



Последипломный образовательный курс EASL  
«Ведение острых критических состояний в гепатологии»  
По материалам 45-го конгресса Европейской ассоциации  
по изучению печени (EASL), 14-15 апреля, г. Вена (Австрия)



К. Алессандриа, отделение гастроэнтерологии и гепатологии, Клиника Св. Джованни Баттиста, г. Турин, Италия

## Дисфункция надпочечников при острой и хронической печеночной недостаточности: потенциальная цель для терапии

### Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО) в ответ на тяжелое заболевание

Активация ГГНО является важным компонентом общей адаптации к болезни и стрессу, обеспечивая поддержание клеточного и органного гомеостаза. При тяжелых соматических заболеваниях и стрессе увеличивается секреция кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ, кортиколиберина) в гипоталамусе. КРГ индуцирует высвобождение аденокортикотропного гормона (АКТГ) в гипофизе, что в свою очередь повышает продукцию кортизола корой надпочечников. Дисфункция этой оси часто наблюдается у больных, находящихся в критическом состоянии вследствие септического шока, травмы, ожога, панкреатита или обширного хирургического вмешательства (Marik et al., 2008).

Недостаточность надпочечников может сопровождаться структурными изменениями надпочечных желез, гипофиза и гипоталамуса. Однако у большинства пациентов развивается обратимая недостаточность ГГНО – т. н. болезньюассоциированная кортикостероидная недостаточность, или относительная надпочечниковая недостаточность (ОНН). Этот синдром определяется как несоответствие клеточной активности кортикостероидов тяжести заболевания пациента и развивается в результате снижения продукции глюкокортикостероидов (ГКС) надпочечниками (надпочечниковой недостаточности) и увеличения резистентности тканей к ГКС. Клинически ОНН проявляется стойким повышением уровней провоспалительных медиаторов на фоне снижения активности кортизола (Marik et al., 2008).

Кортизол (гидрокортизон) оказывает многочисленные физиологические эффекты на метаболизм, кардиоваскулярную функцию и иммунную систему, направленные на восстановление гомеостаза во время заболевания.

Метаболические эффекты кортизола включают повышение концентрации глюкозы крови путем активации глюконеогенеза в печени, подавления захвата глюкозы периферическими тканями (скелетными мышцами) и активации липолиза в жировой ткани. Стойкая гиперсекреция кортизола стимулирует продукцию глюкозы за счет катаболизма белков и липидов, а также инсулинорезистентности. Кроме того, кортизол оказывает перmissive действие на другие гормоны (катехоламины и глюкагон), увеличивающие уровни глюкозы в крови.

Кортизол повышает артериальное давление (АД) путем различных механизмов. В гладкомышечных клетках сосудов и в миокарде он повышает чувствительность к вазопрессорам (катехоламинам, ангиотензину II). Эффект частично опосредуется увеличением транскрипции и экспрессии рецепторов этих гормонов. В то же время микроваскулярная перфузия поддерживается ГКС-индуцированным синтезом оксида азота в эндотелии.

Кортизол защищает организм от неконтролируемого воспалительного ответа и модулирует работу иммунной системы, уменьшая количество и активность различных иммунных клеток – Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов и эозинофилов – в очагах воспаления, снижая продукцию цито- и хемокинов и повышая продукцию фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (Marik et al., 2008).

ОНН нарушает баланс между про- и противовоспалительными каскадами, вызывая иммунную, метаболическую, сосудистую и органную дисфункцию, что в условиях тяжелого заболевания может иметь клинически значимые последствия.

ОНН можно диагностировать на основании клинических симптомов, а также на определении уровня кортизола в плазме путем случайных измерений в течение заболевания или до и после стимуляции надпочечников синтетическим кортикотропином.

В ряде исследований, проводившихся в общей популяции, было показано, что ОНН ассоциируется со сниженным ответом сосудов на стимулирующие воздействия, рефрактерным шоком и повышенной летальностью при сепсисе. В то же время данные относительно влияния терапии ГКС на выживаемость пациентов с сепсисом и септическим шоком неоднозначны. В немногих исследованиях, в которых

принимали участие больные с патологией печени, сообщалось о высокой частоте дисфункции надпочечников на фоне сепсиса и в его отсутствие, как при циррозе, так и в случае фульминантной печеночной недостаточности.

### Диагностика недостаточности надпочечников

Диагноз недостаточности надпочечников у больных, находящихся в критическом состоянии, устанавливается, если при случайном определении общего кортизола сыворотки («стрессового» уровня кортизола) он составляет <10 мкг/дл или повышение концентрации кортизола сыворотки в ответ на 250 мкг синтетического АКТГ ( $\Delta$  кортизола) составляет <9 мкг/дл. Тем не менее у пациентов с тяжелыми заболеваниями оба эти исследования обладают рядом ограничений, таких как отсутствие достоверных коммерческих тестов для определения свободного кортизола (биологически активной формы гормона) и вариабельность чувствительности и специфичности при определении общего кортизола. Кроме того, тест со стимуляцией АКТГ не позволяет получить достоверную информацию относительно адекватности уровней кортизола по отношению к конкретной стрессовой ситуации. Введение 1 мкг синтетического АКТГ предположительно является более физиологичным и повышает чувствительность теста, однако, учитывая ограниченность клинических данных, использование этой дозы в настоящее время не рекомендуется (Marik et al., 2008, 2009). Следует также отметить, что на сегодня отсутствуют тесты для оценки кортизолорезистентности тканей.

Таким образом, принимая во внимание отсутствие методов исследования, которые бы позволяли оценить кортико-стероидную активность на тканевом уровне, диагностика дисфункции надпочечников затруднена и в большинстве проводится на основании клинических симптомов.

### Частота и клиническое значение ОНН у пациентов с тяжелыми заболеваниями и у больных с патологией печени Общая популяция

По данным разных авторов, частота развития недостаточности надпочечников у пациентов, находящихся в критическом состоянии (в т. ч. с сепсисом), составляет 20-60% (Annane et al., 2002; Marik et al., 2008, 2009; Sprung et al., 2008; Dellinger et al., 2008). У таких больных дисфункция надпочечников имеет большое значение, особенно в поддержании АД, и достоверно коррелирует с рефрактерным шоком и высокой летальностью. Несмотря на это, использование ГКС у пациентов с тяжелыми заболеваниями все еще остается предметом дискуссий.

За последние 30 лет было проведено около 20 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), использовавших различные дозы (от 37,5 до 40 000 мг гидрокортизона в сутки), стратегии дозирования (однократный болюс, повторные болюсы, непрерывное введение, ступенчатое снижение дозы) и длительность терапии (от 1 до 32 дней), в которых ставилась задача изучить роль ГКС у больных с сепсисом, септическим шоком и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС; Marik et al., 2009). В исследованиях с применением высоких доз ГКС (>1000 мг/сут) улучшения клинических исходов достичь не удалось, напротив, отмечалась более высокая частота осложнений по сравнению с пациентами, не получавшими ГКС. Тем не менее следует отметить, что высокодозовая терапия ГКС противоречит современным представлениям о патогенезе ОНН. В отсутствие стресса за сутки продуцируется около 15-25 мг кортизола, при максимальном стрессе – 200-350 мг/сут. Теоретически применение «физиологической стрессовой дозы» (200-350 мг/сут) по механизму обратной связи может подавлять провоспалительный ответ, не вызывая избыточного иммунопареза (с повышенным риском инфекций) и не ухудшая заживления ран. Аналогичным образом длительность терапии ГКС необходимо выбирать с учетом длительности ОНН и ассоциированного системного воспалительного ответа. Другими словами, при септическом шоке следует назначать «физиологические»

(не фармакологические) дозы ГКС с постепенным их снижением вплоть до полной отмены, учитывая персистенцию воспалительного статуса. Эта рекомендация основана на результатах исследований, использовавших более физиологические стратегии дозирования (10 РКИ), в которых было показано значительное снижение 28-дневной общей смертности, более быстрое устранение необходимости в вазопрессорных препаратах (у пациентов с септическим шоком), сокращение сроков пребывания в отделении интенсивной терапии и увеличение количества дней без искусственной вентиляции легких (у больных с ОРДС). По мнению авторов этих исследований, решение о назначении ГКС пациентам с септическим шоком следует принимать на основании результатов теста со стимуляцией АКТГ. Однако, учитывая его ограниченную ценность в диагностике дисфункции надпочечников у больных, находящихся в критическом состоянии, а также тот факт, что польза от введения ГКС проявляется у пациентов как ответивших, так и не ответивших на стимуляцию АКТГ, этот тест не следует использовать для отбора кандидатов на проведение терапии ГКС, а решение о назначении ГКС необходимо принимать исключительно на основании клинических симптомов (Marik et al., 2009).

Дискуссию относительно ГКС обострили «отрицательные» результаты недавно завершившегося европейского многоцентрового исследования (Sprung et al., 2008), однако следует подчеркнуть, что эта работа имела ряд существенных недостатков, наиболее важных из которых – отбор пациентов, которые с наименьшей вероятностью получают пользу от терапии ГКС.

Суммируя вышеприведенные данные, в настоящее время всем пациентам с септическим шоком, которые плохо отвечают на восполнение жидкости и вазопрессорные агенты, рекомендуется лечение средними дозами гидрокортизона (Marik et al., 2008, 2009; Dellinger et al., 2008).

### Пациенты с патологией печени

Печеночная недостаточность имеет ряд общих клинических проявлений с септическим шоком, в частности кардиоваскулярный коллапс с артериальной гипотензией. С патофизиологической точки зрения как печеночная недостаточность, так и сепсис ассоциируются с повышенными циркулирующими уровнями эндотоксинов и провоспалительных медиаторов и сниженными уровнями апополипротеина А1/липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).

**Провоспалительные медиаторы.** При сепсисе значительно повышенные уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, TNF $\alpha$ ) вызывают снижение секреции КРГ и АКТГ, в результате чего уменьшаются уровни кортизола. Кроме того, повышается резистентность тканей к кортизолу. У пациентов с печеночной недостаточностью эти изменения наблюдаются даже в отсутствие сепсиса, что указывает на общность патогенетических механизмов, приводящих к ОНН (Marik et al., 2005).

**Уровни ЛПВП.** Холестерин является субстратом для синтеза кортизола. Низкие уровни холестерина ЛПВП у больных с патологией печени могут быть ответственны за дефект функции надпочечников, так как апополипротеин А1 является главным пептидным компонентом ЛПВП и синтезируется в печени. У больных циррозом снижение уровня ЛПВП тесно коррелирует с тяжестью заболевания печени. Хотя изменение ЛПВП может быть лишь маркером выраженности цирроза, низкие уровни холестерина ЛПВП, вероятно, играют важную роль в патогенезе дисфункции надпочечников, так как эти железы не накапливают кортизол и, следовательно, низкие уровни холестерина ограничивают поступление субстрата для синтеза этого гормона в условиях стресса. Таким образом, заболевание печени само по себе может способствовать нарушению синтеза кортизола (Marik et al., 2008).

Учитывая вышесказанное, становится понятной высокая частота недостаточности надпочечников у пациентов с патологией печени. Существование феномена, при котором дисфункция надпочечников развивается у пациентов

Продолжение на стр. 54.



# Дисфункция надпочечников при острой и хронической печеночной недостаточности: потенциальная цель для терапии

Продолжение. Начало на стр. 53.

с острой печеночной недостаточностью (ОПН) в отсутствие явных признаков сепсиса или у больных в ближайшем периоде после трансплантации печени, позволяет утверждать, что ОНН может являться самостоятельным симптомом заболевания печени, что стало предпосылкой для появления термина «гепатоадренальный синдром» (Marik et al., 2005).

В последние годы частота развития недостаточности надпочечников у пациентов с заболеваниями печени стала активно изучаться в клинических исследованиях. Несмотря на то что определение дисфункции надпочечников в них несколько различалось, в целом была установлена высокая распространенность ОНН у больных с ОПН и острой печеночной недостаточностью, развившейся на фоне хронической (ОХПН).

## Острая печеночная недостаточность

Дисфункция надпочечников у больных с ОПН развивалась в 33–62% случаев. Главной причиной ОПН в этих исследованиях был парацетамол. Установлено, что ОНН у таких больных вносит значительный вклад в патофизиологию кардиоваскулярного коллапса, так как этот диагноз достоверно ассоциировался с гемодинамической нестабильностью, требовавшей назначения вазоактивных препаратов. Кроме того, ОНН ассоциировалась с более высокой тяжестью заболевания печени и более низкой выживаемостью без трансплантации (Marik et al., 2005; Harry et al., 2002, 2003).

Таким образом, можно предположить, что если дисфункция надпочечников развивается чаще у пациентов с гипотензивной ОПН, она может являться обратимой причиной гемодинамической нестабильности у таких больных и потенциальной целью для терапии. С другой стороны, следует учитывать, что у пациентов с заболеваниями печени подвержены высокому риску осложнений ГКС-терапии, особенно инфекционных (вследствие подавления иммунной системы) и гастроинтестинальных кровотечений.

К сожалению, эффекты назначения ГКС у таких больных остаются практически не изученными. В ретроспективном исследовании сравнивали небольшую группу пациентов с гипотензивной ОПН, получавших ежедневно 300 мг гидрокортизона и норадреналин, с контрольной группой, состоящей из больных с аналогичными клиническими характеристиками, которым назначали только норадреналин (Harry et al., 2003). Несмотря на то что дополнительное лечение ГКС ассоциировалось с уменьшением потребности в норадреналине и более длительной выживаемостью от момента старта терапии, статистически значимое различие в выживаемости показано не было. Примечательным было отсутствие различий в результатах теста с АКТГ у пациентов группы ГКС, ставших независимыми от норадреналина, и у больных, которые не получали терапии ГКС. Частота инфекционных осложнений в обеих группах была одинаковой, однако у пациентов, получавших ГКС, чаще развивались инфекции, вызванные резистентными микроорганизмами (метициллинрезистентным *Staphylococcus aureus* и ванкомицинрезистентным

*Enterococcus*), и грибковые инфекции (*Candida*). Эти «отрицательные» результаты тем не менее заслуживают небольшого комментария.

Во-первых, повышенную частоту инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, можно объяснить тем фактом, что пациенты группы ГКС дольше находились в отделении интенсивной терапии и, следовательно, дольше были подвержены воздействию резистентных бактерий. Во-вторых, отсутствие статистически значимых различий в выживаемости могло быть обусловлено тем, что в отличие от общей популяции у пациентов с ОПН декомпенсированная печеночная недостаточность в отсутствие трансплантации может нивелировать благоприятные эффекты лекарственной терапии. (Другое объяснение состоит в том, что неудачу в достижении достоверно более высокой выживаемости обусловили инфекции, вызванные резистентными микроорганизмами.) В любом случае, необходимо подчеркнуть, что вышеупомянутая тенденция к лучшей выживаемости может иметь огромное значение у больных с ОПН, предоставляя больше времени для поиска донора и проведения трансплантации.

Таким образом, использование ГКС у пациентов с ОПН является вполне обоснованным, при этом в качестве терапевтической цели выступает ОНН. Тем не менее эффективность и безопасность ГКС-терапии у больных с ОПН требует дальнейшего изучения.

## ОПН, развившаяся на фоне хронической печеночной недостаточности

ОХПН определяется как резкое ухудшение печеночной функции у пациентов с компенсированным заболеванием печени. Ведущая роль в развитии этого состояния принадлежит сепсису. В исследованиях с участием больных с циррозом и быстрой декомпенсацией вследствие тяжелого сепсиса или септического шока была установлена очень высокая частота ОНН, которая варьировала от 51% при сепсисе до 77% в случае септического шока с гемодинамической нестабильностью (Thierry et al., 2008; Tsai et al., 2006; Fernandez et al., 2006). ОНН ассоциировалась с необходимостью в назначении вазоактивных препаратов с целью поддержания АД, печеночной и почечной недостаточностью и, что важнее всего, повышенной летальностью (преимущественно у больных с септическим шоком).

На сегодня опубликовано всего одно проспективное исследование, в котором оценивались эффекты гидрокортизона (50 мг/6 ч) у пациентов с циррозом и септическим шоком. Полученные в нем результаты сравнивали с историческим контролем, куда вошли больные с теми же клиническими характеристиками, не получавшие ГКС. Данное проспективное исследование подтвердило высокую частоту ОНН (68%) и корреляцию между дисфункцией надпочечников и тяжестью печеночной недостаточности (Child-Pugh C: 76%, Child-Pugh B: 25%). Гидрокортизон назначали только больным с ОНН. Лечение ГКС ассоциировалось с уменьшением потребности в норадреналине и значительным улучшением выживаемости (64 vs 32%). Это свидетельствует о том, что лечение дисфункции надпочечников у пациентов с циррозом и сепсисом может кардинально изменять течение септического процесса. В то время как основной причиной смерти в контрольной группе был септический шок, у пациентов, получавших гидрокортизон, к смерти приводили почечная и печеночная недостаточность. Интересно отметить, что более высокая частота инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, не отмечалась, однако в 2 случаях причиной смерти были грибковые инфекции (пневмония, вызванная *Candida spp.*, и инвазивный аспергиллез легких). Авторы исследования считают, что ГКС должны назначаться всем пациентам с циррозом и септическим шоком в случае, если ОНН была верифицирована результатами теста с АКТГ, а больным класса С по Child-Pugh гидрокортизон следует назначать даже до получения результатов

теста, так как у них вероятность наличия недостаточности надпочечников приближается к 80% (Fernandez et al., 2006).

Несмотря на то что на сегодня отсутствуют данные проспективных контролируемых исследований, чтобы рекомендовать вспомогательное использование гидрокортизона в таких ситуациях, и лечение ГКС при циррозе может сопровождаться побочными эффектами, есть все основания назначать гидрокортизон больным циррозом, у которых развились вазопрессорзависимый септический шок и надпочечниковая недостаточность.

## Хроническая печеночная недостаточность (ХПН)

Изучение функции надпочечников у несептических пациентов с ХПН является новым перспективным направлением в гепатологии. Внимания заслуживают три основных аспекта.

**Окультизм сепсиса.** Сегодня не известно, чем является ОНН, — специфическим осложнением печеночной недостаточности или следствием окультизма сепсиса. Дисфункция надпочечников при заболеваниях печени может иметь такой же патогенез, как и при сепсисе, особенно с учетом того, что пациенты с печеночной патологией предрасположены к «культурированию сепсису» и у них часто обнаруживается бактериальная ДНК в крови. Высказывается предположение, что у больных циррозом системная эндотоксемия вызвана избыточным бактериальным ростом в тонком кишечнике и бактериальной транслокацией из кишечника в кровоток вследствие низкой активности клеток Купфера и порто-системного шунтирования. В настоящее время эта концепция активно разрабатывается, а нарушение функции надпочечников на фоне патологии печени предложено называть гепатоадренальным синдромом.

**Диагностика и распространенность дисфункции надпочечников в терминальной стадии заболевания печени.** В настоящее время отсутствуют общепринятые методы и критерии диагностики ОНН у несептических пациентов с патологией печени. Вполне вероятно, что стандартный тест с АКТГ, используемый у больных с тяжелыми состояниями (например, с сепсисом) без цирроза, не является оптимальным в терминальной стадии заболевания печени или необходимо применять другие дозы АКТГ. Распространенность ОНН у несептических пациентов с циррозом изучалась всего в нескольких исследованиях; по данным Marik и соавт. (2005), этот показатель составляет 66%. В исследовании O'Beirne и соавт. (2007) ОНН была диагностирована у 92% больных, которым проводилась трансплантация печени по протоколу без ГКС. Однако авторы использовали 1 мкг синтетического АКТГ вместо чаще применяемых 250 мкг, что могло стать причиной гипердиагностики ОНН. Кроме того, такая высокая распространенность ОНН у пациентов с трансплантированной печенью может быть обусловлена ангепатической фазой и повреждением вследствие ишемии/реперфузии (Marik et al., 2005; O'Beirne et al., 2007). Таким образом, наиболее реалистичный показатель распространенности ОНН у несептических пациентов с циррозом составляет около 60%.

**Роль ГКС.** В крови пациентов с ХПН определяются повышенный уровень эндотоксинов, таких как липополисахариды и провоспалительные молекулы. Эти медиаторы подавляют синтез кортизола вследствие снижения высвобождения КРГ и АКТГ, снижения синтеза и экскреции апопротеина А1 в печени и ограничения поступления ЛПВП в надпочечники (рис.). Кортизол подавляет медиаторы воспаления, рекрутирование нейтрофилов и высвобождение цитокинов и повышает тонус сосудов. Эти эффекты могут быть полезными в случае активации провоспалительных молекул и артериальной гипотензии, что имеет место при циррозе. Marik и соавт. (2005) предлагают назначать гидрокортизон гемодинамически нестабильным пациентам с гепатоадренальным синдромом. Эта рекомендация выглядит рациональной, так как стероиды показаны всем больным с вазопрессорзависимым шоком, плохо отвечающим на восполнение жидкости и сосудосуживающие препараты. А как насчет пациентов с тяжелым поражением печени, у которых дисфункция кровообращения и гипотензия не приводят к гемодинамической нестабильности? Как правило, это больные с циррозом, осложнившимся рефрактерным асцитом и гепаторенальным синдромом. По данным собственного исследования (Alessandria et al., 2009), гидрокортизон эффективен у декомпенсированных пациентов с тяжелым асцитом: благодаря стабилизации системной гемодинамики он улучшает кровообращение в почках и таким образом способствует контролю асцита. Тем не менее польза от терапии ГКС у несептических больных с заболеванием печени и дисфункцией надпочечников, которые находятся в стабильном состоянии, на сегодня не доказана, к тому же не изученным остаются вопросы безопасности такого лечения. Поэтому назначение ГКС таким пациентам в настоящее время не рекомендуется.

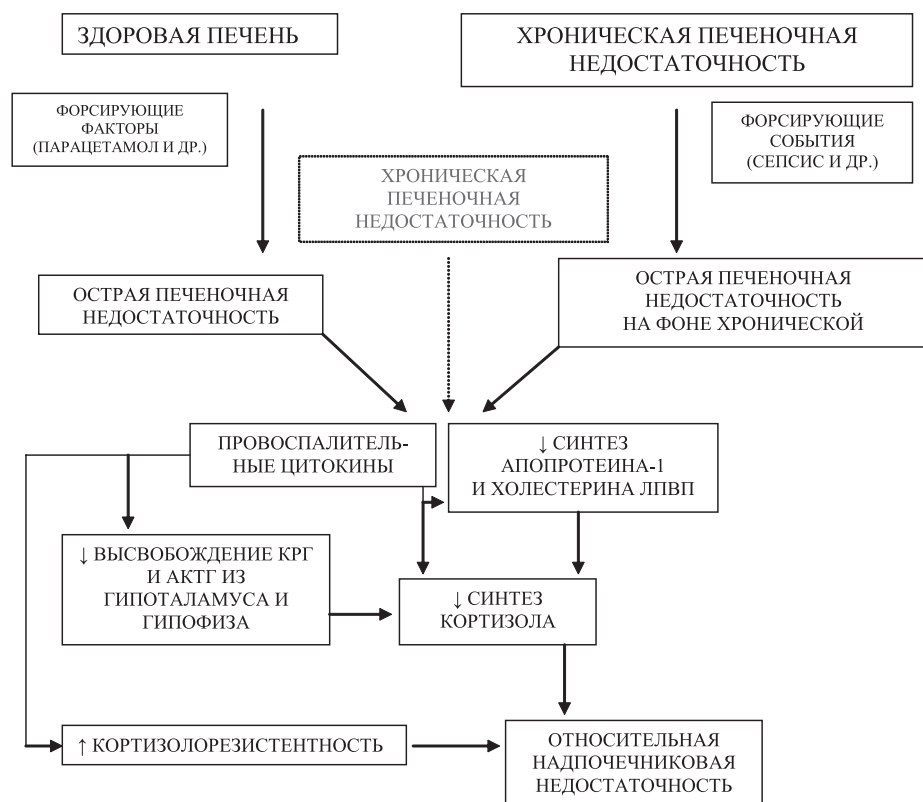


Рис. Патофизиология относительной надпочечниковой недостаточности, ассоциированной с ОПН и ОХПН

Полученные в нем результаты сравнивали с историческим контролем, куда вошли больные с теми же клиническими характеристиками, не получавшие ГКС. Данное проспективное исследование подтвердило высокую частоту ОНН (68%) и корреляцию между дисфункцией надпочечников и тяжестью печеночной недостаточности (Child-Pugh C: 76%, Child-Pugh B: 25%). Гидрокортизон назначали только больным с ОНН. Лечение ГКС ассоциировалось с уменьшением потребности в норадреналине и значительным улучшением выживаемости (64 vs 32%). Это свидетельствует о том, что лечение дисфункции надпочечников у пациентов с циррозом и сепсисом может кардинально изменять течение септического процесса. В то время как основной причиной смерти в контрольной группе был септический шок, у пациентов, получавших гидрокортизон, к смерти приводили почечная и печеночная недостаточность. Интересно отметить, что более высокая частота инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, не отмечалась, однако в 2 случаях причиной смерти были грибковые инфекции (пневмония, вызванная *Candida spp.*, и инвазивный аспергиллез легких). Авторы исследования считают, что ГКС должны назначаться всем пациентам с циррозом и септическим шоком в случае, если ОНН была верифицирована результатами теста с АКТГ, а больным класса С по Child-Pugh гидрокортизон следует назначать даже до получения результатов