

Новые подходы к изучению недостаточности надпочечников при критических состояниях

Расширенный реферат статьи Boonen E., Van den Berghe G. New concepts to further unravel adrenal insufficiency during critical illness // Eur J Endocrinol. 2016 Jul; 175 (1): R1–9.

Реферат подготовлен Т.Т. Дзигуа.

РЕЗЮМЕ

Термин «относительная надпочечниковая недостаточность при тяжелой соматической патологии» до настоящего времени остается спорным. Клинические исследования, направленные на изучение диагностических и терапевтических методов данного состояния, часто имеют противоречивые результаты. Основной причиной споров является недостаточно изученная патофизиология этого состояния. За последнее время были получены новые данные по патофизиологии ответа со стороны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на критические состояния. Было обнаружено, что повышенный уровень кортизола в крови при критических состояниях в большей степени объясняется снижением распада кортизола, а не повышением его выработки. Уровень продукции кортизола при критических состояниях в дневное время почти в два раза выше, но ниже в сравнении со здоровыми людьми в ночное время. В свою очередь высокий уровень кортизола в плазме крови, обусловленный уменьшением скорости его распада, приводит к снижению уровня адренокортикотропного гормона за счет угнетения продукции по принципу обратной связи. Со временем это может приводить к недостаточной стимуляции и нарушению функции коры надпочечников. Таким образом объясняется высокая частота развития надпочечниковой недостаточности при продолжительном течении критического состояния. Эти данные стали новой основой для диагностики и лечения надпочечниковой недостаточности при критических состояниях, которая изменила направление дальнейших исследований.

Введение

Надпочечниковая недостаточность, развившаяся при критическом состоянии, впервые описана Hans Selye в 1946 г. С того времени были проведены многочисленные исследования, направленные на детальное изучение этого сложного заболевания. Позднее были введены понятия «абсолютная» и «относительная» надпочечниковая недостаточность у пациентов в критическом состоянии [1–3]. Абсолютная надпочечниковая недостаточность (АНН), которая диагностируется эндокринологами не только в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), хорошо изучена и связана со снижением выработки кортизола. Напротив, относительная надпочечниковая недостаточность (ОНН) относится к функциональной и, вероятно, переходящей недостаточности, развивающейся при критическом состоянии, и характеризуется недостаточной активацией коры надпочечников относительно степени стресса. Именно этот вопрос является предметом значительных раз-

ногласий [4–6]. В целом принято считать, что выраженная и постоянная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГН) оси в ответ на развитие критического состояния является жизненно важной. Это в большей мере основано на результатах исследований на животных, которые показали, что удаление надпочечников повышает смертность от сепсиса [7]. Тем не менее механизмы развития ОНН при критических состояниях изучены недостаточно, что приводит к продолжению споров о существовании такого состояния.

Механизм развития надпочечниковой недостаточности при критических состояниях

Абсолютная надпочечниковая недостаточность при критических состояниях

При критических состояниях, а также вне пределов ОРИТ, АНН имеет множество возможных причин [1–3]. АНН может быть разделена на первичную, вторичную и третичную. Первичная над-

почечниковая недостаточность развивается вследствие заболеваний коры надпочечников. Дисфункция надпочечников ввиду нарушения синтеза адренокортикотропного гормона (АКТГ) из-за нарушения работы гипофиза считается вторичной надпочечниковой недостаточностью, в то время как недостаточная секреция аргинин-вазопрессина либо кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ) может вызывать третичную надпочечниковую недостаточность. Наиболее частой причиной третичной надпочечниковой недостаточности является длительный прием высоких доз глюкокортикоидов (ГК), что угнетает работу ГН оси по механизму отрицательной обратной связи [1–3].

У пациентов в критическом состоянии с наличием в анамнезе надпочечниковой недостаточности повышается риск аддисонического криза, развивающегося при обострении заболевания. Помимо риска, обусловленного ранее имевшейся надпочечниковой недостаточностью, новый эпизод абсолютной надпочечниковой не-

достаточности может быть спровоцирован самим критическим состоянием. Например, надпочечниковая недостаточность может быть вызвана кровоизлиянием в надпочечники либо тромбозом надпочечниковой вены — состояниями, риск которых повышен у пациентов в ОРИТ из-за нарушения свертывания крови при различных видах тяжелой патологии. Также некоторые препараты, часто применяемые в ОРИТ, могут нарушить синтез кортизола. Одним из таких препаратов является этomidат. Известно, что он подавляет выработку кортизола даже после однократного применения. В числе прочих препаратов с доказанным влиянием на ГН ось — азолы, антикоагулянты, фенобарбитал, фенитоин, рифампин, опиоиды, хлорпромазин и имипрамин [8].

АНН следует заподозрить в любом случае при возникновении гиповолемии и/или резистентной к катехоламинам гипотонии без других объяснимых причин, особенно если эти состояния развиваются у пациента с гиперпигментацией, гипонатриемией либо гиперкалиемией. Низкая концентрация кортизола в плазме со снижением уровня АКТГ или без него, при отсутствии повышения кортизола после стимуляции АКТГ позволяют подтвердить диагноз АНН. В целом считается, что пациентам с подтвержденным диагнозом первичной либо вторичной надпочечниковой недостаточности, а также пациентам, длительно получавшим системные ГК до развития критического состояния следует проводить дополнительную поддерживающую терапию гидрокортизоном для предотвращения адреналового криза [9, 10]. Пациенты с диагностированным острым надпочечниковым кризом в ОРИТ обычно получают высокие дозы ГК. Эта стратегия лечения основана на предположении о том, что выработка кортизола при критических состояниях в несколько раз повышается в сравнении с таковой у здоровых людей. Стандартная терапия предполагает внутривенное

болюсное введение 100 мг гидрокортизона с последующим назначением препарата в дозе 50–100 мг каждые 6 часов в первый день, 50 мг каждые 6 часов на второй день и 25 мг каждые 6 часов на третий день с постепенным понижением до поддерживающей дозы к 4–5 дню [9, 10].

ОНН в критическом состоянии
ОНН считается состояние, когда степень активации ГН оси недостаточна для выработки адекватного количества кортизола, даже если концентрация кортизола в плазме выше, чем у здорового человека [4]. Недавно был введен термин «**кортикостероидная недостаточность, обусловленная критическим состоянием**» (КНКС), означающая относительную недостаточность, которая может развиваться при критическом состоянии на любом уровне ГН оси и/или может быть вызвана резистентностью к кортизолу в периферических тканях-мишенях [5, 6]. Однако продолжается углубленное изучение возможных основополагающих механизмов развития этого состояния. Предполагается, что провоспалительные цитокины вызывают резистентность в периферических тканях-мишенях и угнетают функции АКТГ [2, 11, 12]. Более того, нарушение кровотока в передней доле гипофиза может приводить к ишемии либо некрозу, к накоплению оксида азота или центральных нейропептидов, что снижает секрецию АКТГ [3]. Также предполагается, что важную роль играют некоторые нейропептиды, окислительный стресс, нарушение кровотока в надпочечниках, недостаточность предшественников кортизола в связи с малой концентрацией холестерина в крови или вследствие приема препаратов, подавляющих синтез кортизола [8]. Так как холестерин вырабатывается в печени, у пациентов с патологией печени может нарушаться синтез холестерина, что может повышать риск развития надпочечниковой недостаточности. Более того, частота коагулопатий выше у пациентов с патологией

печени, что повышает риск кровоизлияния в надпочечники [13]. Резистентность тканей-мишеней к кортизолу — вторая часть определения КНКС, что означает снижение клеточного захвата глюкокортикоидов либо подавление экспрессии или активации глюкокортикоидных рецепторов (ГР). Низкий уровень кортизол-связывающего глобулина (КСГ) и снижение его аффинности может нарушать транспорт кортизола. Более того, при критическом состоянии может снизиться экспрессия ГР и аффинность ГР к кортизолу.

Диагностика ОНН, как в случае АНН, начинается с оценки клинических признаков. Гипотония, рефрактерная к инфузионной терапии и вазопрессорам, может быть признаком КНКС, даже при отсутствии других симптомов надпочечниковой недостаточности. Предлагаемые диагностические критерии КНКС у пациентов в критических состояниях основаны на результатах одного основного исследования Annane и соавт. [4], в котором было выявлено постепенное снижение уровня кортизола в плазме ниже 9 мг/дл (для перевода кортизола в единицы СИ (нмоль/л) умножить на 27,6) после введения 250 мкг АКТГ (для пересчета концентрации АКТГ в единицы СИ (пмоль/л) умножить на 0,22) при высокой исходной концентрации кортизола в плазме (> 34 мг/дл). Однако эти результаты не наблюдались в других клинических исследованиях, поэтому до сих пор не существует единой позиции относительно критериев диагностики ОНН [5]. При этом остается неустановленной доза АКТГ для АКТГ-стимуляционного теста. Введение 250 мкг АКТГ приводит к повышению уровня АКТГ выше физиологической нормы и, следовательно, может преодолеть резистентность к АКТГ. В качестве альтернативы было предложено использовать для стимуляции дозу 1 мкг. Диагностическая ценность этого метода недостаточно изучена у пациентов в критических состояниях, и результаты исследований являются противоречивыми [14, 15].

По мнению других авторов, диагноз КНКС может быть поставлен на основании случайного определения сниженного уровня кортизола в плазме менее 10 мкг/дл при критическом состоянии [5]. Тем не менее концентрация кортизола в плазме формируется в результате процессов выработки надпочечниками с последующей секрецией, распределением, связыванием и выведением. Кроме того, секреция кортизола имеет ритмический характер [16]. Таким образом, невозможно оценить скорость секреции кортизола надпочечниками при однократном измерении его концентрации. Более того, содержание общего кортизола в плазме дает мало информации о функции ГК. Только свободный кортизол способен проникать через клеточную мембрану и активироваться при связывании с глюкокортикоидными рецепторами (ГР) с дальнейшим формированием комплекса в ядре. Острый ответ на критическое состояние представляет собой быстрое снижение концентрации связующих белков, КСГ и альбумина и нарушение аффинности связывания КРГ (которое развивается ввиду расщепления КРГ в очагах воспаления или в крови при лихорадке) [17–21]. Другие авторы считают, что уровень свободного кортизола в плазме является более информативным, чем общий кортизол для оценки функционального состояния ГН оси [22, 23]. Однако возможность определения уровня свободного кортизола в плазме в настоящее время ограничена, а референсные значения свободного кортизола в плазме при критических состояниях до настоящего времени не определены. Результаты многих клинических исследований на животных и людях свидетельствуют о том, что доступность ГР в различных тканях, аффинность ГР и его транспорт меняются при критических состояниях [24–29]. Например, у пациентов с сепсисом доминантная отрицательная β -изоформа ГР активируется в начале развития критического состояния, что подавляет действие ГК [25]. Наконец, низкая

точность и высокая вариабельность уровня кортизола при исследовании на разных анализаторах [30] еще больше ограничивает применение единого порогового значения кортизола в клинической практике для диагностики КНКС. Возможно, следует применять масс-спектрометрию, поскольку данный метод является более точным и менее чувствительным к искажающим факторам [31, 32].

Наиболее актуальное руководство по лечению сепсиса более не рекомендует применять стимуляционный тест с АКТГ для диагностики КНКС [33]. Вместо этого предлагается использовать результаты случайного измерения уровня кортизола ниже 18 мкг/дл у пациента с септическим шоком и наличием клинических симптомов надпочечниковой недостаточности в качестве показаний для начала введения стероидов [33]. Эти рекомендации все еще по большей части основаны на экспертном мнении.

Другие эксперты недавно выдвинули предположение о необходимости измерения содержания кортизола в межклеточной жидкости у пациентов в критических состояниях для оценки степени доступности кортизола для тканей-мишеней [34, 35]. С этой целью в подкожную жировую клетчатку устанавливается катетер для микродиализа. Однако при критических состояниях часто имеются отеки, показатели периферической системы кровообращения могут изменяться, и неясно, какие данные врач может получить о прочих интересующих тканях-мишенях по подкожной жировой клетчатке у пациента в критическом состоянии [36]. Практическая ценность данной инвазивной методики остается неясной.

Пожалуй, еще более противоречивым вопросом, чем диагностические критерии, является определение целесообразности лечения КНКС экзогенными ГК и какие дозы следует применять. Расхождения во мнениях в основном обусловлены противоречивыми результатами двух крупных

рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Первое крупное исследование Annane и соавт. [37] включало 300 пациентов с септическим шоком, получавших вазопрессоры. Всем пациентам проводился тест стимуляции АКТГ, после чего они были рандомизированы в группы плацебо либо 200 мг гидрокортизона в комбинации с 50 мг флудрокортизона в день в течение 7 дней. Исследование показало, что лечение ГК сократило период лечения вазопрессорами. Не было выявлено общего преимущества по показателям выживаемости, но в подгруппе пациентов с неудовлетворительным ответом кортизола на стимуляцию АКТГ проводимое лечение позволило снизить смертность в период 28 дней на 10 % (абсолютный показатель). Тем не менее был поднят вопрос целесообразности проведения анализа в данной подгруппе, а также наличия системной погрешности вследствие широкого применения этomidата в ходе данного исследования. Повторное РКИ не смогло подтвердить данный положительный эффект на выживаемость при лечении гидрокортизоном пациентов с септическим шоком. В действительности данное многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование двойным слепым методом включало 499 пациентов и проводилось для оценки влияния на показатели смертности в период 28 дней в группах с применением 200 мг гидрокортизона в день либо плацебо в течение 5 дней, после чего следовал период снижения дозы [38]. Исследование показало, что лечение гидрокортизоном повышает АД, но не улучшает выживаемость ни у пациентов без ответа на стимуляцию АКТГ, ни в общей популяции. Кроме того, была отмечена более высокая частота рецидива септического шока. Тем не менее данное исследование также было раскритиковано в основном ввиду раннего прекращения, обусловленного малыми темпами набора пациентов, что снизило статистическую мощность исследования.

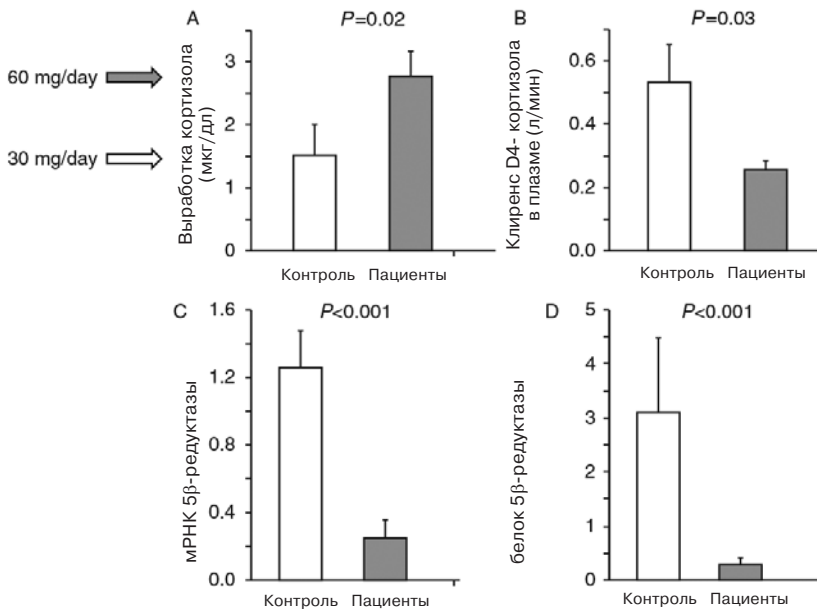


Рис. 1. (А) отражает выработку кортизола у пациентов в критических состояниях ($n = 11$, серый цвет) при сравнении с контролем ($n = 9$, белый цвет). (В) показатели клиренса кортизола в плазме после небольшой дозы дейтерий-меченого кортизола. Столбики обозначают средние значения и стандартную ошибку. На основании данных результатов проводилась оценка выработки кортизола за 24 часа, указанная стрелками. (С) и (D) показывают экспрессию мРНК и уровень экспрессии белка 5 β -редуктазы в печени у 20 контрольных субъектов (белый цвет) и 44 пациентов (серый цвет). Столбики обозначают средние значения и стандартную ошибку. Полученные данные содержания мРНК показаны с нормализацией по GAPDH (глицеральдегидфосфатдегидрогеназа) как кратность отличия от среднего в контрольной группе. Данные по содержанию белка отображены с нормализацией по уровню экспрессии белка СК-18 в виде кратности отличия от среднего контрольной группы. Изображение взято из публикации Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, Andrew R, Mortier L, Declercq PE, Vanwijngaerden YM, Spriet I, Wouters PJ и Vander Perre S. Снижение метаболизма кортизола при критических состояниях

Систематический обзор результатов всех РКИ за последнее время позволил сделать вывод о том, что лечение гидрокортизоном не снижает смертность при тяжелом сепсисе [39]. Современные практические руководства рекомендуют, несмотря на слабый уровень доказательности, лечить ГК только пациентов с гипотонией, устойчивой к вазопрессорам либо инфузионной терапии. Рекомендованная начальная доза гидрокортизона составляет 200 мг в виде продолжительной инфузии с быстрым, постепенным снижением дозы при отсутствии необходимости использования вазопрессоров. Не рекомендуется лечение ГК пациентов с сепсисом без шока [33].

Регуляция ГН оси при критических состояниях

Дальнейшая оптимизация диагностики и лечения надпочечниковой недостаточности при критических состояниях требует углубленного изучения патофизиологии ГН оси. Считается, что ответ на стресс начинается на уровне гипоталамуса с высвобождения КРГ в систему воротной вены, что стимулирует выделение АКТГ кортикотрофами гипофиза. Это активирует выработку и высвобождение кортизола в коре надпочечников. Угнетающее действие кортизола по принципу отрицательной обратной связи на уровне КРГ и АКТГ может отключить данную активацию ГН оси для восстановления гомеостаза. Критическое

состояние является тяжелым физическим стрессом, и считается, что высокое содержание в плазме свободного и общего кортизола объясняются данной активацией ГН оси в стрессовых условиях. Однако небольшая концентрация АКТГ в плазме противоречит данному механизму активации ГН оси при критических состояниях. Vermes и соавт. [40] показали, что повышение уровня АКТГ в плазме у пациентов с тяжелой травмой либо сепсисом имело лишь преходящий характер, и спустя несколько дней снижались до уровня ниже показателей у контрольных здоровых субъектов. В более неоднородной группе пациентов с длительным пребыванием в ОРИТ наблюдалось подавление уровня АКТГ в плазме с первого дня пребывания в ОРИТ в течение первой недели после развития критического состояния. При этом наблюдался повышенный уровень кортизола в плазме [41].

Это расхождение между уровнями АКТГ и кортизола позволило предположить, что уровень кортизола при критических состояниях регулируют отличные от действия АКТГ механизмы. Теоретически, повышенная чувствительность к АКТГ может объяснить низкий уровень АКТГ и одновременно высокую концентрацию кортизола в крови. Однако тот факт, что концентрация кортизола после стимуляции АКТГ при критических состояниях никогда не увеличивается, а часто даже остается низкой, делает вышеприведенное предположение маловероятным [4]. Часто высказывались предположения о возможной роли других не-АКТГ-опосредованных стимуляторов выработки кортизола в коре надпочечников [12]. Исследования на животных и культурах клеток позволили изучить роль цитокинов, нейропептидов и прочих медиаторов повышения продукции кортизола. Учитывая, что до недавнего времени секреция кортизола не изучалась количественно в контексте современной интенсивной терапии, устойчивое предположение о постепенном повыше-

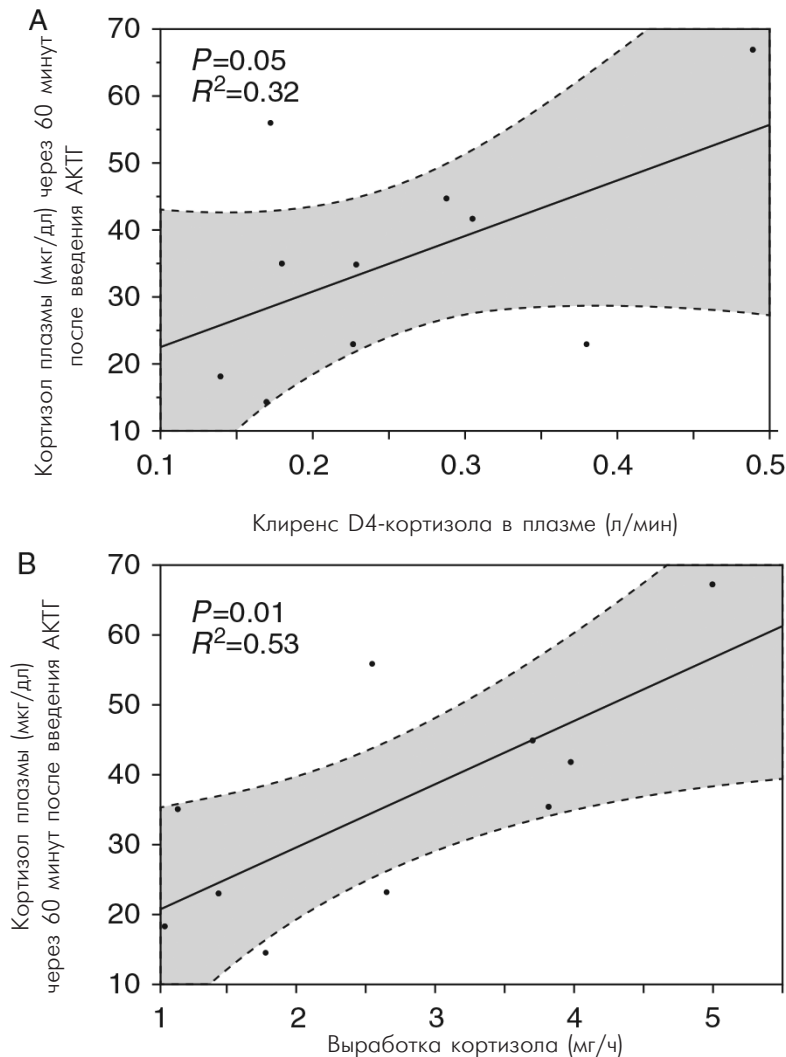


Рис. 2. (А) показывает корреляцию между клиренсом D4-кортизола в плазме с показателями ответа кортизола через 60 минут после введения АКТГ (250 мкг) у пациентов ($n = 10$). (В) показывает корреляцию между выработкой кортизола с показателями ответа концентрации кортизола в плазме через 60 минут после введения АКТГ (250 мкг) у пациентов ($n = 10$). Затемненная область демонстрирует 95 % ДИ. Изображение взято из Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, Andrew R, Mortier L, Declercq PE, Vanwijngaerden Y-M, Spriet I, Wouters PJ и Vander Perre S и соавт. Пониженный метаболизм кортизола при критических состояниях

нии концентрации кортизола при критических состояниях было основано на повышении уровня циркулирующего свободного кортизола. В последнее время было проведено количественное изучение выработки кортизола при критических состояниях с применением «золотого стандарта» — методики отслеживания меченного дейтерием кортизола [41]. Данное исследование показало, что дневная выработка кортизола при критических состояниях была лишь в два раза больше аналогичных по-

казателей у здоровых субъектов, при этом было показано, что распад кортизола значительно снижался с 5-кратным повышением периода полувыведения кортизола. Таким образом можно объяснить высокий уровень кортизола в плазме (рис. 1). Снижение темпов распада кортизола объяснялось подавлением экспрессии и активности альфа-редуктазы в печени и подавлением активности 11 β -гидроксистероид дегидрогеназы типа 2 в почках [41]. Последующее исследование с применением декон-

волюционного анализа с учетом пятикратного увеличения периода полувыведения кортизола показало, что ночная секреция кортизола была меньше, чем у здоровых субъектов [42]. Следовательно, скорость выработки кортизола за 24 часа у многих пациентов в критическом состоянии с высоким уровнем кортизола в плазме может и не быть настолько повышенной в сравнении с контрольной группой здоровых людей.

Исходя из этого, минимальная концентрация АКТГ в плазме объясняется высокой концентрацией кортизола в плазме из-за снижения его распада. Исследование образцов биопсии коры надпочечников, взятых после смерти пациентов от острого или хронического (7 дней либо более) критического состояния и в случае внезапной смерти вне больничных учреждений, показало наличие выраженного истощения содержания эфиров холестерина и подавление экспрессии АКТГ-регулирующих генов в случае хронического течения критического состояния [43]. К сожалению, образцы крови были недоступны (для определения взаимосвязи выявленных изменений с концентрациями АКТГ и кортизола в плазме). Эти изменения в коре надпочечников у пациентов с длительным пребыванием в ОРИТ также позволяют объяснить 20-кратно увеличенные показатели частоты развития симптоматической надпочечниковой недостаточности у пациентов в критических состояниях на фоне лечения в ОРИТ в течение более 14 дней [45].

Новые данные, указывающие на необходимость пересмотра критериев диагностики и лечения надпочечниковой недостаточности при критических состояниях? Полученные недавно новые факты не только изменили понимание регуляции ГН оси при критических состояниях, но также и предоставили новый контекст, указывающий на необходимость пере-

смотра подхода к диагностике и лечению надпочечниковой недостаточности в указанных условиях.

Во-первых, если первичная надпочечниковая недостаточность станет причиной недостаточного повышения выработки кортизола и, следовательно, недостаточного повышения уровня кортизола в плазме, следует ожидать повышения уровня АКТГ в плазме. Ранее это не сообщалось [40, 41]. Во-вторых, было показано, что постепенное нарастание ответа кортизола в тесте со стимуляцией АКТГ у пациентов в критических состояниях положительно коррелировало как со скоростью выработки кортизола, так и с показателями клиренса кортизола в плазме [41] (рис. 2). У пациентов со слабым ответом секреции кортизола на введение АКТГ ниже порога абсолютной надпочечниковой недостаточности [46] также отмечались самые высокие показатели распада кортизола. Показатели продукции кортизола у этих же пациентов оставались сопоставимыми с таковыми у здоровых лиц. Данное обстоятельство указывает на то, что слабое, постепенное повышение кортизола после стимуляции АКТГ дает очень мало информации об адекватности выработки кортизола, но может отражать степень снижения метаболизма кортизола. Это приводит к повышению уровня кортизола и указывает на определенную степень отрицательной обратной связи. У пациентов, получающих экзогенные ГК в течение длительного времени, отмечено подавление ответа кортизола на введение АКТГ при очень высоком содержании (экзогенных) ГК [47]. В-третьих, ответ на стимуляцию АКТГ очень плохо воспроизводится у пациентов в критических состояниях [48], при этом все больше фактических данных поддерживает гипотезу о том, что функция надпочечников при критических состояниях меняется динамически. Вероятно, повторное измерение концентрации кортизола в плазме с течением времени наряду с повторной стимуляцией АКТГ может пролить больше

света на природу дисфункции коры надпочечников у пациентов в критических состояниях. Предположено, что степень ответа кортизола на АКТГ восстанавливается после выздоровления, при этом снижение показателей ответа кортизола при повторных проведениях стимуляционного теста с АКТГ указывало на неблагоприятный прогноз [23, 49, 50].

К сожалению, больших и правильно спроектированных проспективных клинических исследований с систематическим проведением тестов со стимуляцией АКТГ через повторяющиеся промежутки времени во время длительной фазы критического состояния и в период выздоровления в настоящее время нет.

Многочисленные измерения уровня кортизола могут играть важную роль с учетом ограничений, связанных с однократным измерением уровня общего либо свободного кортизола. Постоянный низкий уровень АКТГ в крови приводит к снижению АКТГ-стимулирующего действия на кору надпочечников [43], что может нарушить их функции и препятствовать выработке дополнительного кортизола всякий раз при появлении новых проблем при хроническом течении критического состояния. Это может характеризоваться прогрессирующим снижением концентрации кортизола в плазме с течением времени со снижением показателей нарастающего ответа кортизола в стимуляционном тесте с АКТГ. Такое течение предположено по данным недавно проведенного небольшого исследования. Оно показало, что концентрация кортизола в плазме снижается в случае хронического заболевания [51].

Также сама по себе динамика данных повторных измерений содержания АКТГ в плазме с одновременным измерением уровня кортизола плазмы и интегрированием полученных результатов с результатами повторных тестов с АКТГ могла бы быть достаточно информативной. Если стабильное угнетение по принципу отрицательной обратной свя-

зи высоким уровнем нераспавшегося кортизола играет роль в снижении концентрации АКТГ в плазме при длительном критическом состоянии, можно предположить, что показатели АКТГ плазмы крови вырастут, как только распад кортизола восстановится до нормального уровня после выздоровления. С другой стороны, когда концентрации АКТГ остаются низкими, влияние на кору надпочечников может ограничить достаточную доступность кортизола при тяжелом течении критического состояния ввиду сниженной выработки кортизола и может показать, кому из пациентов может быть полезно лечение гидрокортизоном (рис. 3).

Недавно полученные данные и в самом деле подчеркивают важность правильного выявления пациентов с истинной надпочечниковой недостаточностью для последующего лечения. Проведенное исследование на животных показало, что лечение кортикостероидами оказало только благотворное влияние у мышей с сепсисом и абсолютной надпочечниковой недостаточностью, при этом вредило мышам без надпочечниковой недостаточности [52]. Помимо важности точного выявления субъектов лечения, также необходимо подобрать наилучшую тактику лечения. Предложенные в настоящее время дозы в 200 мг гидрокортизона в сутки, указываемые как «малые дозы» в литературе, фактически в 3–6 раз превышают скорость выработки кортизола, которая была недавно количественно определена у пациентов в критических состояниях [41]. Более того, принимая во внимание пятикратно увеличенный период полураспада кортизола у пациентов в критических состояниях по сравнению со здоровыми контрольными субъектами, гидрокортизон в дозе 200 мг в сутки приведет к повышению уровня кортизола в крови (и, возможно, в тканях) при критических состояниях, повышая риск побочных эффектов [41]. Снижение распада

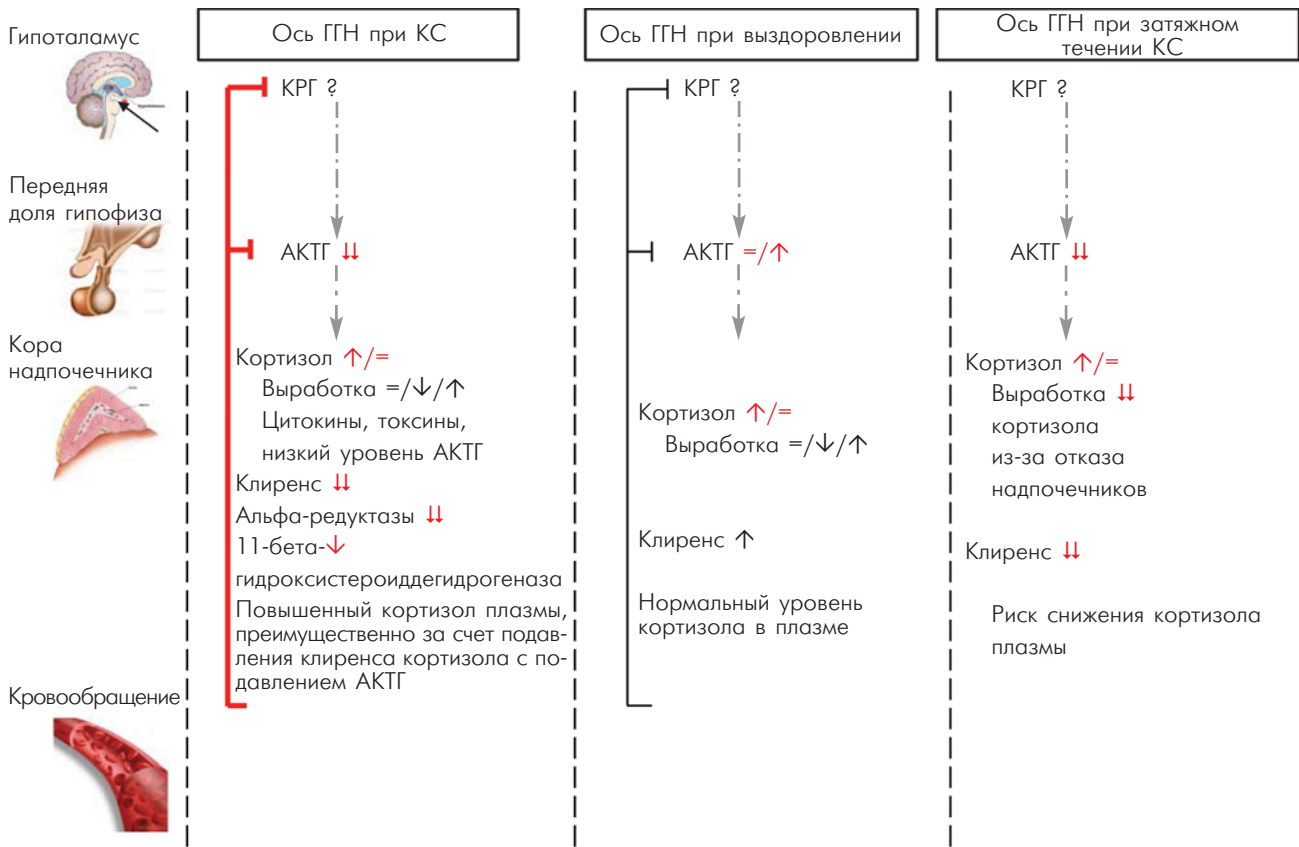


Рис. 3. Схематичное изображение системы регуляции ГН оси при критических состояниях, выздоровлении или хроническом течении критического состояния

кортизола может также быть эффективным механизмом, применяемым во время заболевания для регуляции доступности кортизола для специфических тканей, обеспечивая высокую доступность для тех органов, которые экспрессируют кортизол-метаболизирующие ферменты, в том числе печень и почки. При этом данный механизм может предотвратить возникновение слишком высоких концентраций кортизола в тканях, чувствительных к избыточной концентрации ГК, таких как, например, скелетная мускулатура. Лечение экзогенными ГК в высокой дозе приведет к повышению доступности кортизола во всех тканях, что объясняет потенциальное отрицательное влияние данного лечения [53, 54]. Полученные новые данные о повышении периода полураспада кортизола при критических состояниях не только влияют на выбор «кого» и «как» лечить от надпочечниковой недостаточности, но и также их

следует учитывать при назначении стероидов пациентам с надпочечниковой недостаточностью в ОРИТ. Требуется проведение большего числа исследований для дополнительного изучения диагностического и терапевтического применения новых патофизиологических данных.

Можно ли сделать предварительные рекомендации?

Несмотря на то что мы с нетерпением ждем, когда правильно спроектированные клинические исследования дадут нам больше данных о лучших способах диагностики и лечения пациентов с надпочечниковой недостаточностью в критическом состоянии, можно дать ряд эмпирических рекомендаций. Существует слишком мало (либо нет вообще) данных в поддержку наличия «относительной недостаточности надпочечников», требующей лечения в острой фазе заболевания. Длительно

наблюдаемые пациенты с симптомами надпочечниковой недостаточности и со снижением уровня кортизола в плазме, наряду с прогрессирующим снижением ответа кортизола на повторные стимуляции АКТГ, могут иметь риск наличия надпочечниковой недостаточности, ассоциированной с критическим состоянием. Экспериментальные руководства, применяемые в учреждении, где работают авторы, позволяют выявлять пациентов с риском наличия надпочечниковой недостаточности, подходящих для лечения с учетом следующего общего правила: пациенты в критическом состоянии с наличием характерных симптомов (например, необъяснимая вазоплегия и/или кома), находящиеся в ОРИТ более 6 дней, с прогрессирующим снижением уровня кортизола в плазме ниже 6 мкг/дл и с постепенным снижением показателей ответа кортизола на тест со стимуляцией АКТГ (250 мкг в/в болюс-

но) до уровня ниже 6 мкг/дл. Очевидно, что данные пороговые значения применимы только в рамках теста, используемого в этом учреждении (радиоиммуноанализ — набор «Immupotesh», Прага, Чешская Республика), и не могут распространяться на прочие тест-системы без проведения сравнительных валидационных исследований.

Что касается лечения, то устоявшаяся доза 200 мг гидрокортизона в сутки, скорее всего, слишком высока с учетом значительно увеличенного периода полураспада кортизола при критических состояниях. Данные исследований с применением стабильных изотопов [39] показывают, что доза 60 мг гидрокортизона может представлять интерес для изучения в ходе будущих исследований. Снижение дозы до самого низкого эффективного уровня (в максимально быстрый срок) рекомендуется для ограничения риска развития нежелательных эффектов от воздействия избыточных количеств ГК при критических состояниях.

Литература

- Arlt W. The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009; 94: 1059–1067 (doi:10.1210/jc.2009-0032).
- Charmandari E, Nicolaides NC & Chrousos GP. Adrenal insufficiency // *Lancet* 2014; 21: 2152–2167 (doi:10.1016/S0140-6736(13)61684-0).
- Oelkers W. Adrenal insufficiency // *New England Journal of Medicine* 1996; 335: 1206–1212 (doi:10.1056/NEJM199610173351607).
- Anname D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Gajdos P & Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin // *Journal of the American Medical Association* 2000; 283: 1038–1045 (doi:10.1001/jama.283.8.1038).
- Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, Keh D, Briegel J, Beishuizen A, Dimopoulou I et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine // *Critical Care Medicine* 2008; 36: 1937–1949 (doi:10.1097/CCM.0b013e31817603ba).
- Marik PE. Critical illness-related corticosteroid insufficiency // *Chest* 2009; 135: 181–193 (doi:10.1378/chest.08-1149).
- Bertini R, Bianchi M & Ghezzi P. Adrenalectomy sensitizes mice to the lethal effects of interleukin 1 and tumor necrosis factor // *Journal of Experimental Medicine* 1988; 167: 1708–1712 (doi:10.1084/jem.167.5.1708).
- Bornstein SR. Predisposing factors for adrenal insufficiency // *New England Journal of Medicine* 2009; 360: 2328–2339 (doi:10.1056/NEJMra0804635).
- Chung TT, Grossman A & Clark AJL. Adrenal insufficiency. In *Endocrinology Adult and Pediatric*, 6th edn, ch 6, pp 1853–1863. Eds JL Jameson & LJ De Groot. St Louis MO: WB Saunders, 2010.
- Debaveye Y, Vandenbrande J & Van den Berghe G. Endocrine emergencies. In *The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiac Care*, 1st Edition, ch 68, pp 709–717. Eds M Tubaro, N Danchin, G Filippatos & P Goldstein. Oxford: Oxford University Press, 2011.
- Silverman MN & Sternberg EM. Glucocorticoid regulation of inflammation and its functional correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction // *Annals of the New York Academy of Sciences* 2012; 1261: 55–63 (doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06633.x).
- Bornstein SR, Engeland WC, Ehrhart-Bornstein M & Herman JP. Dissociation of ACTH and glucocorticoids // *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2008; 19: 175–180 (doi:10.1016/j.tem.2008.01.009).
- Tsai MH, Peng YS, Chen YC, Liu NJ, Ho YP, Fang JT, Lien JM, Yang C, Chen PC & Wu CS. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock // *Hepatology* 2006; 43: 673–681 (doi:10.1002/hep.21101).
- Moraes RB, Friedman G, Tonietto T, Saltz H & Czepielewski M. Comparison of low and high dose cosyntropin stimulation tests in the diagnosis of adrenal insufficiency in septic shock patients // *Hormone and Metabolic Research* 2012; 44: 296–301 (doi:10.1055/s-0032-1304320).
- Kozyra EF, Wax RS & Burry LD. Can microcosyntropin be used to evaluate adrenal insufficiency in critically ill patients? // *Annals of Pharmacotherapy* 2005; 39: 691–698 (doi:10.1345/aph.1E139).
- Gibbison B, Angelini GD & Lightman SL. Dynamic output and control of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness and major surgery // *British Journal of Anaesthesia* 2013; 111: 347–360 (doi:10.1093/bja/aet077).
- Hamrahan AH, Oseni TS & Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients // *New England Journal of Medicine* 2004; 350: 1629–1638 (doi:10.1056/NEJMoa020266).
- Cameron A, Henley D, Carrell R, Zhou A, Clarke A & Lightman S. Temperature-responsive release of cortisol from its binding globulin: a protein thermocouple // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; 95: 4689–4695 (doi:10.1210/jc.2010-0942).
- Chan WL, Carrell RW, Zhou A & Read RJ. How changes in affinity of corticosteroid-binding globulin modulate free cortisol concentration // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013; 98: 3315–3322 (doi:10.1210/jc.2012-4280).
- Holland PC, Hancock SW, Hodge D, Thompson D, Shires S & Evans S. Degradation of albumin in meningococcal sepsis // *Lancet* 2001; 357: 2102–2104 (doi:10.1016/S0140-6736(00)05200-4).
- Pugeat M, Bonneton A, Perrot D, Rocle-Nicolas B, Lejeune H, Grenot C, De'chaud H, Brebant C, Motin J & Cuilleron CY. Decreased immunoreactivity and binding activity of corticosteroid-binding globulin in serum in septic shock // *Clinical Chemistry* 1989; 35: 1675–1679.
- Molenaar N, Johan Groeneveld AB, Dijkstra-bloem HM, de Jong MF, Girbes AR, Heijboer AC & Beishuizen A. Assessing adrenal insufficiency of corticosteroid secretion using free versus total cortisol levels in critical illness // *Intensive Care Medicine* 2011; 37: 1986–1993 (doi:10.1007/s00134-011-2342-x).
- Ho JT, Al-Musallhi H, Chapman MJ, Quach T, Thomas PD, Bagley CJ, Lewis JG & Torpy DJ. Septic shock and sepsis: a comparison of total and free plasma cortisol levels // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91: 105–114 (doi:10.1210/jc.2005-0265).
- Bergquist M, Nurkkala M, Rylander C, Kristiansson E, Hedenstierna G & Lindholm C. Expression of the glucocorticoid receptor is decreased in experimental *Staphylococcus aureus* sepsis // *Journal of Infection* 2013; 67: 574–583 (doi:10.1016/j.jinf.2013.07.028).
- Guerrero J, Gatica HA, Rodriguez M, Estay R & Goecke IA. Septic serum induces glucocorticoid resistance and modifies the expression of glucocorticoid isoforms receptors: a prospective cohort study and in vitro experimental assay // *Critical Care* 2013; 17: R107 (doi:10.1186/cc12774).
- Indyk JA, Candido-Vitto C, Wolf IM, Venkataraman S, Munoz R, Saladino RA, Witchel SF & Defranco DB. Reduced glucocorticoid receptor protein expression in children with critical illness // *Hormone Research in Paediatrics* 2013; 79: 169–178 (doi:10.1159/000348290).
- Peeters RP, Hagendorff A, Vanhorebeek I, Visser TJ, Klootwijk W, Mesotten D, Wouters PJ, Koper JW, de Jong FH, Feelders RA et al. Tissue mRNA expression of the glucocorticoid receptor and its splice variants in fatal critical illness //

- Clinical Endocrinology 2009; 71: 145–153 (doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03443.x).
28. Siebig S, Meinel A, Rogler G, Klebl E, Wrede CE, Gelbmann C, Froh S, Rockmann F, Bruennler T, Schoelmerich J et al. Decreased cytosolic glucocorticoid receptor levels in critically ill patients. *Anaesthesia and Intensive Care* 2010 38 133–140.
 29. van den Akker EL, Koper JW, Joosten K, de Jong FH, Hazelzet JA, Lamberts SW & Hokken-Koeliga AC. Glucocorticoid receptor mRNA levels are selectively decreased in neutrophils of children with sepsis // *Intensive Care Medicine* 2009; 35: 1247–1254 (doi:10.1007/s00134-009-1468-6).
 30. Cohen J, Ward G, Prins J, Jones M & Venkatesh B. Variability of cortisol assays can confound the diagnosis of adrenal insufficiency in the critically ill population // *Intensive Care Medicine* 2006; 32: 1901–1905 (doi:10.1007/s00134-006-0389-x).
 31. Stenman UH. Standardization of hormone determinations // *Best Practice Research Clinical Endocrinology Metabolism* 2013; 27: 823–830 (doi:10.1016/j.beem.2013.10.007).
 32. Keevil BG. Novel liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) methods for measuring steroids // *Best Practice Research Clinical Endocrinology Metabolism* 2013; 27: 663–674 (doi:10.1016/j.beem.2013.05.015).
 33. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 // *Critical Care Medicine* 2013; 41: 580–637 (doi:10.1097/CCM.0b013e31827e83af).
 34. Vassiliadi DA, Ilias I, Tzanela M, Nikitas N, Theodorakopoulou M, Kopterides P, Maniatis N, Diamantakis A, Orfanos SE, Perogamvros I et al. Interstitial cortisol obtained by microdialysis in mechanically ventilated septic patients: correlations with total and free serum cortisol // *Journal of Critical Care* 2013; 28: 158–165 (doi:10.1016/j.jcrc.2012.07.008).
 35. Venkatesh B, Morgan TJ & Cohen J. Interstitium: the next diagnostic and therapeutic platform in critical illness // *Critical Care Medicine* 2010; 38: S630–S636 (doi:10.1097/CCM.0b013e3181f24406).
 36. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, Guglielmi M, Bajaj J, Abate NL, Arnold RC, Colilla S, Zanotti S & Hollenberg SM. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival // *Annals of Emergency Medicine* 2007; 49: 88–98 (doi:10.1016/j.annemergmed.2006.08.021).
 37. Annane D, Se'ville V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, Capellier G, Cohen Y, Azoulay E, Troche G et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock // *Journal of the American Medical Association* 2002; 288: 862–871 (doi:10.1001/jama.288.7.862).
 38. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, Weiss YG, Benbenishty J, Kalenka A, Forst H et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock // *New England Journal of Medicine* 2008; 358: 111–124 (doi:10.1056/NEJMoa071366).
 39. Patel GP & Balk RA. Systemic steroids in severe sepsis and septic shock // *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* 2012; 15: 133–139 (doi:10.1164/rccm.201011-1897CI).
 40. Vermes I, Beishuizen A, Hampsink RM & Haanen C. Dissociation of plasma adrenocortisol and cortisol levels in critically ill patients: possible role of endothelin and atrial natriuretic hormone // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995; 80: 1238–1242 (doi:10.1210/jcem.80.4.7714094).
 41. Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, Andrew R, Mortier L, Declercq PE, Vanwijngaerden Y-M, Spriet I, Wouters PJ, Vander Perre S et al. Reduced cortisol metabolism during critical illness // *New England Journal of Medicine* 2013; 368: 1477–1488.
 42. Boonen E, Meersseman P, Vervenne H, Meyfroidt G, Guza F, Wouters PJ, Veldhuis JD & Van den Berghe G. Reduced nocturnal ACTH-driven cortisol secretion during critical illness // *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism* 2014; 306: E883–E892 (doi:10.1152/ajpendo.00009.2014).
 43. Boonen E, Langouche L, Janssens T, Meersseman P, Vervenne H, De Samblanx E, Pironet Z, Van Dijk L, Vander Perre S, Derese I et al. Impact of duration of critical illness on the adrenal glands of human intensive care patients // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014; 99: 4214–4222 (doi:10.1210/jc.2014-2429).
 44. Karpac J, Czyzewska K, Kern A, Brush RS, Anderson RE & Hochgeschwender U. Failure of adrenal corticosterone production in POMC-deficient mice results from lack of integrated effects of POMC peptides on multiple factors // *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism* 2008; 295: E446–E455 (doi:10.1152/ajpendo.00762.2007).
 45. Barquist E & Kirton O. Adrenal insufficiency in the surgical intensive care unit patient // *Journal of Trauma* 1997; 42: 27–31 (doi:10.1097/00005373-199701000-00006).
 46. Trainer PJ & Besser M. *The Bart's Endocrine Protocols*, 1st Edition, ch 1, p 52. Eds M Parkinson, D Jones & S Hunter. New York: Churchill Livingstone, 1995.
 47. Sacre K, Dehoux M, Chauveheid MP, Chauchard M, Lidove O, Roussel R & Papo T. Pituitary-adrenal function after prolonged glucocorticoid therapy for systemic inflammatory disorders: an observational study // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013; 98: 3199–3205 (doi:10.1210/jc.2013-1394).
 48. Loisa P, Uusaro A & Ruokonen E. A single adrenocorticotropic hormone stimulation test does not reveal adrenal insufficiency in septic shock // *Anesthesia & Analgesia* 2005; 101: 1792–1798 (doi:10.1213/01.ANE.0000184042.91452.48).
 49. Briegel J, Schelling G, Haller M, Mraz W, Forst H & Peter K. A comparison of the adrenocortical response during septic shock and after complete recovery // *Intensive Care Medicine* 1996; 22: 894–899 (doi:10.1007/BF02044113).
 50. de Jong MF, Beishuizen A, van Schijndel RJ, Girbes AR & Groeneveld AB. Risk factors and outcome of changes in adrenal response to ACTH in the course of critical illness // *Journal of Intensive Care Medicine* 2012; 27: 37–44 (doi:10.1177/0885066610393456).
 51. Wu JY, Hsu SC, Ku SC, Ho CC, Yu CJ & Yang PC. Adrenal insufficiency in prolonged critical illness // *Critical Care* 2008; 12: R65 (doi:10.1186/cc6895).
 52. Ai J, Guo L, Zheng Z, Wang SX, Huang B & Li XA. Corticosteroid therapy benefits septic mice with adrenal insufficiency but harms septic mice without adrenal insufficiency // *Critical Care Medicine* 2015; 43: e490–e498 (doi:10.1097/CCM.0000000000001264).
 53. Hermans G, Wilmer A, Meersseman W, Milants I, Wouters PJ, Bobbaers H, Bruyninckx F & Van den Berghe G. Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit // *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* 2007; 175: 480–489 (doi:10.1164/rccm.200605-665OC).
 54. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F & Van den Berghe G. Clinical review: critical illness polyneuropathy and myopathy // *Critical Care* 2008; 12: 238 (doi:10.1186/cc7100).