

Синдром надпочечниковой недостаточности у пациентов кардиологического и кардиохирургического профиля в критическом состоянии

А.Е. Комлев, Э.В. Курилина, Т.Э. Имаев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Надпочечниковая недостаточность у пациентов в критическом состоянии (ННКС) ассоциируется с повышенным уровнем циркулирующих биомаркеров системного воспаления, прокоагулянтными изменениями гемостаза, ухудшением течения системного воспалительного ответа и соответствующим удлинением сроков госпитализации и увеличением летальности у пациентов реанимационных отделений различного профиля. В зависимости от диагностических критериев и особенностей исследуемой популяции частота встречаемости ННКС, по разным данным, варьирует в широких пределах, достигая 30% у послеоперационных больных, нуждающихся в вазопрессорной поддержке. ННКС представляет собой сложный клинико-патологический феномен, который может оказывать существенное влияние на ближайший прогноз и выживаемость больных. Клиническое значение ННКС, равно как и вопросы патогенетической терапии этого состояния, привлекают активное внимание специалистов в области интенсивной терапии и клинической патологии. Специфические аспекты ННКС у пациентов кардиохирургического и кардиологического профиля недостаточно освещены в литературе, что обуславливает необходимость их дальнейшего изучения.

Ключевые слова: надпочечниковая недостаточность у пациентов в критическом состоянии, кардиохирургия, неотложная кардиология.

Для цитирования: Комлев А.Е., Курилина Э.В., Имаев Т.Э. Синдром надпочечниковой недостаточности у пациентов кардиологического и кардиохирургического профиля в критическом состоянии. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (10): 100–105. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000313

Critical illness-related corticosteroid insufficiency in patients after cardiac surgery and cardiologic emergencies

A.E. Komlev, E.V. Kurilina, T.E. Imaev

National Cardiology Research Center, Moscow, Russia

Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) is associated with elevated level of circulating biomarkers of inflammation, pro-coagulant effects, deterioration of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and, consequently, prolonged in-hospital stay and increased mortality of intensive care patients. Incidence of CIRCI widely varies depending on specific patient's population and applied diagnostic thresholds being as high as 30% among postoperative patients on inotropes. CIRCI is a complex clinical and pathophysiological condition with substantial influence on immediate survival and prognosis. Clinical impact of CIRCI as well as pathogenetically based therapy arouse keen interest of intensive care specialists and clinical pathologists. The specific issues of CIRCI in patients after cardiac surgery and cardiology emergencies remain largely under-recognized, so further scrutinization is needed.

Keywords: critical illness-related corticosteroid insufficiency, cardiac surgery, intensive cardiology.

For citation: Komlev A.E., Kurilina E.V., Imaev T.E. Critical illness-related corticosteroid insufficiency in patients after cardiac surgery and cardiologic emergencies. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (10): 100–105. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000313

АД – артериальное давление
АКТГ – адренокортикотропный гормон
ГГНС – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
ГК – глюкокортикоид
ННКС – надпочечниковая недостаточность у пациентов в критическом состоянии

САС – симпатoadrenalовая система
СМСВ – синдром малого сердечного выброса
ССВО – синдром системного воспалительного ответа
ЦНС – центральная нервная система
ЭхоКГ – эхокардиография

Введение

Неспецифический адаптационный синдром (стресс), впервые описанный Гансом Селье в 1936 г. [1], остается краеугольным камнем теоретической патофизиологии критических состояний. В современной клинической медицине кардиологические и кардиохирургические инциденты как этиологические факторы стресса не менее актуальны, чем кровопотеря, инфекция, травма и прочие, ибо что есть операция на открытом сердце, как не обширнейшая травма, или что есть период послеоперационного восстановления организма, как не серьезнейший стресс?

Вне зависимости от модальности агрессивного фактора стрессовый ответ организма на повреждение представляет собой синергическую активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) и симпатoadrenalовой системы (САС), направленную на поддержание клеточного и органного гомеостаза. Ключевым событием активации ГГНС является увеличение секреции паравентрикулярным ядром гипоталамуса кортиколиберина, который стимулирует продукцию адренокортикотропного гормона (АКТГ) в аденогипофизе. При повышении уровня свободного кортизола секреция кортиколиберина подавляется по принципу отрицательной обратной связи. Норадреналин, один из главных

гормонов САС, вырабатывающийся в голубом пятне ствола мозга, напротив, оказывает стимулирующее действие на продукцию кортиколиберина. Функциональная связь между двумя системами стрессового ответа (ГНС и САС) опосредована и многими другими нейрогуморальными медиаторами. Например, интерлейкин-6, образующийся наряду с катехоламинами в ходе первичной активации САС, усиливает транскрипцию гена проопиомеланокортина – предшественника АКТГ [2]. АКТГ стимулирует синтез глюкокортикоидных гормонов сетчатой зоны коры надпочечников – эффекторов неспецифического стрессового ответа. В норме именно суточный ритм секреции АКТГ определяет циркадные колебания плазменной концентрации кортизола, пик которой приходится на первые часы после пробуждения. Напротив, в условиях реализации системной воспалительной реакции первостепенным становится АКТГ-независимый путь синтеза кортизола – непосредственная стимуляция кортизол-продуцирующих клеток фасцикулярной зоны надпочечников *ассоциированными с повреждением молекулярными фрагментами* (damage-associated molecular patterns) посредством Toll-подобных рецепторов [3].

Кортизол – основной глюкокортикоидный гормон коры надпочечников у человека. Около 90% кортизола в плазме связано с альфа-глобулиновым белком транскортином, остальные 10% образуют биологически активную фракцию, поскольку связывание кортизола альбумином имеет низкую аффинность [4]. Поскольку кортизол не депонируется в надпочечниках, его синтез всегда происходит *de novo* под действием стимула АКТГ, при этом около 80% кортизола синтезируется из холестерина плазмы через промежуточное образование прегненолона, который в ходе последовательных реакций гидроксирования превращается в кортизол [5]. Физиологические эффекты кортизола можно условно разделить на три группы: влияние на обмен веществ, иммунную и сердечно-сосудистую системы. Основные метаболические эффекты кортизола как контринсулярного гормона приводят к повышению плазменной концентрации глюкозы и свободных жирных кислот вследствие стимуляции глюконеогенеза и синтеза гликогена, снижения утилизации глюкозы жировой тканью и активации липолиза. В иммунологическом отношении кортизол оказывает иммуносупрессорное и противовоспалительное действие. Кардиоваскулярные эффекты кортизола и других глюкокортикоидов (ГК) направлены на поддержание адекватного перфузионного системного давления путем потенцирования вазопрессорного и кардиотропного действия катехоламинов и глюкагона (так называемое «пермиссивное действие»), что достигается усилением синтеза этих гормонов, экспрессии рецепторов к ним и активности цитоплазматической Na⁺-K⁺-АТФазы [6, 7].

Адекватная повреждающему стимулу по интенсивности и длительности воспалительная реакция носит саногенетический характер, однако чрезмерная активность воспаления при недостаточности противовоспалительного потенциала приводит к дополнительному тканевому повреждению и является патофизиологической основой прогрессирования первичного заболевания [8]. Формирование патологического синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) за

счет ослабления модулирующего влияния кортизола на продукцию провоспалительных медиаторов является ведущим следствием глюкокортикоидной недостаточности у пациентов в критическом состоянии.

Надпочечниковая недостаточность у пациентов в критическом состоянии

Термин «надпочечниковая недостаточность у пациентов в критическом состоянии» (ННКС; critical illness-related corticosteroid insufficiency – CIRCI) предложен специалистами Общества медицины критических состояний в 2008 г. для описания развивающихся при различных формах ССВО нарушений регуляции ГНС, которые проявляются в неадекватной продукции кортизола и дисрегуляции системного ответа организма на повреждение [9]. По утверждению авторов, ННКС ассоциируется с повышенным уровнем циркулирующих биомаркеров системного воспаления, прокоагулянтными изменениями гемостаза, удлинением сроков госпитализации и увеличением летальности у пациентов реанимационных отделений различного профиля. В зависимости от диагностических критериев и особенностей исследуемой популяции частота встречаемости ННКС, по разным данным, варьирует в широких пределах, достигая 30% у послеоперационных больных, нуждающихся в вазопрессорной поддержке [10]. В большинстве публикаций рассматривается развитие ННКС у пациентов с сепсисом, в то время как проблеме надпочечниковой недостаточности у кардиохирургических больных посвящены лишь единичные работы [11].

Можно выделить три главных механизма развития ННКС: 1) дисрегуляция ГНС; 2) нарушение метаболизма кортизола; 3) тканевая резистентность к ГК.

Наличие достаточного глюкокортикоидного ответа жизненно необходимо для переживания организмом стрессового состояния. В условиях ССВО утрачивается АКТГ-зависимый контроль секреции ГК, вследствие чего повышенная потребность должна реализовываться за счет непосредственного увеличения их синтеза надпочечниками. Но при этом нарушение многоступенчатой физиологической регуляции данного процесса приводит к разбалансировке между потребностью в ГК и их продукцией, когда даже увеличенный по сравнению с нормой уровень кортизола плазмы оказывается неадекватным патофизиологическому контексту [12]. Определенное значение в патогенезе ННКС принадлежит сниженному синтезу в печени транскортина – плазменного переносчика кортизола, чему противодействует уменьшение синтеза печеночными ферментами, участвующими в деградации кортизола. ННКС часто проявляется в отсутствие органического повреждения ГНС. Более того, у пациентов в состоянии тяжелого стресса, в том числе после больших хирургических вмешательств, отмечается повышение плазменной концентрации кортизола до 50 мкг/дл и более при утрате суточного ритма его секреции [13]. Подобные ситуации можно охарактеризовать как относительный дефицит ГК. В качестве возможных объяснений тканевой резистентности к ГК рассматриваются следующие механизмы: десенситизация глюкокортикоидных рецепторов;

Сведения об авторах:

Курилина Элла Владимировна – врач-патологоанатом НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»
Имаев Тимур Эмвярович – д.м.н., сердечно-сосудистый хирург, гл.н.с. отд. сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»; ORCID: 0000-0002-5736-5698

Контактная информация:

Комлев Алексей Евгеньевич – кардиолог отд. сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»; тел.: +7(916)223-53-24; e-mail: pentatonika@bk.ru; ORCID: 0000-0001-6908-7472

Некоторые клинические и лабораторные признаки ННКС

Симптомы	Проявления
Общие	Общая слабость Лихорадка
Сердечно-сосудистая система	Рефрактерная артериальная гипотензия Сниженная чувствительность к катехоламинам
Пищеварительная система	Тошнота Рвота Непереносимость энтерального питания
Дыхательная система	Стойкая гипоксемия
ЦНС	Спутанность сознания Делирий Кома
Лабораторные признаки	Гипогликемия Гиперкалиемия ¹ Гипонатриемия ² Метаболический ацидоз Азотемия Эозинофилия
Визуализирующие методы	Геморрагические некрозы гипоталамуса, гипофиза или надпочечников

Примечания. ¹Гиперкалиемия в значительной степени обусловлена сопутствующей минералокортикоидной недостаточностью; ²гипонатриемия может быть связана также с уменьшением клиренса свободной воды из-за отсутствия тормозящего влияния ГК на секрецию вазопрессина [15]. Модифицировано из D. Anpane и соавт. [16]. ЦНС – центральная нервная система.

down-регуляция и десенситизация катехоламиновых рецепторов вследствие высокой катехоламинемии в условиях шока; разобщение внутриклеточной сопряженности сигнальных путей адренергической и глюкокортикоидной стимуляции. Экзогенное введение ГК позволяет преодолеть рефрактерность клеточных мишеней и таким образом компенсировать относительный дефицит эндогенного кортизола, что и объясняет «парадоксальный» терапевтический эффект заместительной глюкокортикоидной терапии [14].

Клинико-лабораторные проявления ННКС

Развитие ННКС описано у пациентов с сепсисом и септическим шоком, тяжелой пневмонией, острым респираторным дистресс-синдромом, после тяжелой травмы, больших хирургических вмешательств, а также у больных, перенесших остановку кровообращения. Характерные клинические проявления ННКС представлены в **таблице**.

Поскольку важнейшей метаболической ролью ГК является регуляция углеводного обмена, то неудивительно, что для ННКС характерно развитие гипогликемических состояний, которые, по крайней мере отчасти, обуславливают описанные в **таблице** неврологические нарушения.

Гипогликемия – клинико-биохимический синдром, характеризующийся признаками активации симпатической нервной системы и дисфункцией ЦНС, которые обуслов-

лены патологически низким уровнем глюкозы в плазме крови [17]. Гипогликемия условно определяется как концентрация глюкозы в крови <2,2 ммоль/л [18]. В основе гипогликемических состояний лежит снижение поступления глюкозы в системный кровоток из печени (за счет гликогенолиза и глюконеогенеза) и/или повышение ее потребления тканями. Среди гормонов надпочечников ведущая роль в поддержании уровня глюкозы при этом принадлежит именно ГК, а не адреналину, что доказывает отсутствие выраженной гипогликемии у пациентов после двусторонней адреналэктомии на фоне адекватной заместительной терапии кортизолом. Характерный гипогликемический симптомокомплекс носит название триады Уиппла и включает в себя: 1) появление гипогликемической симптоматики (нейрогликопенической и адренергической); 2) падение уровня глюкозы крови <2,5 ммоль/л; 3) купирование приступа внутривенным введением глюкозы [19]. Поскольку глюкоза является основным субстратом энергетического метаболизма нервной системы, клинические признаки гипогликемии включают в себя нарушения со стороны ЦНС (нейрогликопения), проявляющиеся широким спектром изменений уровня сознания от психомоторного возбуждения до комы. Длительная и глубокая гипогликемическая кома может вызвать отек и набухание головного мозга с последующим необратимым повреждением ЦНС [20]. Другим облигатным проявлением гипогликемии в норме является нейроэндокринный ответ, включающий активацию САС и стимуляцию секреции контринсулярных гормонов – глюкагона и кортизола, однако в случае ННКС подобный компенсаторный ответ *a priori* неполноценен. Гипогликемия является независимым фактором неблагоприятного прогноза у больных, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии [21].

Диагностика ННКС

Проблема диагностики ННКС в настоящее время далека от окончательного разрешения. В то время как некоторые исследователи предлагают диагностические алгоритмы ННКС [16], другие авторы весьма скептически оценивают возможности объективной диагностики этого состояния [22].

Существующими рекомендациями в целях диагностики ННКС предусмотрено определение базального общего сыровороточного кортизола либо оценка ответа на стимуляцию козинтропином (синтетический аналог АКТГ). Диагностически значимым считается содержание кортизола <10 мкг/дл при «случайном» определении либо прирост его концентрации менее чем на 9 мкг/дл после введения 250 мкг козинтропина [9, 16]. Пиковое значение кортизола <18 мкг/дл через 30 и 60 мин после стимуляции также предлагается рассматривать в качестве диагностического критерия ННКС [23]. При этом оговаривается, что использование данных диагностических критериев не нашло широкого распространения в клинической практике, а предлагавшиеся ранее в качестве диагностических тестов определение кортикотропина в плазме и гемодинамический ответ на введение 50–300 мг гидрокортизона, по имеющимся данным, имеют меньшее значение в диагностике ННКС [16].

Морфологические проявления ННКС

Надпочечник – орган эндокринной системы, в котором наиболее демонстративно проявляются изменения, характерные для шоковой реакции. Морфологические изменения,

как правило, определяющиеся при микроскопическом исследовании, стереотипны и имеют стадийность. Стадия «тревоги», возникающая в первые часы стрессовой реакции, в целом не имеет выраженных морфологических проявлений и характеризуется общим полнокровием паренхимы, мелкими очагами цитолиза клубочковой и пучковой зоны; при этом делипидизация спонгиозитов не выражена, корковое вещество светлое, прозрачное. Через 8 ч на фоне сохраняющегося полнокровия отмечается увеличение очагов делипидизации, стирается граница между зонами, количество цитолизозов возрастает. Функциональная активность коры надпочечников в начальных стадиях стрессорного ответа сохраняется. К концу первых суток появляются признаки компенсаторной гиперактивности органа, проявляющиеся в гипертрофии и гиперплазии коры надпочечников с одномоментным обеднением ее липидами. При затянувшейся стрессорной реакции появляются изменения, характерные для острого истощения функции коры с выраженными клиническими и морфологическими проявлениями. Наряду с некробиотическими изменениями на этой стадии обнаруживаются выраженная делипидизация клеток, снижение их ферментативной активности, что в совокупности является морфологическим субстратом ННКС. Указанные изменения усугубляют нарушения гемодинамики и гомеостаза, изменения которых с течением времени становятся необратимыми.

ННКС при синдроме малого сердечного выброса

Синдром малого сердечного выброса (СМСВ) после операции на открытом сердце обусловлен снижением сердечного индекса < 2 л/мин/м² в отсутствие гиповолемии и проявляется артериальной гипотензией (систолическое артериальное давление – АД – < 90 мм рт. ст.), тахикардией, олигурией и симптомами периферической гипоперфузии с последующей тканевой ишемией и лактатацидозом. По существу, СМСВ можно считать синонимом истинного кардиогенного шока. К развитию послеоперационного СМСВ предрасполагают такие факторы, как исходная систолическая дисфункция, неадекватная интраоперационная защита миокарда, периоперационная ишемия. Интенсивная терапия СМСВ с использованием комбинации инотропных и вазопрессорных препаратов сама по себе чревата развитием тяжелых осложнений, в том числе мезентериальной и почечной ишемии. Поэтому персистирующий СМСВ может приводить к полиорганной недостаточности, характеризующейся высокой периоперационной летальностью, превышающей 20% [24]. Аналогичным образом СМСВ развивается у пациентов кардиореанимационных отделений при распространенном инфаркте миокарда, осложнившимся острой сердечной недостаточностью. В патоморфозе СМСВ существенная роль может принадлежать ННКС, которая выступает в одних случаях как следствие, а в других – как причина снижения сердечного выброса. Заподозрить присоединение ННКС можно при отсутствии гемодинамического улучшения у больных с СМСВ на фоне адекватной волемической поддержки и вазопрессорной терапии. Несмотря на теоретическую привлекательность данной концепции, на сегодняшний день опубликованы единичные исследования, рассматривающие ННКС в контексте кардиохирургии и неотложной кардиологии.

Так, You Jung и соавт. в 2013 г. опубликовали опыт лечения больных с послеоперационным СМСВ и ННКС ($n=6$), у которых использование короткого курса глюкокортикоидной терапии позволило достичь более быстрого снижения

вазопрессорной поддержки по сравнению с контрольной группой ($n=14$) без различий в летальности [25]. E. Kigler и соавт. в 2003 г. в рандомизированном проспективном исследовании, включившем 91 пациента с высоким риском развития ССВО после операций с искусственным кровообращением, показали, что в группе периоперационного назначения гидрокортизона отмечались более низкие плазменные концентрации интерлейкина-6 и лактата, меньшая потребность в циркуляторной и респираторной поддержке и время пребывания в отделении реанимации. Достоверных различий между группами в госпитальной летальности авторами не получено [11].

В качестве иллюстрации приводим два собственных наблюдения, ретроспективный анализ которых, на наш взгляд, позволяет говорить о возможной роли ННКС в наступлении летального исхода.

Пациент Т., 65 лет, поступил для хирургического лечения аортальной недостаточности тяжелой степени в стадии систолической дисфункции левого желудочка с митрализацией порока.

При поступлении состояние средней тяжести, одышка при незначительной физической нагрузке, АД 130/40 мм рт. ст., громкий шум аортальной регургитации во всех точках аускультации. Предсердный натрийуретический пептид – 1456 пг/мл.

Электрокардиография: синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 90 в 1 мин, блокада левой ножки пучка Гиса.

Рентгенография грудной клетки: аортальная конфигурация сердца, нарушений легочной гемодинамики не выявлено.

Эхокардиография (ЭхоКГ) при поступлении: двустворчатый аортальный клапан, аортальная регургитация 3-й степени (vena contracta 0,74 см). Рестриктивная митральная недостаточность 2–3-й степени, обусловленная ремоделированием полости левого желудочка (конечно-диастолический размер левого желудочка 7,7 см). Снижение фракции выброса до 34%, признаки легочной гипертензии.

Пациенту выполнено протезирование аортального клапана механическим протезом Carbomedics Reduced №27 (длительность операции 220 мин, длительность искусственного кровообращения 108 мин).

ЭхоКГ после операции: в проекции аортального клапана механический протез. Движение створок в полном объеме. Парапротезных фистул нет. Максимальный остаточный градиент на протезе 15 мм рт. ст. Отмечается уменьшение степени митральной регургитации до 1-й степени, увеличение фракции выброса до 40% на фоне кардиотонической поддержки (допамин 5 мкг/кг/мин, левосимендан).

На 3-и сутки после операции состояние пациента резко ухудшилось, нарастала дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность, угнетение сознания до уровня комы. В анализах гипогликемия до 0,3 ммоль/л (!), гиперкалиемия, гипоксемия, метаболический лактатацидоз. После коррекции метаболических расстройств и стабилизации состояния больного выполнена контрольная ЭхоКГ, выявившая частичный тромбоз протеза с нарушением его запирающей функции и формированием аортальной транспротезной аортальной регургитации 3-й степени.

После выполненного репротезирования аортального клапана дальнейшее течение заболевания осложнилось присоединением медиастинита с генерализацией инфекционного процесса. Несмотря на проведение интенсивной терапии с использованием эфферентных методов детоксикации, пациент скончался на 23-и сутки после первичной операции от тяжелого сепсиса с синдромом полиорганной недостаточности.

Пациентка К., 79 лет, поступила в блок интенсивной терапии с декомпенсацией кровообращения в исходе комбинированного митрально-аортального порока сердца с высокой легочной гипертензией и трикуспидальной недостаточностью тяжелой степени.

При поступлении состояние тяжелое, ортопноэ, выраженный отечный синдром, асцит. АД 90/60 мм рт. ст. Аускультативно – систолический шум в проекции аортального клапана, систолический и диастолический шум на верхушке сердца. Предсердный натрийуретический пептид – 1016 пг/мл.

Электрокардиография: постоянная форма фибрилляции предсердий, средняя частота сердечных сокращений 80 в 1 мин.

Рентгенография грудной клетки: венозный застой в малом круге кровообращения 2-й степени, артериальная легочная гипертензия.

ЭхоКГ: аортальный стеноз тяжелой степени (средний систолический градиент 47 мм рт. ст.), митральный стеноз тяжелой степени (средний диастолический градиент 7 мм рт. ст.), систолическое давление в легочной артерии 78 мм рт. ст., митральная недостаточность 3-й степени, относительная трикуспидальная недостаточность 4-й степени. Атриомегалия (объем левого предсердия 230 мл), дилатация правого желудочка (переднезадний размер 5,6 см). Глобальная сократимость левого желудочка относительно удовлетворительная (фракция выброса 50%), однако сердечный выброс существенно снижен (1,9 л/мин/м²).

Больная консультирована кардиохирургом: оперативное лечение многоклапанного порока у пациентки старческого возраста не показано из-за неприемлемо высокого хирургического риска. Несмотря на проводимую внутривенную диуретическую терапию состояние оставалось тяжелым, сохранялась одышка при незначительных физических усилиях, артериальная гипотензия. На 10-е сутки госпитализации зафиксировано повышение температуры тела до 38,2 °С, которое расценено как проявление флебита в месте расположения кубитального катетера. Вечером того же дня пациентка обнаружена в состоянии клинической смерти. На фоне реанимационных мероприятий эффективное кровообращение восстановлено, однако сохранялась кома. В анализах крови – резкая гипогликемия до 1,2 ммоль/л, после введения 40% раствора глюкозы сознание восстановилось. Острое нарушение мозгового кровообращения исключено неврологом после проведения компьютерной томографии головного мозга. Однако, несмотря на внутривенное ведение вазопрессоров, прогрессировали артериальная гипотензия, олигоанурия, метаболический ацидоз, отмечались повторные эпизоды тяжелой гипогликемии. Через 7 ч после первой реанимации пациентка скончалась при явлениях нарастающей сердечно-сосудистой недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*. 1936;136:32. doi: 10.1038/138032a0
2. Carrasco GA, van de Kar LD. Neuroendocrine pharmacology of stress. *Eur J Pharmacol*. 2003;463:235-72. doi: 10.1016/S0014-2999(03)01285-8
3. Annane D, Pastores SM, Arlt W, et al. Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI): A Narrative Review from a Multispecialty Task Force of the Society of Critical Care Medicine (SCCM) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Crit Care Med*. 2017;45(12):2089-98. doi: 10.1007/s00134-017-4914-x
4. Dimopoulou I, Alevizopoulou P, Dafni U, et al. Pituitary-adrenal response to human corticotropin-releasing hormone in critically ill pa-

Обсуждение

В обоих приведенных наблюдениях обращает на себя внимание развитие у пациентов с СМСВ резкой гипогликемии одновременно с критической острой сердечно-сосудистой недостаточностью (в первом случае вследствие дисфункции протеза клапана сердца, во втором – терминальной недостаточности кровообращения). При морфологическом исследовании ткани надпочечников больного Т. обнаружены очаговые изменения, не патогномичные для острой надпочечниковой недостаточности, но характеризующие стрессовую реакцию организма в целом, поскольку причиной смерти пациента явился генерализованный инфекционный процесс (рис. 1, см. на цветной вклейке). Результаты микроскопического патоморфологического исследования пациентки К. обнаружили комплекс изменений в надпочечниках, характерный для затянувшейся стрессовой реакции, реализовавшейся в острую надпочечниковую недостаточность, что подтверждается клиническими данными (рис. 2, см. на цветной вклейке).

Представляется вероятным, что развитие синдрома ННКС и обусловленное им усугубление гемодинамической нестабильности имело причинную связь с неблагоприятным исходом заболевания у пациента после кардиохирургического вмешательства и послужило звеном танатогенеза у больной с «неоперабельной» хронической недостаточностью кровообращения.

Заключение

ННКС как проявление истощения компенсаторных возможностей организма в ходе реализации неспецифического адаптационного синдрома представляет собой важный клинико-патологический феномен, который может оказывать существенное влияние на течение и исход системного воспалительного ответа. Клиническое значение ННКС, равно как и вопросы патогенетической терапии этого состояния, привлекают активное внимание специалистов в области интенсивной терапии и клинической патологии. Специфические аспекты ННКС у пациентов кардиохирургического и кардиологического профиля недостаточно освещены в литературе, что обуславливает необходимость их дальнейшего изучения.

Благодарность. Авторы благодарят заведующего блоком интенсивной терапии отдела неотложной кардиологии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова к.м.н. Певзнера Д.В. за помощь в представлении клинического случая.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

5. Arlt W, Stewart PM. Adrenal corticosteroid biosynthesis, metabolism, and action. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005;34:293-313. doi: 10.1016/j.ecl.2005.01.002
6. Sakaue M, Hoffman BB. Glucocorticoids induce transcription and expression of the alpha 1B adrenergic receptor gene in DTT1 MF-2 smooth muscle cells. *J Clin Invest*. 1991;88:385-9. doi: 10.1172/JCI115315
7. Orłowski J, Lingrel JB. Thyroid and glucocorticoid hormones regulate the expression of multiple Na,K-ATPase genes in cultured neonatal rat cardiac myocytes. *J Biol Chem*. 1990;265:3462-70.

8. Elenkov IJ, Iezzoni DG, Daly A, et al. Cytokine dysregulation, inflammation and well-being. *Neuroimmunomodulation*. 2005;12:255-69. doi: 10.1159/000087104
9. Marik PE, Pastores SM, Annane D, 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. *Crit Care Med*. 2008;36(6):1937-49. doi: 10.1097/CCM.0b013e31817603ba
10. Rivers EP, Gaspari M, Saad GA, et al. Adrenal insufficiency in high-risk surgical ICU patients. *Chest*. 2001;119(3):889-96. doi: 10.1378/chest.119.3.889
11. Kilger E, Weis F, Briegel J, et al. Stress doses of hydrocortisone reduce severe systemic inflammatory response syndrome and improve early outcome in a risk group of patients after cardiac surgery. *Crit Care Med*. 2003;31:1068-74. doi: 10.1097/01.CCM.0000059646.89546.98
12. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency in the critically ill: a new look at an old problem. *Chest*. 2002;122:1784-96. doi: 10.1378/chest.122.5.1784
13. Shenker Y, Skatrud JB. Adrenal insufficiency in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1520-3. doi: 10.1164/ajrccm.163.7.2012022
14. Knighton JD, Woodcock TE, Hough M. Adrenal failure in the critically ill. *Br J Anaesth*. 1999;82(1):152-3. doi: 10.1093/bja/82.1.152
15. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека: Пер. с англ. Т. 2. М.: Мир, 1993. С. 205-20 [Murray R, Granner D, Mayes P, Rodwell V. Human biochemistry. 21st ed. Norwalk – San Mateo: Appleton & Lange, 1988].
16. Annane D, Pastores SM, Rochweg B, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) in Critically Ill Patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Crit Care Med*. 2017;45:2078-88. doi: 10.1097/ccm.0000000000002737
17. Беркоу Р., Флетчер Э., ред. Руководство по медицине. Диагностика и терапия: Пер. с англ. М.: Мир, 1997. Т. 1. 765 с. [Berkow R, Fletcher AJ, eds. The Merck manual. Rahway: Merck Research Laboratories, 1992].
18. Маршалл В.Дж. Клиническая биохимия: Пер. с англ. под ред. Н. И. Новикова. М.: БИНОМ; СПб.: Невский диалект, 1999. С. 202. ISBN 5-7989-0106-8 [Marshall WJ. Clinical biochemistry. Elsevier Science, 1995].
19. Дедов И.И. Эндокринология. Изд. 2-е, доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 381-2 [Dedov II. Endocrinology. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. P. 381-2 (In Russ.)].
20. Гаврилова АЕ, Смирнов ВВ. Гипогликемический синдром: причины, диагностика. *Лечащий врач*. 2010;(11):34-43 [Gavrilova AE, Smirnov VV. Hypoglycemic syndrome: causes, diagnosis. *Lechashchij Vrach*. 2010;(11):34-43 (In Russ.)].
21. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med*. 2007;35(10):2262-7. doi: 10.1097/01.ccm.0000282073.98414.4b
22. Gibbison B, Lightman SL. Critical illness-related corticosteroid insufficiency in cardiogenic shock. *Br J Anaesth*. 2014 Apr;112(4):756-7. doi: 10.1093/bja/aeu065
23. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017 Mar;43(3):304-77. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6
24. Algarni KD, Maganti M, Yau TM. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated coronary artery bypass surgery: Trends over 20 years. *Ann Thorac Surg*. 2011;92:1678-84. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.06.017
25. You Jung O, Ju Yong L, Sung-Ho J. Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency in Patients with Low Cardiac Output Syndrome after Cardiac Surgery. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;51:109-13. doi: 10.5090/kjtcs.2018.51.2.109

Поступила 25.03.2019