30. Minnetti M., Hasenmajer V., Pofi R. et al. Fixing the broken clock in adrenal disorders: focus on glucocorticoids and chronotherapy // *Journal of Endocrinology*. – 2020. – Vol. 246, № 2. – R13–R31. <http://doi.org/10.1530/JOE-20-0066>.
31. Nathan A. Malnutrition: Impact on long-term conditions // *InnovAiT*. – 2021. – Vol. 14, №4. – P. 263–265. <http://doi.org/10.1177/1755738020919143>.
32. Nicolaides N. C., Charmandari E., Chrousos G. P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in human health and disease // *Introduction to translational cardiovascular research*. – 2015. – P. 91–107. http://doi.org/10.1007/978-3-319-08798-6_6.
33. Oyola M. G., Handa R. J. Hypothalamic-pituitaryadrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity // *Stress*. – 2017. – Vol. 20, № 5. – P. 476–494. <http://doi.org/10.1080/10253890.2017.1369523>.
34. Peeters B., Meersseman P., Vander Perre S. et al. Adrenocortical function during prolonged critical illness and beyond: a prospective observational study // *Intensive Care Med*. – 2018. – Vol. 44, № 10. – P. 1720–1729. <http://doi.org/10.1007/s00134-018-5366-7>.
35. Piradov M. A., Suponeva N. A., Ryabinkina Y. V. et al. Study of chronic post-comatose states: on the way to understanding the phenomenon of consciousness // Velichkovsky B. M., Balaban P. M., Ushakov V. L. (eds). *Advances in Cognitive Research, Artificial Intelligence and Neuroinformatics*. Intercogsci 2020. *Advances in Intelligent Systems and Computing*, vol. 1358. Springer, Cham. http://doi.org/10.1007/978-3-030-71637-0_60.
36. Praveen N. S., Modi K., Sethi B. et al. Study of non-thyroidal illness syndrome and its recovery in critically ill patients at a tertiary care centre in South India. *Indian J Endocrinol Metab*. – 2023. – Vol. 27, № 1. – P. 50–55. http://doi.org/10.4103/ijem.ijem_349_22.
37. Robayo A. M. M. Hypothalamus-Pituitary-Adrenal (HPA) axes and their relationship with stress, mood, personality, and neurocognitive functioning // *Logic, argumentation & reasoning*. – 2023. – Vol. 34. – P. 341–365. http://doi.org/10.1007/978-3-031-46742-4_11.
38. Şahin Ş. K., Aslan E. Inflammation as a neurobiological mechanism of cognitive impairment in psychological stress // *J Integr Neurosci*. – 2024. – Vol. 23, № 5. – P. 101. <http://doi.org/10.31083/JJIN2305101>.
19. He J, Dang Y. Disorders of Consciousness. In: therapeutics of neural stimulation for neurological disorders. Springer, singapore, 2023, pp. 379–384. http://doi.org/10.1007/978-981-99-4538-2_27.
20. Jagota A., Thummadi N. B., Kukkemane K. Circadian regulation of hormesis for health and longevity. *The science of hormesis in health and longevity*, 2019, pp. 223–233. <http://doi.org/10.1016/B978-0-12-814253-0.00020-6>.
21. John C. D., Gavins F. N., Buss N. A. et al. Annexin A1 and the formyl peptide receptor family: neuroendocrine and metabolic aspects. *Curr Opin Pharmacol*, 2008, vol. 8, no. 6, pp. 765–776. <http://doi.org/10.1016/j.coph.2008.09.005>.
22. Kanarskii M., Nekrasova J., Kondatieva E. et al. Are circadian rhythms in disarray in patients with chronic critical illness? *Sleep Med X*, 2023, vol. 7, 100101. <http://doi.org/10.1016/J.SLEEPX.2023.100101>.
23. Kanarskii M., Nekrasova J., Vitkovskaya V. et al. Effect of retinohypothalamic tract dysfunction on melatonin level in patients with chronic disorders of consciousness. *Brain Sci*, 2021 – Vol. 11, no. 5, pp. 559. <http://doi.org/10.3390/BRAINS11050559>.
24. Kovacevic M., Neseck-Adam V., Klokcic S. et al. Low T3 vs low T3T4 euthyroid sick syndrome in septic shock patients: A prospective observational cohort study. *World J Crit Care Med*, 2024, vol. 13, no. 3, pp. 96132. <http://doi.org/10.5492/WJCCM.V13.I3.96132>.
25. Langouche L., Téblick A., Gunst J. et al. The hypothalamus-pituitary-adrenocortical response to critical illness: a concept in need of revision. *Endocr Rev*, 2023, vol. 44, no. 6, pp. 1096–1106. <http://doi.org/10.1210/endo/bnad021>.
26. Lirio P, Santos M., Silva I. et al. Oxidative stress in substance use disorders: endogenous and exogenous mechanisms of repair. *Biochemistry*. May 2023. <http://doi.org/10.5772/INTECHOPEN.108886> <https://www.intechopen.com/chapters/85059>.
27. Llorens R., Ippoliti C., Navarro M. D. et al. Minimally conscious state plus versus minus: Likelihood of emergence and long-term functional independence. *Ann Clin Transl Neurol*, 2024, vol. 11, no. 3, pp. 719–728. <http://doi.org/10.1002/ACN3.51993>.
28. Lucca L. F., Lofaro D., Pignolo L. et al. Outcome prediction in disorders of consciousness: the role of coma recovery scale revised. *BMC Neurol*, 2019, vol. 19, 68. <http://doi.org/10.1186/s12883-019-1293-7>.
29. Medina II W. A., Conermann T. Opioid-induced endocrinopathy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; PMID: 32644637. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559211>.
30. Minnetti M., Hasenmajer V., Pofi R. et al. Fixing the broken clock in adrenal disorders: focus on glucocorticoids and chronotherapy. *Journal of Endocrinology*, 2020, vol. 246, no. 2, R13–R31. <http://doi.org/10.1530/JOE-20-0066>.
31. Nathan A. Malnutrition: Impact on long-term conditions. *InnovAiT*, 2021, vol. 14, №4, pp. 263–265. <http://doi.org/10.1177/1755738020919143>.
32. Nicolaides N. C., Charmandari E., Chrousos G. P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in human health and disease. *Introduction to translational cardiovascular research*, 2015, pp. 91–107. http://doi.org/10.1007/978-3-319-08798-6_6.
33. Oyola M. G., Handa R. J. Hypothalamic-pituitaryadrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress*, 2017, vol. 20, no. 5, pp. 476–494. <http://doi.org/10.1080/10253890.2017.1369523>.
34. Peeters B., Meersseman P., Vander Perre S. et al. Adrenocortical function during prolonged critical illness and beyond: a prospective observational study. *Intensive Care Med*, 2018, vol. 44, no. 10, pp. 1720–1729. <http://doi.org/10.1007/s00134-018-5366-7>.
35. Piradov M. A., Suponeva N. A., Ryabinkina Y. V. et al. Study of chronic post-comatose states: on the way to understanding the phenomenon of consciousness. Velichkovsky B. M., Balaban P. M., Ushakov V. L. (eds). *Advances in Cognitive Research, Artificial Intelligence and Neuroinformatics*. Intercogsci 2020. *Advances in Intelligent Systems and Computing*, vol. 1358. Springer, Cham. http://doi.org/10.1007/978-3-030-71637-0_60.
36. Praveen N. S., Modi K., Sethi B. et al. Study of non-thyroidal illness syndrome and its recovery in critically ill patients at a tertiary care centre in South India. *Indian J Endocrinol Metab*, 2023, vol. 27, no. 1, pp. 50–55. http://doi.org/10.4103/ijem.ijem_349_22.
37. Robayo A. M. M. Hypothalamus-Pituitary-Adrenal (HPA) axes and their relationship with stress, mood, personality, and neurocognitive functioning. *Logic, argumentation & reasoning*, 2023, vol. 34, pp. 341–365. http://doi.org/10.1007/978-3-031-46742-4_11.
38. Şahin Ş. K., Aslan E. Inflammation as a neurobiological mechanism of cognitive impairment in psychological stress. *J Integr Neurosci*, 2024, vol. 23, no. 5, pp. 101. <http://doi.org/10.31083/JJIN2305101>.

39. Secci S., Liuzzi P., Hakiki B. et al. Low-density EEG-based functional connectivity discriminates minimally conscious state plus from minus // *Clin Neurophysiol.* – 2024. – Vol. 163. – P. 197–208. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2024.04.021>.
40. Song J. H., Kim J. H., Lee S. M. et al. prognostic implication of adrenocortical response during the course of critical illness // *Acute and Critical Care.* – 2019. – Vol. 34, № 1. – P. 38–45. <http://doi.org/10.4266/ACC.2018.00339>.
41. Téblick A., Langouche L., Van den Berghe G. Anterior pituitary function in critical illness // *Endocr Connect.* – 2019. – Vol. 8, № 8. – R131–R143. <http://doi.org/10.1530/EC-19-0318>.
42. Téblick A., Gunst J., Van den Berghe G. Critical illness-induced corticosteroid insufficiency: what it is not and what it could be. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2022. – Vol. 107, №7. – P. 2057–2064. <http://doi.org/10.1210/clinem/dgac201>.
43. Thibaut A., Bodien Y. G., Laureys S. et al. Minimally conscious state “plus”: diagnostic criteria and relation to functional recovery // *J Neurol.* – 2020. – Vol. 267. – P. 1245–1254. <http://doi.org/10.1007/s00415-019-09628-y>.
44. Usami N., Asano Y., Ikegame Y. et al. Cerebral glucose metabolism in patients with chronic disorders of consciousness // *Canadian Journal of Neurological Sciences.* – 2023. – Vol. 50, № 5. – P. 719–729. <http://doi.org/10.1017/cjn.2022.301>.
45. Vanhorebeek I., Langouche L., Van den Berghe G. Endocrine aspects of acute and prolonged critical illness // *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* – 2006. – Vol. 2, № 1. – P. 20–31. <http://doi.org/10.1038/ncpendmet0071>.
46. Vanwijngaerden Y. M., Wauters J., Langouche L. et al. Critical illness evokes elevated circulating bile acids related to altered hepatic transporter and nuclear receptor expression // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 54, № 5. – P. 1741–1752. <http://doi.org/10.1002/hep.24582>.
47. Villar J., Ferrando C., Martínez D. et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial // *Lancet Respir Med.* – 2020. – Vol. 8, № 3. – P. 267–276. [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30417-5](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30417-5).
48. Wu H., Lv W., Jiang L. et al. Increased adrenocorticotrophic hormone levels predict recovery of consciousness in patients with disorders of consciousness // *J. Neurotrauma.* – 2024. – Vol. 41, № 15–16. – e1976–e1985. <http://doi.org/10.1089/NEU.2023.0501>.
49. Yang Y., Yang Yi., Tang Y. et al. Analysis of pituitary-related hormone changes and influencing factors in patients with chronic consciousness disorders // *Journal of the Third Military Medical University.* – 2021. – Vol. 43, № 15. – P. 1430–1436. <http://doi.org/10.16016/J.1000-5404.202103120>.
50. Zhong Y. H., Wu H. Y., He R. H. et al. Sex differences in sex hormone profiles and prediction of consciousness recovery after severe traumatic brain injury // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2019. – Vol. 10. – P. 261. <http://doi.org/10.3389/FENDO.2019.00261>.
39. Secci S., Liuzzi P., Hakiki B. et al. Low-density EEG-based functional connectivity discriminates minimally conscious state plus from minus. *Clin Neurophysiol.* 2024, vol. 163, pp. 197–208. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2024.04.021>.
40. Song J. H., Kim J. H., Lee S. M. et al. prognostic implication of adrenocortical response during the course of critical illness. *Acute and Critical Care*, 2019, vol. 34, no. 1, pp. 38–45. <http://doi.org/10.4266/ACC.2018.00339>.
41. Téblick A., Langouche L., Van den Berghe G. Anterior pituitary function in critical illness. *Endocr Connect*, 2019, vol. 8, no. 8, R131–R143. <http://doi.org/10.1530/EC-19-0318>.
42. Téblick A., Gunst J., Van den Berghe G. Critical illness-induced corticosteroid insufficiency: what it is not and what it could be. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, vol. 107, №7, pp. 2057–2064. <http://doi.org/10.1210/clinem/dgac201>.
43. Thibaut A., Bodien Y. G., Laureys S. et al. Minimally conscious state “plus”: diagnostic criteria and relation to functional recovery. *J Neurol*, 2020, vol. 267, pp. 1245–1254. <http://doi.org/10.1007/s00415-019-09628-y>.
44. Usami N., Asano Y., Ikegame Y. et al. Cerebral glucose metabolism in patients with chronic disorders of consciousness. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 2023, vol. 50, no. 5, pp. 719–729. <http://doi.org/10.1017/cjn.2022.301>.
45. Vanhorebeek I., Langouche L., Van den Berghe G. Endocrine aspects of acute and prolonged critical illness. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2006, vol. 2, no. 1, pp. 20–31. <http://doi.org/10.1038/ncpendmet0071>.
46. Vanwijngaerden Y. M., Wauters J., Langouche L. et al. Critical illness evokes elevated circulating bile acids related to altered hepatic transporter and nuclear receptor expression. *Hepatology*, 2011, vol. 54, no. 5, pp. 1741–1752. <http://doi.org/10.1002/hep.24582>.
47. Villar J., Ferrando C., Martínez D. et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*, 2020, vol. 8, no. 3, pp. 267–276. [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30417-5](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30417-5).
48. Wu H., Lv W., Jiang L. et al. Increased adrenocorticotrophic hormone levels predict recovery of consciousness in patients with disorders of consciousness. *J. Neurotrauma*, 2024, vol. 41, no. 15–16, e1976–e1985. <http://doi.org/10.1089/NEU.2023.0501>.
49. Yang Y., Yang Yi., Tang Y. et al. Analysis of pituitary-related hormone changes and influencing factors in patients with chronic consciousness disorders. *Journal of the Third Military Medical University*, 2021, vol. 43, no. 15, pp. 1430–1436. <http://doi.org/10.16016/J.1000-5404.202103120>.
50. Zhong Y. H., Wu H. Y., He R. H. et al. Sex differences in sex hormone profiles and prediction of consciousness recovery after severe traumatic brain injury. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, vol. 10, pp. 261. <http://doi.org/10.3389/FENDO.2019.00261>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, 107031, Российская Федерация, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Российский университет дружбы народов, 117198, Российская Федерация, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, 197341, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова, филиал Национального медицинского исследовательского центра имени В. А. Алмазова, 191014, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, 410012, Российская Федерация, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

Прадхан Пранил, младший научный сотрудник, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (Москва, Россия), ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом медицинской реабилитации, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы (Москва, Россия), e-mail: prani1pr@gmail.com, SPIN: 8647-4329, ORCID: 0000-0002-3505-7504; **Петрова Марина Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор, зам. директора по научно-клинической деятельности, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (Москва, Россия), зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом медицинской реабилитации Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы (Москва, Россия), SPIN: 9132-4190, ORCID: 0000-0003-4272-0957; **Борисов Илья Владимирович**, научный сотрудник, Федеральный научно-клинический

центр реаниматологии и реабилитологии (Москва, Россия), SPIN: 7800-6446, ORCID: 0000-0002-5707-118X; **Фисун Алексей Михайлович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры скорой неотложной и анестезиолого-реанимационной помощи и симуляционных технологий в медицине, Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского (г. Саратов, Россия), зам. главного врача по анестезиологии-реаниматологии, Областная клиническая больница (г. Саратов, Россия), SPIN: 7791-5591, ORCID: 0009-0008-9438-7774; **Протасова Диана Вадимовна**, аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии с клиникой Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9198-8058; **Ценципер Любовь Марковна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с клиникой Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), врач – анестезиолог-реаниматолог, эндокринолог, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» (Санкт-Петербург, Россия), профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия), профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом медицинской реабилитации Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы (Москва, Россия), SPIN: 3320-4209, ORCID: 0000-0001-7527-7707.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Federal Scientific and Clinical Center of Intensive Care and Rehabilitation, 25, Petrovka str., Moscow, Russian Federation, 107031

Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, Russian Federation, 117198

Almazov National Medical Research Centre, 2, Akkuratova str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

Polenov Russian Scientific Research Neurosurgical Institute – Almazov National Medical Research Centre, 12, Mayakovskogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191014

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, 112, Bolshaya Kazachya str., Saratov, Russian Federation, 410012

Pradhan Pranil, Junior Research Fellow, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care and Rehabilitation (Moscow, Russia), Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the course of Medical Rehabilitation, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (Moscow, Russia), e-mail: pranilpr@gmail.com, SPIN: 8647-4329, ORCID: 0000-0002-3505-7504; **Petrova Marina V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific and Clinical Work, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care and Rehabilitation (Moscow, Russia), Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the course of Medical Rehabilitation, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (Moscow, Russia), SPIN: 9132-4190, ORCID: 0000-0003-4272-0957; **Borisov Ilya V.**, Research Fellow, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care and Rehabilitation (Moscow, Russia), SPIN: 7800-6446, ORCID: 0000-0002-5707-118X; **Fisun Alexey M.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Emergency and Intensive Care Medicine and Simulation Technologies in Medicine, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky (Saratov, Russia), Deputy Chief Physician for Anesthesiology and Intensive Care, Regional Clinical Hospital (Saratov, Russia), SPIN: 7791-5591, ORCID: 0009-0008-9438-7774; **Protasova Diana V.**, Postgraduate Student of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the Clinic of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9198-8058; **Tsentsiper Lubov M.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the Clinic of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia), Anesthesiologist and Intensivist, Endocrinologist, Polenov Russian Scientific Research Neurosurgical Institute – Almazov National Medical Research Centre, (Saint Petersburg, Russia), Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics at the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia), Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the course of Medical Rehabilitation at the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (Moscow, Russia), SPIN: 3320-4209, ORCID: 0000-0001-7527-7707.