

УДК 577.175

DOI: 10.22141/2224-0586.4.91.2018.137855

Мальцева Л.А.¹, Мосенцев Н.Ф.², Лисничая В.Н.², Левчук А.А.²¹ ГУ «Днепропетровская медицинская академия», г. Днепр, Украина² КУ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова», г. Днепр, Украина

Кортикостероидная недостаточность при критических состояниях у взрослых пациентов

Резюме. В статье представлен литературный обзор синдрома кортикостероидной недостаточности у пациентов в критических состояниях. Изложены этиология данного синдрома, частота встречаемости среди пациентов интенсивной терапии, факторы риска, диагностика и подход к интенсивной терапии согласно новым международным рекомендациям. Поиск материалов производился с помощью следующих баз данных: Scopus, Web of Science, Cyber Leninka. Рассмотрены исследования последних десяти лет касательно применения разных доз глюкокортикостероидов в посттравматический и периоперационный периоды. Оценка эффективности рекомендаций и качества доказательств представлена в соответствии с Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

Ключевые слова: кортикостероидная недостаточность; интенсивная терапия; международные рекомендации; обзор

Цели обзора: рассмотреть термин CIRCI, его понятие, распространенность среди пациентов интенсивной терапии, диагностику и международные рекомендации касательно терапии.

Актуальность темы

С момента открытия надпочечных кортикальных гормонов на эту тему было выполнено множество исследований и научных экспериментов, но детальная картина их действия на клеточном и молекулярном уровне остается не до конца выясненной, поэтому эта тема остается актуальной на сегодняшний день. На протяжении многих лет глюкокортикостероиды применялись с осторожностью и в ограниченных дозировках ввиду большого количества побочных действий. В настоящее же время они являются основой для лечения многих системных и онкологических заболеваний, используются в отделениях трансплантологии, а также нельзя переоценить их роль и в интенсивной терапии [1].

Терминология

Последние несколько десятилетий ученые во всех уголках мира активно изучали гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, появились новые термины: «относительная надпочечниковая недостаточность» (RAI) и «кортикостероидная недостаточность, обусловленная стрессовым влиянием на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую (ГГН)-ось при критических состояниях». Такое повышенное внимание к этой теме было обусловлено ростом частоты данного синдрома среди пациентов в стационарах и растущей летальностью. Также не перестают обсуждаться методы диагностики и основания для начала глюкокортикостероидной терапии.

Термин «глюкокортикостероид» и «кортикостероид» рекомендовали использовать на первом Европейском симпозиуме, посвященном глюкокортикостероидной терапии. Другие термины применять не рекомендуется.

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostoânj»), 2018

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для корреспонденции: Мосенцев Николай Федорович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением интенсивной терапии для больных с гнойно-септической патологией, КУ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова», Соборная пл., 14, г. Днепр, 49005, Украина; e-mail: n_f_mosentsev@ukr.net; конт. тел.: +38 (096) 537-53-66

For correspondence: Mykola Mosentsev, PhD, Head of the intensive care unit for patients with purulent and septic pathology, I.I. Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Sobornaya square, 14, Dnipro, 49005, Ukraine; e-mail: n_f_mosentsev@ukr.net; phone: +38 (096) 537-53-66

Надпочечниковая недостаточность — это эндокринная патология, связанная с нарушением в одном или в нескольких звеньях ГГН-оси и проявляющаяся недостатком выработки гормонов корой надпочечников. Дефицит выработки гормонов может быть разным по этиологии и патогенезу.

Клиницисты выделяют острую и хроническую надпочечниковую недостаточность, а также классифицируют надпочечниковую недостаточность исходя из уровня поражения. Различают:

1) первичную недостаточность, при которой причина недостатка выработки гормонов связана с нарушением целостности и работы самих надпочечников;

2) вторичную недостаточность, которая является результатом дефицита выработки адренокортикотропного гормона гипофизом;

3) третичную недостаточность, которая характеризуется снижением способности гипоталамуса секретировать кортикотропин-рилизинг-гормон.

Гидрокортизон — глюкокортикостероидный препарат, который отвечает всем требованиям касательно постоянного применения в качестве заместительной терапии при надпочечниковой недостаточности. Является препаратом выбора при неотложных состояниях. Дексаметазон — представитель глюкокортикостероида с высокой активностью действия. Является фторированным глюкокортикостероидом, не обладает минералокортикоидным действием. Следует применять с осторожностью из-за угнетающего эффекта на ГГН-ось и психостимулирующих эффектов. Метилпреднизолон — глюкокортикостероид с невыраженным минералокортикоидным действием, оказывает умеренную психостимуляцию у больных. Флудрокортизон — кортикостероид с выраженным минералокортикоидным действием, применяющийся для заместительной терапии. Используется как альтернативный гидрокортизону препарат при септическом шоке, рефрактерном к инфузии и вазопрессорам.

Введение

АКТГ и глюкокортикостероиды являются гормонами гипофизарно-надпочечниковой системы. Глюкокортикостероиды синтезируются в корковом слое надпочечников, а АКТГ регулирует активность работы этого слоя. Общим предшественником кортикостероидов является холестерол, который под влиянием АКТГ поступает в митохондрии, после чего происходит ряд биохимических реакций, что приводит к синтезу кортизола в коре надпочечников [1–3]. Попадая в кровь, глюкокортикостероиды связываются со своими рецепторами, которые, как мы знаем, есть у всех клеток нашего организма, и оказывают комплексное действие на организм. Однако функциональный ответ клеток различен в зависимости от их типа. Данная информация дает нам возможность понять, насколько разнообразен физиологический ответ на воздействие глюкокортикостероидов [4]. Скорость секреции и синтеза кортизола стимулируются в ответ на стресс, травму, инфекцию.

Влияние стресса на продукцию глюкокортикостероидов

Авторы современных научных и медицинских изданий, проведя многочисленные исследования, сделали вывод, что стресс влияет на продукцию глюкокортикостероидов и в стрессовых ситуациях у пациентов возникает так называемая «усталость коры надпочечников». То есть концентрация кортизола плазмы выше, чем у здоровых людей, но все же недостаточна для того, чтобы справиться с уровнем стресса, вызванного болезнью. В литературе был предложен специальный термин — «относительная надпочечниковая недостаточность». В 2008 году был введен термин «кортикостероидная недостаточность, ассоциированная с тяжелым заболеванием», чтобы обозначить относительную недостаточность надпочечников, которая может произойти при любом уровне активации ГГН-оси. Несмотря на большое количество публикаций на эту тему, факт наличия данного расстройства и основные его механизмы все еще обсуждаются [5].

В 2017 году журнал «Critical Care Medicine» опубликовал международные рекомендации по выявлению синдрома вторичной надпочечниковой недостаточности, факторов риска, распространенности и его ведения в условиях интенсивной терапии, содержащиеся в базе PubMed [6]. Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) — синдром, который характеризуется как неадекватный кортикостероидный ответ на тяжесть заболевания у пациентов с критическим состоянием (точнее, с кортикостероидным ответом, несоизмеримым с тяжестью заболевания). В представленных к обзору рекомендациях определена частота выявления данного синдрома у пациентов в отделениях интенсивной терапии, которая составляет:

- 10–20 % среди всех пациентов в критических состояниях;
- 60 % среди пациентов с септическим шоком;
- 59 % среди пациентов в критических состояниях в онкологии;
- 54 % среди больных с политравмой.

Также следует отметить факторы риска CIRCI — это в первую очередь тяжелый сепсис, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), использование медикаментов, угнетающих продукцию кортикостероидов, состояния, вызываемые кровоизлиянием в надпочечники или их инфаркты (синдром Уотерхауса — Фредерикса) и другие потенциальные факторы риска, такие как заболевания печени, сердечно-легочная реанимация, ДВС-синдром, менингококцемия, прием антикоагулянтов, антифосфолипидный синдром, гепарининдуцированная тромбоцитопения, использование в анестезии этomidата (может снижать концентрацию кортизола в плазме на 24–26 часов, что связано с усилением адреналовой недостаточности) [7].

Авторы сообщают, что причина развития адреналовой недостаточности при критических состояниях часто неизвестна, но недостаточность свободного кортизола и повышение тканевой резистентности к кортизолу наблюдаются. У каждого пациента адрена-

ловая недостаточность развивается вследствие структурного повреждения надпочечников из-за кровоизлияния или инфаркта, действия медикаментов и длительного назначения глюкокортикостероидов.

Сделан вывод, что гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система склонна к ответу на стресс в результате стимуляции гипоталамуса стресс-стимулами с повышением секреции кортикотропин-релизинг-гормона и аргинин-вазопрессина (corticotropin-releasing hormone (CRH) and arginine vasopressin), которые оба стимулируют переднюю долю гипофиза с выделением АКТГ (АСТН), стимулирующего надпочечник для продукции кортизола. Впоследствии кортизол приводит к восстановлению и поддержанию гомеостаза во время стресса и болезни с взаимодействием многих шагов каскада воспаления, включая редукцию количества иммунных клеток и их функции, со снижением продукции цитокинов, хемокинов, эйкозаноидов. Также он усиливает продукцию фактора, ингибирующего миграцию макрофагов, стимулируя глюконеогенез и гликогенолиз, поддерживая тонус сосудов и эндотелиальную проницаемость, распределение жидкости во внеклеточном пространстве. Как уже известно, CIRC1 манифестирует как чрезмерный провоспалительный иммунный ответ вследствие недостатка кортизол-опосредованной дисрегуляции провоспалительных факторов транскрипции. Специфический механизм развития комплекса CIRC1 недостаточно изучен, и многофакторные механизмы снижения кортизола могут наблюдаться вследствие дисфункции отдельных компонентов ГН-оси, включая снижение продукции CRH, АСТН и кортизола. Также синдром может развиваться вследствие глюкокортикостероидной резистентности (GR), связанной с воспалением, и представляет собой снижение количества глюкокортикостероидных рецепторов (GR-number).

Следует помнить, что плотность комплекса ядерных глюкокортикостероидных рецепторов значительно снижена у пациентов с ОРДС и неблагоприятным его течением. Подчеркнем, что повышение экспрессии бета-изоформ GR, неспособных к связям с лигандом, нарушение соотношения белковшаперонов, снижение аффинности GR к лигандам, повреждение коактивации ядерных рецепторов, снижение связывания ДНК, ацетилирования гистона, повышение активности р-гликопротеиновой мембранной помпы, усиление превращения кортизола в кортизон, полиморфизм GR и других генов приводят к рефрактерной жидкости и вазопрессорам гипотензии с преувеличенным и продленным провоспалительным иммунным ответом.

Нужно знать, что подозрение на CIRC1 у пациентов интенсивной терапии должно возникать при развитии адrenaловой гипотензии, рефрактерной к вазопрессорной поддержке. В рекомендациях указано, что показания для назначения кортикостероидов должны преимущественно базироваться на клинических критериях, а не на лабораторных данных с тестами для определения адrenaловой функции (Grade 2B). Традиционно диагноз CIRC1 предпола-

гает определение у больных в критических состояниях сывороточного кортизола (менее 100 мкг/л) или адrenaловой стимуляции с АКТГ, если после пробы уровень кортизола в плазме вырастает менее чем на 90 мкг/л в ответ на введение 250 мкг синтетического АКТГ (cosyntropin). Однако эти пробы не выявляют чувствительность глюкокортикостероидных рецепторов к кортизолу и не рекомендованы для диагностики CIRC1 и определения показаний для назначения кортикостероидов в клинической практике. Авторы утверждают, что ни у одного пациента с уровнем кортизола ≥ 440 мкг/л не наблюдали адrenaловой недостаточности [7]. В статье представлены и другие критерии адrenaловой недостаточности, с которыми нужно дифференцировать синдром, они включают: использование медикаментов (кортикостероиды, кетоназол, этомидат, рифампицин, фенитоин, флуконазол). Первичная адrenaловая недостаточность наблюдается при метастатических карциномах, инфекциях, таких как ВИЧ, сепсисе (60 % пациентов с сепсисом имеют адrenaловую недостаточность, определяемую как снижение сывороточной концентрации 11-beta-deoxycortison ≤ 70 мкг/л), системной грибковой инфекции, активном туберкулезе, острых кровоизлияниях и инфарктах.

Вторичная адrenaловая недостаточность отмечается при длительном применении кортикостероидов, опухолях гипофиза, лучевой терапии гипофиза или его оперативном лечении, краниофарингиоме, саркоидозе, опухолях поджелудочной железы.

Обратим внимание, что снижение кортизола ниже 150 мкг/л и его прирост менее 90 мкг/л после АКТГ-стимуляции способствуют выявлению адrenaловой недостаточности с чувствительностью 45 % и специфичностью 96 %, но для рутинной клинической диагностики эти тесты авторы не рекомендуют (2B).

Было установлено, что у пациентов с адrenaловой недостаточностью выявляются: эозинофилия, гипогликемия, гипонатриемия, гиперкалиемия, снижение общего сосудистого сопротивления, сердечного выброса в сочетании с гиподинамическим типом кровообращения. Авторами отмечено, что у больных отделения интенсивной терапии с высокими концентрациями кортизола в плазме летальность ниже, чем у больных с низкими значениями (30–39 %).

Лечение

Все рекомендации градуированы по методу GRADE как строгие (Strong 1), слабые (Weak) или на основе практического опыта (BPS — best practice statement) с качеством доказательности: высоким (A), умеренным (B), низким (C).

Принимать решение о назначении глюкокортикостероидов рекомендовано на основе клинической ситуации, не полагаясь на уровень кортизола в сыворотке крови (1B). При септическом шоке, рефрактерном к инфузионной терапии и вазопрессорам, назначают гидрокортизон 50 мг 4 раза в сутки (1B) или флудрокортизон 50 мг в день внутрь (2B). Другие состояния, при которых рассматривается необходимость назначения глюкокортикостеро-

идов, включают: тяжелый ОРДС, тяжелую внегоспитальную пневмонию, кардиохирургическую патологию, критическое состояние с печеночной недостаточностью, панкреатиты, отлучение от длительной искусственной вентиляции легких, однако показания для назначения кортикостероидов в этих ситуациях очень противоречивы [9–16]. Бесспорными критериями для назначения глюкокортикостероидов являются те сопутствующие заболевания, при которых пациенты принимали эти препараты по эндокринологическим показаниям (1В).

При септическом шоке у больных с циррозом печени гидрокортизон 200 мг/день не улучшает прогноз и может повышать риск развития осложнений [14]. При тяжелом ОРДС с $paO_2/FiO_2 \leq 200$ мм рт.ст. показан метилпреднизолон в дозе 1 мг/кг/день в виде продленной инфузии в первые 14 дней болезни, если ОРДС не разрешается. При этом снижается частота осложнений, но не уменьшается влияние на летальность до 28-го дня (1В). Дексаметазон не рекомендован для лечения септического шока или ОРДС (1В), но показан при вторичных менингоэнцефалитах 0,15 мг/кг/день за 20 минут до введения антибиотика для снижения риска развития невритов черепно-мозговых нервов (1В).

Авторы сообщают, что применение низких доз глюкокортикостероидов в течение одной недели у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких в отделениях интенсивной терапии снизило 28-дневную летальность и выраженность маркеров воспаления [15].

Стресс-дозы гидрокортизона в периоперативный период в кардиохирургии могут снижать риск развития стресс-симптомов и гипотонии, сокращать сроки лечения (2В) [14]. По данным исследований, посттравматическое назначение стресс-доз гидрокортизона уменьшает в дальнейшем выраженность синдрома кортикостероидной недостаточности у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой и способствует лучшему неврологическому восстановлению [15].

Кортикостероиды не рекомендованы как адьювантная терапия при внегоспитальной пневмонии (2В), их применение ассоциируется с риском гипергликемии, миопатии и усиления нервно-мышечной слабости дыхательных мышц. В отдельных исследованиях показано, что метилпреднизолон 1 мг/кг/день при тяжелых внегоспитальных пневмониях снижает продолжительность искусственной вентиляции легких и частоту развития легочного фиброза, но не влияет на летальность [19]. В некоторых исследованиях последних пяти лет [19] показано, что кортикостероиды при тяжелой внегоспитальной пневмонии могут способствовать снижению летальности и продолжительности лечения в отделениях интенсивной терапии.

Кортикостероиды могут быть показаны при некоторых вирусных инфекциях и назначаться при высоком интракраниальном давлении (2В) [18]. Адьювантная терапия с кортикостероидами при вирусной инфекции может быть назначена при тщательном анализе риска осложнений (2В).

Высокие дозы метилпреднизолонa 1 г в/в в течение 3–5 дней рекомендованы при АДЕМ (acute disseminated encephalomyelitis) (1В).

Пациенты с циррозом печени предрасположены к сепсису и CIRCI. Дегидроэпиандростерон (DHEAS) является кортикотропинзависимым адреналовым андрогеном с иммуностимулирующим и антикортикостероидным эффектами. Снижение DHEAS/cortisol ratio ассоциируется с плохим исходом у больных с циррозом печени и септическим шоком [19].

Продолжительность применения глюкокортикостероидов определяется течением критического состояния, введение их прекращается при разрешении септического шока или тяжелого ОРДС. В случае отмены терапии кортикостероидами возможен рецидив шока (2В).

К осложнениям терапии глюкокортикостероидами относят развитие вторичных инфекций или их прогрессирование, замедленное заживление ран, задержку жидкости, гипергликемию, развитие язв желудочно-кишечного тракта и гастроинтестинальные кровотечения, миопатию, гипокалиемический метаболический ацидоз, острый психоз.

Выводы

1. Механизм работы ГГН-оси остается полностью не изученным, нарушение в работе ГГН-оси может случиться на любом уровне ее звена, что приведет к неадекватной выработке гормонов для пациентов в критических состояниях, которая несоизмерима с тяжестью их состояния и может повлиять на летальность.

2. Активируясь в критических состояниях, ГГН-ось не может обеспечить достаточный для тяжести состояния больного уровень кортизола.

3. Пациенты в отделениях интенсивной терапии находятся в зоне риска, так как высок процент выявления CIRCI среди данной группы.

4. У пациентов в отделениях интенсивной терапии с высоким уровнем кортизола наблюдается меньшая летальность, чем у пациентов с низким уровнем.

5. Назначение глюкокортикостероидной терапии следует выполнять, опираясь на клинические критерии, а не на лабораторные показатели. Тест с АКТГ-стимуляцией является специфичным, но не используется для рутинного применения в практике.

6. Посттравматическое назначение стресс-доз гидрокортизона редуцирует CIRCI и улучшает прогноз выздоровления.

7. Следует прицельно оценивать необходимость назначения терапии и возможные побочные эффекты от применения данных групп препаратов.

8. Продолжительность лечения глюкокортикостероидами определяется течением критического состояния.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. <http://medach.pro/life-sciences/immunologiya/glucocorticoids-immunity/>
2. Miller W.L. *The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders* / Miller W.L., Auchus R.J. // *Endocr. Rev.* — 2011. — 32. — P. 81-151.
3. Talaber G. *Extra-adrenal glucocorticoid synthesis: immune regulation and aspects on local organ homeostasis* / Talaber G., Jondal M., Okret S. // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2013. — 380. — P. 89-98.
4. Derek W. Cain. *Immune regulation by glucocorticoids* / Derek W. Cain, John A. Cidlowski // *Nature Reviews Immunology.* — 2017. — 17. — P. 233-247.
5. <http://medach.pro/surgery/anesteziologiya-i-reanimatologiya/adrenal-critical/>
6. Annane D. *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)* / Annane D., Pastores S.M., Arlt W. et al. // *Intensive Care Med.* — 2017 Dec. — 43(12). — P. 1781-1792.
7. Nienke Molenaar. *Steroidogenesis in the adrenal dysfunction of critical illness: impact of etomidate* / Nienke Molenaar, Ronald M. Bijkerk, Albertus Beishuizen, Christel M. Hempen, Margriet F.C. de Jong, Istvan Vermes, Gertjan van der Sluijs Veer, Armand R.J. Girbes, A.B. Johan Groeneveld // *Critical Care.* — 2012. — 16. — P. 121.
8. Marik P.E. *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* / Marik P.E., Pastores S.M., Annane D. et al. // *Crit. Care Med.* — 2008 Jun. — 36(6). — P. 1937-49. Commentary can be found in *Crit. Care Med.* — 2008 Dec. — 36(12). — 3281.
9. Boonen E. *New insights into the controversy of adrenal function during critical illness* / Boonen E., S.R. Bornstein, G. Van den Bergh // *Lancet.* — 2015. — Vol. 3, № 10. — P. 805-815.
10. Patel G. *Systemic steroids in severe sepsis and septic shock* / Patel G.P., Balk R.A. // *Am. J. Respir. Critical Care Med.* — 2012, Jan 15. — 185(2). — P. 133-9.
11. Rhodes A. *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016* / Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W. et al. // *Intensive Care Med.* — 2017 Mar. — 43(3). — P. 304.
12. Carmichael K.A. *Prolonged methylprednisolone reduces duration of medical ventilation and in hospital mortality in adult with ARDS* / Carmichael K.A., Prasad P. // *Intensive Care Med.* — 2016. — 42.5.
13. Chinmello D. *Respiratory support in patients with acute respiratory distress syndrome: an expert opinion* / Chinmello D., Brodhard L., Marini J.J., Slutski A.S. et al. // *Critical Care.* — 2017. — 21. — P. 240.
14. Hashimoto S. *The clinical practice guideline for the management of ARDS in Japan* / Hashimoto S., Sanai M., Egi M. et al. // *Intensive Care.* — 2017. — 5. — P. 50.
15. Sun W.P. *Effect of low-dose glucocorticoid on corticosteroid insufficient patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease* / Sun W.P., Yuan G.X., Hu Y.J., Liao L.Z., Fu L. // *World Journal of Emergency Medicine.* — 2015, 1 Jan. — 6(1). — P. 34-39.
16. Ljunqvist O. *ERAS — Enhanced Recovery After Surgery, Moving Evidence — Based Perioperative Care to practice* / Ljunqvist O. // *Journal of Parenteral and Suter Nutrition.* — 2014. — Vol. 38. — P. 5559-566.
17. Xin Chen. *Stress-dose hydrocortisone reduces critical illness-related corticosteroid insufficiency associated with severe traumatic brain injury in rats* / Xin Chen, Zilong Zhao, Yan Chai, Lanlan Luo, Rongcai Jiang, Jingfei Dong, Jianning Zhang // *Corresponding* // *Crit. Care.* — 2013. — 17(5).
18. Cain D.W. *Immune regulation by glucocorticoids* / Cain D.W., Cideowski J.A. // *Nature Reviews Immunology.* — 2017. — 17. — P. 233-247.
19. Wiersinga D. *Management of Community — Acquired Pneumonia in Adult* / Wiersinga D.W.J., Bonten M.J., Boersma W.G., Jonkers R.E. et al. // *2016 Guideline Update From The Dutch working Party on Antibiotic Policy (SWAB) and Dutch Association of Chest Physicians (NVALT)* // *Concept Update.* — 2016. — SWAB/NVALT. — P. 1-93.
20. Tunkel A.R., Glaser C.A., Bloch K.C., Sejvar J.J. et al. *The Management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines* // *Infectious Diseases.* — 2008. — 47. — P. 303-27.
21. Tsai M.H. *Dehydroepiandrosterone sulfate and cortisol ratio in cirrhotic patients with septic shock; another sign of hepatoadrenal syndrom?* / Tsai M.H., Nuang H.-Ch., Peng I.-Sh. et al. // *Crit. Care.* — 2017. — 21. — P. 214.
22. Cooper M.S. *Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients* / Cooper M.S., Stewart P.M. // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — 348. — P. 727-34.
23. Al-Aridi R. *Biochemical diagnosis of adrenal insufficiency: the added value of dehydroepiandrosterone sulfate measurements* / Al-Aridi R., Abdelmannan D., Arafah B.M. // *Endocr. Pract.* — 2011. — 17. — P. 261-70.
24. Nasrallah M.P., Arafah B.M. *The value of dehydroepiandrosterone sulfate measurements in the assessment of adrenal function* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — 88. — P. 5293-8.
25. Oberbeck R. *Dehydroepiandrosterone decreases mortality rate and improves cellular immune function during polymicrobial sepsis* / Oberbeck R., Dahlweid M., Koch R. et al. // *Crit. Care Med.* — 2001. — 29. — P. 380-4.
26. Lesur O. *Proven infection-related sepsis induces a differential stress response early after ICU admission* / Oberbeck R., Dahlweid M., Koch R. et al. // *Crit. Care.* — 2010. — 14. — P. 131.
27. Sprung C.L. *Hydrocortisone therapy for patients with septic shock* / Sprung C.L., Annane D., Keh D., Moreno R., Singer M., Freivogel K. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — 358. — P. 111-24.
28. De Jong M.F. *Risk factors and outcome of changes in adrenal response to ACTH in the course of critical illness* / De Jong M.F., Beishuizen A., van Schijndel R.J., Girbes A.R., Groeneveld A.B. // *J. Intensive Care Med.* — 2012. — 27. — P. 37-44.
29. Molenaar N. *Assessing adrenal insufficiency of corticosteroid secretion using free versus total cortisol levels in critical illness* // Molenaar N., Johan Groeneveld A.B., Dijkstra H.M., de Jong M.F., Girbes A.R., Heijboer A.C. et al. // *Intensive Care Med.* — 2011. — 37. — P. 1986-93.
30. Molenaar N. *Assessing adrenal insufficiency of corticosteroid secretion using free versus total cortisol levels in critical illness* / Molenaar N., Groeneveld A.B. Johan, Dijkstra H.M., de Jong M.F., Girbes A.R., Heijboer A.C., Beishuizen A. *Intensive Care Med.* — 2011. — 37. — P. 1986-1993. DOI: 10.1007/s00134-011-2342-x.
31. Dmello D. *Outcomes of etomidate in severe sepsis and septic shock* / Dmello D., Taylor S., O'Brien J., Matuschak G.M. // *Chest.* — 2010. — 138. — P. 1327-1332. DOI: 10.1378/chest.10-0790.
32. Hohl C.M. *The effect of a bolus dose of etomidate on cortisol levels, mortality, and health services utilization; a systematic review* / Hohl C.M., Kelly-Smith C.H., Yeung T.C., Sweet D.D., Doyle-Waters M.M., Schulzer M. // *Ann. Emerg. Med.* — 2010. — 56. — P. 105-113. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2010.01.030.

33. Iribarren J. Relative adrenal insufficiency and hemodynamic status in cardiopulmonary bypass surgery patients: a prospective cohort study / Iribarren J., Jiménez J.J., Hernández D., Lorenzo L., Brouard M., Milena A., Mora M.L., Martínez R. // *J. Cardiothorac. Surg.* — 2010. — 5. — P. 26. DOI: 10.1186/1749-8090-5-26.
34. Albert S.G. The effect of etomidate on adrenal function in critical illness: a systematic review / Albert S.G., Ariyan S., Rather A. // *Intensive Care Med.* — 2011. — 37. — P. 901-910. DOI: 10.1007/s00134-011-2160-1.
35. Morel J. Haemodynamic consequences of etomidate administration in elective cardiac surgery: a randomized double-blinded study / Morel J., Salard M., Castelain C., Bayon M.C., Lambert P., Vola M., Auboyer C., Mollieux S. // *Br. J. Anaesth.* — 2011. — 107. — P. 503-509. DOI: 10.1093/bja/aer169.
36. Kalaitzakis E. Factors related to fatigue in patients with cirrhosis before and after liver transplantation / Kalaitzakis E., Josefsson A., Castedal M. et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — 10. — P. 174-81.
37. Busillo J.M. The five Rs of glucocorticoid action during inflammation: ready, reinforce, repress, resolve, and restore / Busillo J.M., Cidlowski J.A. // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2013. — 24. — P. 109-119.
38. Judd L.L. et al. Adverse consequences of glucocorticoid medication: psychological, cognitive, and behavioral effects // *Am. J. Psychiatry.* — 2014. — 171. — P. 1045-1051.
39. Weinstein R.S. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — 365. — P. 62-70.
40. Patel R. New molecular mediators of glucocorticoid receptor activity in metabolic tissues / Patel R., Williams-Dautovich J., Cummins C.L. Minireview // *Mol. Endocrinol.* — 2014. — 28. — P. 999-1011.
41. Dhabhar F.S. Stress-induced redistribution of immune cells — from barracks to boulevards to battlefields: a tale of three hormones — Curt Richter Award winner / Dhabhar F.S., Malarkey W.B., Neri E., McEwen B.S. // *Psychoneuroendocrinol.* — 2012. — 37. — P. 1345-1368.
42. Gruver-Yates A.L. Analysis of glucocorticoid receptors and their apoptotic response to dexamethasone in male murine B cells during development / Gruver-Yates A.L., Quinn M.A., Cidlowski J.A. // *Endocrinology.* — 2014. — 155. — P. 463-474.
43. Oakley R. Cellular processing of the glucocorticoid receptor gene and protein: new mechanisms for generating tissue-specific actions of glucocorticoids / Oakley R.H., Cidlowski J.A. // *J. Biol. Chem.* — 2011. — 286. — P. 3177-3184.
44. Vandevyver S. On the trail of the glucocorticoid receptor: into the nucleus and back / Vandevyver S., Dejager L., Libert C. // *Traffic.* — 2012. — 13. — P. 364-374.
45. Guiducci C. et al. TLR recognition of self nucleic acids hampers glucocorticoid activity in lupus // *Nature.* — 2010. — 465. — P. 937-941.
46. Polito A. Adrenocortical cell tolerance to lipopolysaccharide: a new mechanism for critical illness related corticosteroid insufficiency / Polito A., Annane D. // *Crit. Care Med.* — 2011. — 17. — P. 597-598.
47. Triantos C.K. Critical illness-related corticosteroid insufficiency in patients with cirrhosis and variceal bleeding / Triantos C.K., Marzjigie M., Fede G., Michalaki M., Giannakopoulou D., Thomopoulos K., Garcovich M., Maria K., Chronis A., Kyriazopoulou V., Jelastopoulou E., Nikolopoulou V., O'Beirne J., Burroughs A.K. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — 17. — P. 595-601.
48. Levin H. Traumatic brain injury: networks and neuropathology / Levin H., Smith D. // *Lancet Neurol.* — 2013. — 17. — P. 15-16.
49. Schlossmacher G. Glucocorticoid receptor-mediated apoptosis: mechanisms of resistance in cancer cells / Schlossmacher G., Stevens A., White A. // *J. Endocrinol.* — 2011. — 17. — P. 17-25.
50. Margriet F.C. de Jong. Diminished adrenal sensitivity to endogenous and exogenous adrenocorticotrophic hormone in critical illness: a prospective cohort study / Margriet F.C. de Jong, Nienke Molenaar, Albertus Beishuizen, A.B. Johan Groeneveld // *Critical Care.* — 2015. — 19. — P. 1.
51. Moraes R.B. Diagnosis of adrenal failure in critically ill patients / Moraes R.B., Czepielewski M.A., Friedman G., Borba E.L. // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* — 2011 Jun. — 55(5). — P. 295-302.

Получено 30.03.2018 ■

Мальцева Л.О.¹, Мосенцев М.Ф.², Лісничка В.М.², Левчук А.О.²

¹ ДЗ «Дніпропетровська медична академія», м. Дніпро, Україна

² КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова», м. Дніпро, Україна

Кортикостероїдна недостатність при критичних станах у дорослих пацієнтів

Резюме. У статті наведено літературний огляд синдрому кортикостероїдної недостатності в пацієнтів у критичних станах. Подані етіологія даного синдрому, частота зустрічальності серед пацієнтів інтенсивної терапії, фактори ризику, діагностика та підхід до інтенсивної терапії згідно з новими міжнародними рекомендаціями. Пошук матеріалів виконувався в таких базах даних: Scopus, Web of Science, Cyber Leninka. Роз-

глянуті дослідження останніх десяти років щодо застосування різних доз глюкокортикостероїдів у посттравматичний та періопераційний періоди. Оцінка ефективності рекомендацій та якості доказів подана відповідно до Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). **Ключові слова:** кортикостероїдна недостатність; інтенсивна терапія; міжнародні рекомендації; огляд

L.O. Maltseva¹, M.F. Mosentsev², V.M. Lisnycha², A.O. Levchuk²

¹ State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

² I.I. Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine

Corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients

Abstract. This article presents a literature review of the corticosteroid insufficiency syndrome in critically ill patients. The etiology of this syndrome, the incidence among patients of intensive care units, risk factors, diagnosis and approaches to intensive care according to the new international guidelines are described. Search of materials was carried out in such databases: Scopus, Web of Science, CyberLeninka. Studies for the past ten years are

considered on the use of different doses of glucocorticosteroids in post-traumatic and perioperative periods. Grading strength of recommendation and quality of evidence of clinical guidelines are presented according to the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation methodology. **Keywords:** corticosteroid insufficiency; intensive care; international guidelines; review