

## СЛОЖНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ АДДИСОНИЧЕСКОГО КРИЗА ПРИ ПЕРВИЧНОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Владимир Николаевич Ослопов<sup>1</sup>, Юлия Владимировна Ослопова<sup>2</sup>,  
Максим Анатольевич Макаров<sup>1\*</sup>, Энгель Насимович Хасанов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

<sup>2</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия

Поступила 24.02.2016; принята в печать 05.05.2016.

Реферат

DOI: 10.17750/КМЖ2016-797

Приведено наблюдение редкого случая аддисонического криза, развившегося в стрессовой ситуации на фоне бессимптомного гипокортицизма у 28-летней пациентки и завершившегося летальным исходом. У пациентки с прервавшейся левосторонней трубной беременностью после выхода из наркоза после успешной лапароскопической тубэктомии произошло шоковое снижение артериального давления, возникла острая левожелудочковая недостаточность. Аддисонический криз развился в условиях стресса (беременность, разрыв маточной трубы, кульдоцентез, наркоз, проведенная операция) на фоне не диагностированной ранее первичной надпочечниковой недостаточности, обусловленной врожденной гипоплазией коры надпочечников. На секции обнаружена гипоплазия пучковой и сетчатой зон коры надпочечников, которые занимали лишь около 40%, тогда как в норме занимают 85% коры надпочечников. При стрессе (при наличии нормальных надпочечников) размеры пучковой зоны должны значительно увеличиваться (и составлять более 75%), у пациентки же при мощнейшем стрессе они составляли лишь 10–20% коры надпочечников. Надпочечниковая недостаточность не была распознана. У пациентки отсутствовали гиперпигментация и гиперкалиемия, что подтверждает вывод о первичной надпочечниковой недостаточности. Лечебные мероприятия были сведены к введению небольших доз преднизолона, симпатомиметиков и жидкости. В связи с возможным существованием маломанифестных форм надпочечниковой недостаточности следует проявлять настороженность в плане возможного гипокортицизма в случае развития нестабильности гемодинамики в ответ на стресс, несмотря на интенсивную инфузионную терапию и введение адреномиметиков. В подобных случаях нужно назначать, возможно *ex juvantibus*, ударные дозы глюкокортикоидов, которые при правильном диагнозе подходят «как ключ к замку» и в то же время являются безопасными при их применении. При терапии шоковых состояний различной этиологии необходимо шире использовать глюкокортикоидную терапию ударными дозами гормонов.

**Ключевые слова:** врожденная гипоплазия коры надпочечников, скрытая хроническая надпочечниковая недостаточность, аддисонический криз, острая сердечная недостаточность.

### DIFFICULTIES IN DIAGNOSIS OF ADDISONIAN CRISIS IN PRIMARY ADRENAL INSUFFICIENCY

V.N. Oslopov<sup>1</sup>, J.V. Osloпова<sup>2</sup>, M.A. Makarov<sup>1</sup>, E.N. Khasanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

The observation of a rare case of Addisonian crisis, which developed in 28-year old patient with asymptomatic hypocorticism in a stressful situation and was fatal, is described. In patient with left-sided interrupted tubal pregnancy after recovery from anesthesia after a successful laparoscopic tubectomy, shock blood pressure lowering happened, an acute left ventricular heart failure occurred. Addisonian crisis developed under stress conditions (pregnancy, rupture of the fallopian tube, culdocentesis, anesthesia, performed surgery) amid the previously undiagnosed primary adrenal insufficiency due to congenital hypoplasia of the adrenal cortex. During the autopsy there was found hypoplasia of fasciculate and reticular zones of adrenal cortex, which formed only about 40%, while normally form 85% of the adrenal cortex. Under stress (in the presence of normal adrenal glands) fasciculate zone must significantly increase in size (and account for more than 75%), while in patient who was under the severe stress they accounted for only 10–20% of the adrenal cortex. Adrenal insufficiency was not recognized. The patient has no hyperpigmentation and hyperkalemia, which confirms the conclusion of primary adrenal insufficiency. Therapeutic measures were reduced to the administration of low-dose prednisone, sympathomimetic drugs and liquid. Due to the possible existence of forms of the adrenal insufficiency with mild manifestations, there should be an awareness in terms of possible hypocorticism in case of development of hemodynamic instability in response to stress, despite intensive infusion therapy and administration of adrenergic drugs. In such cases, it is necessary to administer, perhaps *ex juvantibus*, high doses of glucocorticoids, which at the correct diagnosis match «as the key to the lock», and at the same time are safe for use. In the treatment of shock of various etiologies, there is a need for wider use of glucocorticoid therapy using high doses of hormones.

**Keywords:** congenital adrenal hypoplasia, latent chronic adrenal insufficiency, Addisonian crisis, acute heart failure.

Особое место среди пациентов, поступающих в отделение реанимации, занимают больные, входящие в группу риска в отношении развития острой надпочечниковой недостаточности, к которым в первую очередь относятся лица с сопутствующей патологией, в частности с болезнью Аддисона (хронической надпочечниковой недостаточностью, или гипокортицизм-

мом), которая характеризуется недостаточной секрецией гормонов коры надпочечников. Частота данной патологии составляет 3–5% всех заболеваний эндокринной системы [2, 3]. Летальность от хронического гипокортицизма, по данным литературы, колеблется от 0,004 до 0,04% [3, 5].

Причинами развития надпочечниковой недостаточности могут быть различные факторы.

1. Первичная идиопатическая атрофия коры

надпочечников, которая лежит в основе первичного гипокортицизма, по данным разных авторов, в 65–93% всех случаев [9]. При этом в 80% случаев первичная атрофия коры надпочечников бывает результатом аутоиммунного процесса (аутоиммунного адреналита), встречающегося как в изолированной форме, так и в качестве составляющей полигландулярных аутоиммунных синдромов [1, 8]. Первичная идиопатическая атрофия коры надпочечников обусловлена синтезом антител (иммуноглобулинов класса М) к коре надпочечников. Достаточно часто у таких пациентов обнаруживают антитела к антигенам яичников (как будет изложено ниже, у обследуемой пациентки И. имелся склерокистоз обоих яичников: множественные фолликулярные и простые кисты, склероз ткани яичников).

2. Туберкулёз надпочечников.

3. Склеродермия, гемохроматоз, бруцеллёз, сифилис и другие болезни (10% случаев).

4. Метастазы злокачественных опухолей.

5. Ятрогенные факторы: удаление надпочечников по поводу синдрома Иценко–Кушинга, двустороннее кровоизлияние в надпочечники на фоне терапии антикоагулянтами, длительное применение блокаторов стероидогенеза в надпочечниках (таких, как аминоглютетимид, хлодитан, кетоконазол, барбитураты, спиринолактон).

Важно понимать, что клинические симптомы гипокортицизма развиваются лишь при разрушении более 90% коры надпочечника [3, 4]. По этой причине, например, метастазы рака (рака лёгких, молочных желёз и кишечника) в надпочечники редко приводят к надпочечниковой недостаточности, так как для её проявления необходимо замещение более 90% железистой ткани коркового вещества (что редко случается при метастазах рака) [8].

В этой связи отметим также, что при таком заболевании, как инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), надпочечники могут вовлекаться в патологический процесс более чем у 50% ВИЧ-инфицированных, но так как функционирование надпочечников обеспечивается работой менее 20% объёма этих желёз, надпочечниковая недостаточность клинически у ВИЧ-инфицированных встречается лишь в 3% случаев. Частота симптомов болезни Аддисона варьирует от 80 до 98% [3, 6, 8].

В норме на фоне физического или умственного стресса секреторируется огромное количество глюкокортикостероидов [1]. У пациентов же с болезнью Аддисона усиления выброса глюкокортикостероидов при действии стрессоров не происходит. По этой причине при любом стрессе (травмах, заболеваниях, хирургических вмешательствах и др.), вызывающем резкое возрастание потребности организма в глюкокортикоидных гормонах, в отсутствие резервных возможностей коркового вещества в отношении синтеза этих гормонов возникает острая надпочечниковая недостаточность, требующая для предотвращения гибели организма введения де-

сятикратных по сравнению с нормой доз глюкокортикоидов. Такое состояние называют аддисоническим (или гипoadреналовым) кризом [3].

Длительное скрытое компенсированное течение заболевания приводит к тому, что очень часто болезнь Аддисона не диагностируют. При этом нераспознанная хроническая надпочечниковая недостаточность может привести к трагическим последствиям даже при небольших манипуляциях [3, 4, 6]. По данным литературы, у 54% пациентов заболевание впервые диагностируют, когда пациент находится в критическом состоянии [5]. В таких случаях летальность составляет 40–50% [7, 8].

Приводим собственное наблюдение за пациенткой с адреналовым кризом, развившимся на фоне скрытой формы хронической надпочечниковой недостаточности.

02.06.2011 в 20:20 в стационар поступила пациентка И. 28 лет с диагнозом «Прервавшаяся левосторонняя трубная беременность. Анемия I степени».

После успешной лапароскопической тубэктомии в 22:50 в палате реанимации на фоне стабильной гемодинамики, когда пациентка была в состоянии лёгкой постнаркозной депрессии сознания и был уже доступен речевой контакт, внезапно произошла остановка сердечной деятельности и дыхания (клиническая смерть №1).

Пациентка была реанимирована прямым массажем сердца, введением эпинефрина (адреналина). Была выполнена интубация. Введением дофамина и фенилэфрина (мезатона) артериальное давление (АД) удерживалось на уровне 130/70 мм рт.ст. Была заподозрена тромбоэмболия лёгочной артерии, однако, несмотря на антикоагулянтную и интенсивную инфузионную терапию, а также введение преднизолона (90 мг), состояние прогрессивно ухудшалось, АД снизилось до 74/43 мм рт.ст. Через 8 ч произошла повторная остановка сердечной деятельности (клиническая смерть №2).

Введением преднизолона, атропина и эпинефрина (адреналина) пациентка повторно реанимирована с достижением АД на уровне 130/80 мм рт.ст. Продолжалась внутривенная инфузионная терапия с введением вазопрессоров (в дозаторе) — дофамина 15–20 мкг/кг в минуту, фенилэфрина (мезатона) 100 мкг/кг в минуту, на фоне которых АД начинало постепенно снижаться: систолическое АД в динамике 76–90–100–90 мм рт.ст., диастолическое АД 49–50–56–50 мм рт.ст.

Высказывалось предположение о том, что причиной обеих клинических смертей предположительно является тромбоэмболия лёгочной артерии, выставленным диагнозом «кардиопульмональный шок, постреанимационная болезнь?».

03.06.2011 в 10:00 пациентка была проконсультирована ведущим специалистом-реаниматологом, высказавшим заключение о том, что тяжесть состояния обусловлена «шоком смешанного генеза (кардиогенным + гиповолемичес-

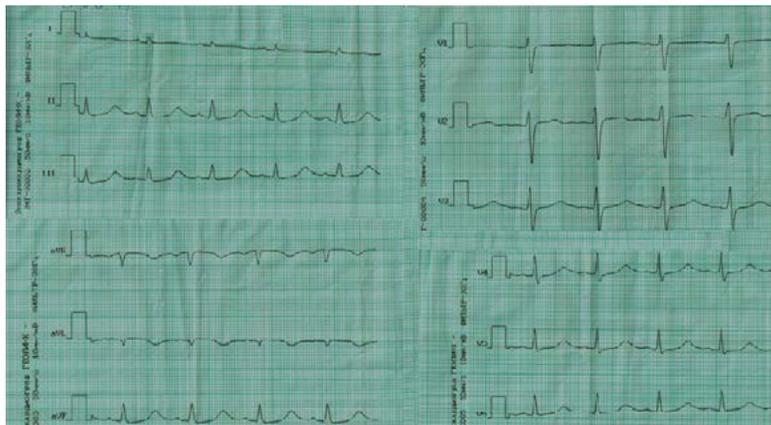


Рис. 1. Электрокардиограмма пациентки И. 03.06.2011 в 13:40

ким?) + гипоксической энцефалопатией». Обращено внимание на то обстоятельство, что АД держится лишь на уровне 74/43 мм рт.ст. на фоне постоянной инфузии дофамина и фенилэфрина (мезатона). Объём инфузии жидкости около 1000 мл/сут, диурез 1150 мл. Консультант рекомендовал «продолжить проводимую терапию», включающую катехоламины и гепарин, «проводить седацию и искусственную вентиляцию лёгких до стабилизации гемодинамики».

На электрокардиограмме (рис. 1) зарегистрирован синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 111 в минуту, вертикальное положение электрической оси сердца ( $\alpha=72^\circ$ ),  $QT$  — 360 мс,  $PQ$  — 120 мс,  $P$  — 60 мс.

Однако при дальнейшем наблюдении АД оставалось сниженным. 03.06.2011 в 14:48 вновь произошла остановка сердечной деятельности и зафиксирована ещё одна клиническая смерть (клиническая смерть №3). На этот раз реанимация была неэффективной. Наступила биологическая смерть.

Анализ крови при поступлении: эритроциты  $3,5 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 94 г/л, тромбоциты  $196 \times 10^9/л$ , лейкоциты  $6,2 \times 10^9/л$ , палочкоядерные нейтрофилы 4%, сегментоядерные нейтрофилы 63%, лимфоциты 26%, моноциты 3%, эозинофилы 4%, время свёртывания — 3 мин 45 с, фибриноген 3,26 г/л, международное нормализованное отношение 1,85, общий билирубин 10,4 мкмоль/л, общий белок 71,0 г/л, мочевина 4,6 ммоль/л, креатинин 97 мкмоль/л, холестерин 2,7 ммоль/л, глюкоза 8,0 ммоль/л (постпрандиальная гипергликемия), натрий 115,9 ммоль/л.

Клинический диагноз: «Кардиопульмональный шок. Постреанимационная болезнь. Состояние после лапароскопической тубэктомии слева по поводу трубной беременности. Анемия I степени. Тромбоэмболия ветвей лёгочной артерии? Острая сердечно-сосудистая недостаточность. Острая левожелудочковая недостаточность. Отёк головного мозга».

На секции обнаружена гипоплазия пучковой и сетчатой зон коры надпочечников, которые занимали лишь около 40%, тогда как в норме они занимают 85% коры надпочечников. При стрессе (при наличии нормальных надпочечников) размеры пучковой зоны должны значительно увеличиваться (и составлять более 75%), у пациентки же при мощнейшем стрессе они составляли лишь 10–20% коры надпочечников.

Патологоанатомический диагноз: «Левосторонняя трубная беременность (клинический диагноз). Операция: лапароскопия, тубэктомия слева по поводу трубной беременности (02.06.2011). Гипоплазия коры обоих надпочечников: гипоплазия пучковой и сетчатой зон обоих надпочечников, микроаденоматоз. Гипоплазия левого надпочечника (1/2 нормы), толщина коры менее 1 мм (рис. 2).<sup>1</sup> Отек лёгких. Двусторонний гидроторакс (по 350 мл). Неравномерное кровенаполнение внутренних органов».

Особенность истории заболевания пациентки И. заключается в том, что у неё до оперативного вмешательства не было клинических проявлений хронической надпочечниковой недостаточности, которую даёт гипоплазия коры надпочечников.

Очевидно, пациентка И., имея гипоплазию коры надпочечников, находилась в компенсированном состоянии (отвечала всем приведённым выше критериям компенсации).

Выраженный стресс у пациентки И. привёл к развитию надпочечникового (аддисонического) криза — тяжёлому и опасному осложнению хронической недостаточности коры надпочечников, сформировавшемуся вследствие резко выраженного несоответствия между низким уровнем кортикостероидов в организме пациентки И. и повышенной потребностью в них.

Криз характеризуется резчайшим обострением всех симптомов гипокортицизма. Однако особенностью данного состояния было то обстоятельство, что аддисонический криз развился у

<sup>1</sup>Наличие врождённой гипоплазии коры надпочечников было также подтверждено ведущим патологоанатомом профессором С.Б. Петровым, повторно проводившим изучение срезов надпочечников пациентки И. и продемонстрировавшим для наглядности своих выводов фото срезов надпочечников других пациентов с врождённой гипоплазией коры надпочечников.

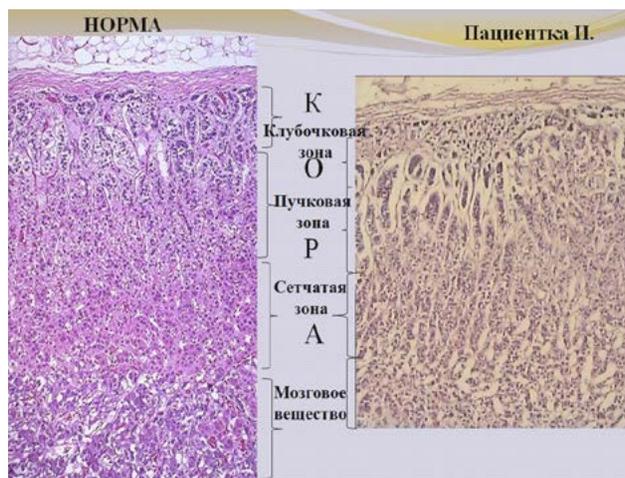


Рис. 2. Гистологические срезы нормального надпочечника и надпочечника пациентки И.

пациентки в особой ситуации — непосредственно после хирургического вмешательства, когда она была интубирована, и криз проявился падением АД и остановкой сердечной деятельности. Отсутствие у пациентки гиперпигментации, характерной для пациентов с хронической надпочечниковой недостаточностью, может быть объяснено скрытым характером её протекания, при котором не происходит сопутствующей стимуляции секреции меланотропина наряду с адренкортикотропным гормоном.

Известно, что развитию надпочечникового криза у пациентов с хронической недостаточностью коры надпочечников способствуют хирургические вмешательства без внесения соответствующих поправок в заместительную терапию, выраженный стресс, беременность и роды (а также лечение морфином, снотворными средствами, мочегонными препаратами). Очевидно, что у пациентки И. была именно миокардиальная, или сердечно-сосудистая (коллаптоидная), форма надпочечникового (аддисонического) криза.

Несомненно, очень сложно диагностировать миокардиальную форму надпочечникового (аддисонического) криза в критической ситуации без предшествующего «аддисонового» анамнеза (что имело место у пациентки И.).

## ВЫВОДЫ

1. В связи с возможным существованием маломанifestных форм надпочечниковой недостаточности следует проявлять настороженность в плане выявления гипокортицизма в случае развития нестабильности гемодинамики в ответ на стресс, несмотря на интенсивную инфузионную терапию и введение адреномиметиков. В подобных ситуациях нужно назначать, возможно *ex juvantibus*, ударные дозы глюкокортикоидов, которые при правильном диагнозе подходят «как ключ к замку» и в то же время являются безопасными при их применении.

2. При лечении шоковых состояний различной

этиологии необходимо шире применять глюкокортикоидную терапию ударными дозами гормонов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гайтон А., Холл Дж. *Медицинская физиология*. М.: Логосфера. 2008; 1056 с. [Gayton A.C., Hall J.E. *Medical Physiology*. 11<sup>th</sup> ed. Elsevier Inc., 2006; 1116 p. Russ. Ed.: Gayton A.C., Hall J.E. *Meditsinskaya fiziologiya*. Moscow: Logosfera. 2008; 1056 p. (In Russ.)]
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. *Эндокринология*. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013; 752 с. [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A. *Endokrinologiya*. (Endocrinology.) National guidelines. Short edition. Moscow: GEOTAR-Media. 2013; 752 p. (In Russ.)]
3. Калинин А.П., Майстренко Н.А., Ветшева П.С. *Хирургическая эндокринология*. Руководство. СПб.: Питер. 2004; 960 с. [Kalinin A.P., Maystrenko N.A., Vetsheva P.S. *Khirurgicheskaya endokrinologiya*. (Surgical Endocrinology.) Guidelines. St. Petersburg: Piter. 2004; 960 p. (In Russ.)]
4. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. *Надпочечниковая недостаточность: (клиника, диагностика, лечение)*. М.: Медпрактика-М. 2001; 41 с. [Fadeev V.V., Mel'nichenko G.A. *Nadpochechnikovaya nedostatochnost': (klinika, diagnostika, lechenie)*. (Adrenal insufficiency (clinical features, diagnosis, treatment).) Moscow: Medpraktika-M. 2001; 41 p. (In Russ.)]
5. Asare K. Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency in the critically ill patient. *Pharmacotherapy*. 2007; 27: 1512–1528.
6. Bergthorsdottir R., Oden A., Johannsson G. Premature mortality in patients with Addison's disease: A population-based study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 4849–4853.
7. Loisa P., Rinne T., Kaukinen S. Adrenocortical function and multiple organ failure in severe sepsis. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2002; 46: 145–151.
8. Orth D.N. The adrenal cortex. In: Wilson J.D., Foster D.V., Kronenberg H.M., Larsen P.R. (eds.) *Williams textbook of endocrinology*. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders Company. 1998: 517–664.
9. Wang C.Y., Davoodi-Semirovi A., Huang W. et al. Characterization of mutations in patients with autoimmune polyglandular syndrome type 1 (APS1). *Hum. Genet.* 1998; 103: 681.