

© Коллектив авторов, 2006  
УДК 616.45-008.64-07-08

А.Е.Борисов, Л.М.Краснов, Е.А.Федоров, И.Х.Баталов, А.А.Кричиневский

## ХРОНИЧЕСКАЯ И ОСТРАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Кафедра хирургии им. Н.Д.Монастырского (зав. — проф. А.Е.Борисов) ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования»

**Ключевые слова:** надпочечниковая недостаточность, диагностика, лечение.

Прошло уже более 150 лет с тех пор как в 1855 г. английский врач Т.Аддисон впервые описал клиническую картину хронической надпочечниковой недостаточности (гипокортицизма). В настоящее время это заболевание привлекает особое внимание не только эндокринологов, но и хирургов, потому что такие пациенты, поступающие в хирургические стационары для проведения плановых и неотложных вмешательств, составляют группу риска в отношении развития острой надпочечниковой недостаточности [8, 31]. Точные данные о частоте гипокортицизма среди больных с сопутствующей хирургической патологией в литературе отсутствуют. Однако, если принять во внимание, что заболеваемость среди взрослого населения составляет от 40–60 до 100–110 новых случаев на 1 млн человек в год, то становится очевидной актуальность проблемы [7, 8, 34]. Нераспознанная хроническая надпочечниковая недостаточность (ХНН) может обернуться трагедией для больного даже при проведении, казалось бы, небольшого по объему оперативного вмешательства или, на первый взгляд, совершенно безобидной манипуляции. Острая надпочечниковая недостаточность (ОНН) у таких больных развивается вследствие резкого возрастания потребности организма в глюкокортикоидных гормонах в период стресса и отсутствия резервных возможностей коркового вещества в продукции этих гормонов. Примерно у  $1/4$  больных заболевание впервые диагностируется, когда пациент находится в критическом состоянии. При этом летальность составляет 40–50% [6].

Различают первичную, вторичную и третичную хроническую надпочечниковую недостаточность. Первичная является результатом повреждения коркового слоя при различных патологических состояниях. Вторичная — обусловлена снижением продукции адренокортикотропного гормона (АКТГ) аденогипофизом. Третичная — возникает вследствие повреждения вышестоящих структур головного мозга и, прежде всего, гипоталамуса, что ведет к снижению секреции кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) и, возмож-

но, других гипоталамических стимуляторов секреции АКТГ [21]. В клинической практике наиболее часто встречается первичный гипокортицизм (около 95% всех случаев) [5, 14, 16, 24].

Причины первичной недостаточности могут быть разными. Т.Аддисон описал клиническую картину деструкции надпочечников, вызванную их туберкулезным поражением [38]. В настоящее время первое место среди прочих причин занимает аутоиммунная деструкция надпочечников, так называемый аутоиммунный адреналит (80–85% случаев). Туберкулез надпочечников выявляется в 5–10% наблюдений. Среди других причин надпочечниковой недостаточности могут быть адренолейкодистрофия, метастатические поражения надпочечников, двусторонний гормонально-неактивный рак коркового слоя, ВИЧ-инфекция [42], амилоидоз, сифилис, системные кандидозы, у больных после двусторонней адреналэктомии, антифосфолипидный синдром, врожденная вирулизирующая дисфункция коры надпочечников [25, 38, 41]. Прием разных лекарственных веществ также может привести к гипокортицизму. Подавляют стероидогенез аминоглутетимид (ориметен, мамомит), кетоконазол, рифампицин, фенитоин и др. [19].

При деструкции коры надпочечников нарушаются все виды обмена веществ. Изменяется обеспечение минерального гомеостаза и адаптивная функция — приспособление организма к физическим и психическим нагрузкам и к стрессовым ситуациям. Альдостерон и, в определенной мере, кортизол играют решающую роль в обеспечении минерального гомеостаза. Воздействуя на рецепторы эпителия канальцев нефрона и в меньшей степени кишечника, альдостерон усиливает реабсорбцию натрия. С каждой молекулой натрия задерживается 3–5 молекул воды. Таким образом, поддерживается необходимый объем внеклеточной жидкости. При этом выводятся калий и магний. При снижении продукции альдостерона увеличивается потеря натрия и воды почками. Отмечается также увеличение экскреции натрия через кишечник. Возникают гиповолемия, гипонатриемия и гиперкалиемия [2, 31].

Глюкокортикоиды обеспечивают гликогеногенез. При их снижении исчезают запасы гликогена в пече-

ни и в мышцах. Снижается уровень глюкозы в крови и тканях [3]. На фоне водно-электролитных сдвигов гипокортизолемиа ведет к генерализованной миопа-тии. Развиваются миокардиодистрофия с аритмиями, атония и атрофия поперечнополосатой мускулату-ры. Нарушается функция гладких мышц кишечника, развивается мальабсорбция. Чем больше выводится натрия в кишечник, тем больше выражена диспепсия. Нарушения обмена веществ усугубляются и развива-ющейся сердечно-сосудистой недостаточностью на фоне прогрессирования циркуляторной гипоксии [11, 22, 23, 83].

Инфекции, травма (в том числе и операцион-ная), беременность, другие стрессовые ситуации могут быстро привести к декомпенсации надпочечниковой недостаточности. В ответ на такое беспрепятственное воздействие организм отвечает универсальной реакци-ей — падением артериального давления и коллапсом [42]. Начинается аддисонический криз с прогресси-рующей потерей внеклеточного натрия, хлоридов и воды с мочой. Быстро уменьшается объем внеклеточ-ной жидкости. Уменьшается скорость клубочковой фильтрации и почечного плазмотока. Осмотическое давление внутри клеток становится выше, чем в интер-стициальном пространстве. Внеклеточная жидкость устремляется внутрь клеток, что еще больше усугуб-ляет внеклеточную дегидратацию. Масса циркулиру-ющей плазмы резко снижается. Потеря натрия, хлора, дегидратация сопровождаются снижением всасывания электролитов в кишечнике, что вызывает рвоту и понос. К перечисленным расстройствам присоеди-няется ацидоз. Он связан со снижением выделения почками ионов водорода. Все эти изменения происходят на фоне нарастающей гиперкалиемии. Больной впадает в кому при явлениях нарастающей сердечно-сосудистой недостаточности и прогрессирования метаболических нарушений [2, 23, 29, 40].

Наиболее характерным, а часто и самым пер-вым симптомом первичной ХНН является гиперпиг-ментация кожи и слизистых оболочек — меланодер-мия, на которую больные могут не обращать никако-го внимания. Примерно в 5–8% случаев она может отсутствовать [44]. При первичной надпочечниковой недостаточности аутоиммунного характера на фоне гиперпигментации наблюдаются также беспигментные пятна — витилиго. Важным и характерным симптомом ХНН является артериальная гипотензия. В типичных случаях наблюдаются сосудистые коллапсы, которые провоцируются различными стрессовыми ситуациями [10, 14, 30]. Другим несомненным признаком гипо-кортицизма являются диспептические расстройства: плохой аппетит, чередование поноса и запора, неопре-деленные боли в верхней половине брюшной полости. Как правило, отмечается выраженное пристрастие к соленой пище [5].

Клиническая картина ОНН значительно варьирует. В подавляющем большинстве случаев ОНН возникает

на фоне декомпенсации хронического процесса при резком снижении резервных возможностей коркового слоя. Тяжесть и быстрота развития аддисонического криза во многом зависит от характера стрессовой ситу-ации, тяжести сочетанных повреждений или объема оперативного вмешательства, предпринятого у боль-ного с недиагностированной ХНН [2]. В литературе имеются данные о возможности развития молниенос-ной формы аддисоновой болезни [43]. Однако значи-тельно чаще декомпенсация развивается медленно, в течение нескольких дней, реже недель. При этом и об имеющейся у больного ХНН никто не подозревает. Усиливаются пигментация кожного покрова, общая слабость, полностью исчезает аппетит, становятся выраженными тошнота, неопределенные боли в животе. При прогрессировании процесса появляются рвота, которая может быть неукротимой, адинамия, депрес-сия. На фоне развивающейся сердечной недостаточ-ности больной впадает в кому. В связи с болями в животе может быть заподозрена острая патология органов брюшной полости и больного ошибочно доставляют в хирургической стационар [6]. Известны случаи про-ведения неоправданных оперативных вмешательств у таких пациентов.

Первично ОНН может развиваться после двусто-ронней адреналэктомии при лечении болезни Иценко–Кушинга, а также после односторонней адреналэкто-мии с удалением автономно функционирующей корти-костеромы [1, 13, 14]. Несколько чаще она является результатом геморрагического инфаркта — двусто-роннего кровоизлияния в надпочечники вследствие тромбоза или эмболии надпочечниковых вен (синдром Уотерхауса–Фридериксена). Геморрагический инфаркт надпочечников был описан у детей при менингококко-вом сепсисе, практически же он может быть и у взрос-лых при любом другом виде сепсиса, коагулопатиях, наблюдается также при ДВС-синдроме, при тяже-лых стрессовых ситуациях. В таких случаях клиниче-ская картина разворачивается внезапно, без каких-либо предвестников [20, 25, 35, 45].

Решающее значение имеет исследование функции коры надпочечников. Большую ценность в этом отно-шении представляет определение суточной экскреции с мочой свободного кортизола. Его снижение досто-верно подтверждает наличие ХНН. Уровень кортизола плазмы является менее информативным показателем [26, 34].

«Золотым стандартом» в диагностике скрытой ХНН является проба с АКТГ. Используется синте-тический препарат АКТГ синактен (или синкорпин). После забора крови для определения АКТГ в вену вво-дится синактен в дозе 250 мкг, через 60 мин производят повторный забор крови. Повышение уровня кортизола менее чем до 550 нмоль/л свидетельствует о недоста-точности коры надпочечников [2, 6, 27, 28, 36, 37].

Вследствие токсического влияния гиперкалиемии на миокард определяются характерные изменения на ЭКГ:

высокий заостренный зубец Т, замедление проводимости, удлинение интервала S–T, комплекса QRS [17].

Большое значение в оценке состояния больного и в постановке правильного диагноза имеет изучение характера центрального кровообращения и водных секторов организма. У пациентов с ХНН, как правило, выявляется снижение объема внеклеточной и увеличение объема внутриклеточной жидкости. Кроме того, вследствие снижения продукции глюкокортикоидов, уменьшаются минутный объем кровообращения, функциональные резервы миокарда и общее периферическое сосудистое сопротивление. Эти нарушения становятся наиболее выраженными при развитии ОНН. Перечисленные изменения легко выявляются при эхокардиографии и интегральной реографии тела [4, 15, 39].

Все больные с надпочечниковой недостаточностью нуждаются в заместительной гормональной терапии. Существуют множество различных схем введения глюкокортикоидов [37]. При впервые выявленной ХНН, как правило, начинают с внутримышечного введения гидрокортизона ацетата в течение нескольких дней до нормализации состояния, затем переходят на таблетированные препараты. При сопутствующих инфекционных заболеваниях, стрессах, травмах доза глюко- и минералокортикоидов увеличивается в 2–3 раза по сравнению с поддерживающей дозой. При проведении небольших по объему операций (вскрытие абсцессов, экстракция зубов, гастроскопия) перед вмешательством внутримышечно вводится 50 мг гидрокортизона. После операции целесообразнее продолжить внутримышечное введение гидрокортизона по следующей схеме: в день операции по 50 мг 2 раза, на следующий день по 50 мг утром и во второй половине дня. С 3-го дня после операции может быть продолжен прием обычной дозы препаратов в таблетках [25, 26].

При проведении больших оперативных вмешательств у больных с ХНН используется следующая схема лечения: накануне операции внутримышечно вводят 100 мг гидрокортизона (солукортефа), во время операции (родов) внутривенно капельно вводят еще 100 мг солукортефа на 5–10% растворе глюкозы (или гидрокортизона гемисукцината). Далее через дозатор продолжается введение солукортефа до 8.00 следующих суток в дозе 200 мг. В течение 2 сут также внутривенно вводят 300 мг солукортефа. При развитии выраженной слабости, тошноты, рвоты, артериальной гипотензии следует увеличить дозу вводимых глюкокортикоидов на 20–30%. В течение 3 сут при отсутствии нарушений гемодинамики доза вводимого гидрокортизона может составить 200 мг. Если больной уже начал прием пищи, то переходят на пероральный прием кортизона (по 50 мг 4 раза в сутки). Далее суточная доза снижается на 25–50 мг. Начинают снижение с вечерней дозы на 25 мг. Следует отметить, что подбор дозы вводимого препарата должен всегда осуществляться индивидуально при постоянном мониторинге артериального давления, показателей центрального кровообращения,

ЭКГ, центрального венозного давления, содержания электролитов, кортизола в плазме крови. В условиях хирургического отделения контроль за состоянием центральной гемодинамики легко осуществляется с помощью интегральной реографии тела [9, 12, 18]. Так, при снижении разовой производительности сердца можно предполагать возможность развития у больного сердечной недостаточности до появления клинических симптомов и проводить соответствующее лечение. Снижение системного артериального тонуса при нормальных разовой производительности и минутного объема кровообращения, скорее всего, свидетельствует о развивающейся ОНН [32]. Подходы к лечению острого гипокортицизма различного генеза принципиально одинаковые. Начинают с быстрого (одномоментного) внутривенного введения 100 мг гидрокортизона гемисукцината (солукортефа). Затем под контролем основных показателей периферического и центрального кровообращения в течение 3 ч вводят еще 200 мг гидрокортизона на изотоническом растворе натрия хлорида. Введение гидрокортизона продолжается до стабилизации гемодинамики. При этом суточная доза препарата может составить 800–1000 мг. В течение суток внутривенно капельно необходимо ввести 2–3 л изотонического раствора натрия хлорида, 1 л 10–20% раствора глюкозы. Препараты калия, мочегонные и сердечные гликозиды при этом противопоказаны. Чем раньше начато интенсивное лечение аддисонического криза, тем лучше результаты [2, 45].

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Баранов В.Г., Нечай А.И. Синдром Иценко–Кушинга.—Л.: Медицина, 1988.—224 с.
2. Богданович В.Л. Интенсивная и неотложная терапия в эндокринологии: Руководство для врачей.—Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2000.—324 с.
3. Венгеровский А. И., Батурина Н.О., Саратиков А.С. Влияние препаратов глюкокортикоидов на метаболизм печени // Эксперим. и клин. фармакол.—1999.—Т. 62.—С. 75–80.
4. Григорьев Е. В., Слепушкин В. Д. Возможности неинвазивного мониторинга регуляторных процессов у больных с шоком // Вестн. интенсивной тер.—1998.—№ 3.—С. 54–56.
5. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология.—М.: Медицина, 2000.—630 с.
6. Дедов И. И., Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. Недостаточность надпочечников.—М.: Знание-М, 2002.—320 с.
7. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Марова Е.И. и др. Болезни органов эндокринной системы: Руководство для врачей.—М.: Медицина, 2000.—568 с.
8. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология.—Л.: Медицина, 1983.—405 с.
9. Доленко В. Х., Куликов В. В., Сиденко В. П. и др. Исследование центральной гемодинамики в пред- и послеоперационном периоде // Воен.-мед. журн.—1993.—№ 3.—С. 55.
10. Зелинский Б.А., Вернигородский В.С., Вернигородская М.В. Состояние центральной и периферической гемодинамики при болезни Аддисона // Врач. дело.—1987.—№ 5.—С. 38–41.
11. Зелинский Б.А., Вернигородский В.С., Гамарник Л.В. и др. Функциональное состояние миокарда у больных Аддисоновой болезнью // Врач. дело.—1987.—№ 2.—С. 44–47.

12. Иванов Л.Б., Макаров В.А. Лекции по клинической реографии.—М.: АОЗТ «Антидор», 2000.—320 с.
13. Калинин А. П., Майстренко Н. А. Хирургия надпочечников.—М.: Медицина, 2000.—216 с.
14. Калинин А. П., Камынина Т.С., Тишенина Р.С. Надпочечниковая недостаточность: Пособие для врачей.—М.: МОНИКИ, 1998.—25 с.
15. Костюченко А.Л., Филин В.И. Неотложная панкреатология.—СПб.: Деан, 2000.—480 с.
16. Лавин Н. (ред.) Эндокринология: Пер. с англ.—М.: Практика, 1999.—1128 с.
17. Лебединский К.М. Анестезия и системная гемодинамика. Оценка и коррекция системной гемодинамики во время операции и анестезии.—СПб.: Человек, 2000.—200 с.
18. Лебединский К.М., Гордеев В.И., Волков Н.Ю. и др. Реографический мониторинг интраоперационной гемодинамики // Вестн. хир.—2000.—№ 5.—С. 71–74.
19. Лейкок Дж.Ф., Вайс П.Г. Основы эндокринологии: Пер. с англ.—М.: Медицина, 2000.—504 с.
20. Мак Дермотт М.Т. Секреты эндокринологии: Пер.с англ.—М.: Бином, 1998.—416 с.
21. Марова Е.И. Нейроэндокринология. Клинические очерки.—Ярославль: ДИА-пресс, 1999.—506 с.
22. Петренюк Л.М., Шельгина Н.М., Алешина Р.М. и др. Состояние глюкокортикоидной функции коры надпочечников, симпатико-адреналовой и иммунной систем у больных кардиомиопатией // Врач. дело.—1989.—№ 11.—С. 70–72.
23. Потемкин В.В. Эндокринология: Учебник.—М.: Медицина, 1999.—640 с.
24. Старкова Н.Т. (ред) Руководство по клинической эндокринологии.—СПб.: Питер, 1996.—544 с.
25. Фадеев В.В. Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность: (Этиология, клиника, замест. терапия): Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—М., 1998.—24 с.
26. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Заместительная терапия первичной хронической надпочечниковой недостаточности: Обзор // Пробл. эндокринологии.—2000.—№ 3.—С. 31–45.
27. Шустов С.Б., Халимов Ю.Ш. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии.—СПб.: ЭЛБИ, 2001.—239 с.
28. Barton R.N., Stoner H.B., Watson S.M. Relationship among plasma cortisol, adrenocorticotropin, and severity of injury in recently injured patients // J. Trauma.—1987.—Vol. 27.—P. 384.
29. Bouachour G., Tiro P., Varache N. et al. Haemodynamic changes in acute adrenal insufficiency // Intensiv. Care Med.—1994.—Vol. 20.—P. 138–141.
30. Clark O. Textbook of Endocrine Surgery.—Philadelphia etc.: Saunders company, 1997.—546 p.
31. Claussen M.S., Landercasper J., Cogbill T.H. Acute adrenal insufficiency presenting as shock after trauma and surgery: Three cases and review of the literature // J. Trauma.—1992.—Vol. 32.—P. 94.
32. Emanuel P. Rivers, Heidi C. Blake. et al. Adrenal dysfunction in hemodynamically unstable patients in the emergency department // Academic Emergency Med.—1999.—Vol. 6.—P. 626–630.
33. Erica W., Rebecca F. Case report: microcardia secondary to chronic adrenocortical insufficiency // CMAJ.—2001.—Vol. 11.—P. 1585–1586.
34. Grinspoon S.K., Biller B.M. Clinical review 62: Laboratory assessment of adrenal insufficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab.—1994.—Vol. 79.—P. 923.
35. Hardwicke M.D., Kisly A. Prophylactic subcutaneous heparin therapy as a cause of bilateral adrenal hemorrhage // Arch. Intern. Med.—1992.—Vol. 152.—P. 845.
36. Javadi A. Normal short synacten test in patient with secondary adrenal failure // Ann. Saudi Med.—1998.—Vol. 18, № 2.—P. 151–153.
37. Kung A.W., Pun K.K., Lam K. et al. Addisonian crisis as presenting features in malignancies // Cancer.—1990.—Vol. 65.—P. 177.
38. Lawton J.W. Acute adrenal insufficiency: Hemodynamic and echocardiographic characteristics // Wis. Med. J.—1992.—Vol. 91.—P. 214.
39. Loisa P., Rinne T., Kaukinen S. Adrenocortical function and multiple organ failure in severe sepsis // Acta Anaesthesiol. Scand.—2002.—Vol. 46.—P. 145–151.
40. Marik P.E., Kiminyo K., Zaloga G.P. Adrenal insufficiency in critically ill patients with human immunodeficiency virus // Crit. Care Med.—2002.—Vol. 30.—P. 1267–1273.
41. Paul E. Marik, Gary P. Zaloga. Adrenal insufficiency during septic shock // Crit. Care Med.—2003.—Vol. 31.—P. 141–145.
42. Philippe C., Marie N., Jean-Pierre C. Definitive adrenal insufficiency due to bilateral adrenal hemorrhage and primary antiphospholipid syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab.—1998.—Vol. 83.—№ 5.—P. 1437–1439.
43. Runcie C.J., Semple C.G., Slater S.D. Addison's disease without pigmentation // Scott Med J.—1986.—Vol. 31.—P. 111.
44. Shy-Shin C., Shiumn-Jen L., Bullard M.J. et al. Adrenal insufficiency in critically ill emergency department patients // Academic Emergency Med.—2001.—Vol. 8.—P. 761–764.

Поступила в редакцию 15.06.2006 г.