

ОСТРАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ВСЛЕДСТВИЕ АДРЕНАЛЭКТОМИИ ПО ПОВОДУ КОРТИКОСТЕРОМЫ

© В.В. Титова^{1*}, Т.Ю. Демидова¹, Х.М. Муслимова¹, А.В. Быков¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Надпочечниковая недостаточность (НН) возникает после адреналэктомии по поводу кортикостеромы вследствие ингибирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и снижения функции контралатерального надпочечника. Лечение послеоперационной НН основано на заместительной терапии глюкокортикостероидами (ГКС) и как правило требуется всем пациентам с адреналэктомией по поводу синдрома Кушинга, однако дозировка препарата и продолжительность лечения могут варьироваться. Важно проводить обучение пациентов для самостоятельной корректировки дозировок заместительной терапии и предотвращения декомпенсации НН при данной патологии. В статье представлен клинический случай пациентки с острой надпочечниковой недостаточностью, развившейся после адреналэктомии по поводу кортикостеромы левого надпочечника.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная надпочечниковая недостаточность; аддисонический криз; адреналэктомия.

ADRENAL INSUFFICIENCY (HYPOCORTICISM) ON THE BACKGROUND OF ADRENALECTOMY FOR CORTICOSTEROMA OF THE LEFT ADRENAL GLAND

© Victoria V. Titova^{1*}, Tatiana Y. Demidova¹, Khadizhat M. Muslimova¹, Alexandr V. Bykov¹

¹Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Adrenal insufficiency (AI) occurs after adrenalectomy for adrenal corticosteroma due to inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and decreased function of the contralateral adrenal gland. Treatment of postoperative AI is based on glucocorticoid replacement therapy and is generally required in all patients with adrenalectomy for Cushing's syndrome, but dosage and duration of treatment may vary. It is important to educate patients for self-adjustment of substitution therapy dosages and prevention of AI decompensation, it is especially important in this pathology. The article presents a clinical case of a patient with acute adrenal insufficiency that developed against the background of adrenalectomy for corticosteroma of the left adrenal gland.

KEYWORDS: primary adrenal insufficiency; Addisonian crisis; adrenalectomy.

АКТУАЛЬНОСТЬ

У пациентов, которым проводилась односторонняя адреналэктомия по поводу кортикостеромы, как правило развивается надпочечниковая недостаточность вследствие снижения функции контралатерального надпочечника из-за снижения продукции АКТГ гипофизом по механизму отрицательной обратной связи на фоне гиперпродукции кортизола аденомой. Следовательно, таким пациентам необходима достаточная заместительная терапия ГКС в послеоперационном периоде [1, 2]. Дозы и продолжительность заместительной терапии могут варьировать. В среднем через 11 месяцев (от 6 месяцев до 2 лет) заместительная терапия может быть прекращена ввиду восстановления функции оси «гипоталамус-гипофиз-надпочечники» [3], доза ГКС постепенно снижается с целью восстановления собственной функции надпочечника [1]. Однако недостаточная заместительная терапия в послеоперационном периоде может привести к декомпенсации и развитию острой надпочечниковой недостаточности.

На сегодняшний день данные об общей частоте развития острой надпочечниковой недостаточности ограничены

и представлены лишь в отдельных исследованиях. В ретроспективном анализе у 444 пациентов с надпочечниковой недостаточностью частота кризов составляла в среднем 6,6 случая на 100 пациенто-лет [4]. В проспективном исследовании, включавшем 768 пациентов, сообщили о 8,3 криза на 100 пациенто-лет [5]. Ежегодно приблизительно каждый 12-ый пациент с ХНН переносит опасный для жизни криз, а частота смертельного криза может составлять приблизительно 0,5 случая на 100 пациенто-лет [6].

Мы приводим клинический случай пациентки, которая была экстренно госпитализирована с острой надпочечниковой недостаточностью после односторонней адреналэктомии по поводу кортикостеромы, которая произошла на фоне недостаточной заместительной дозы гидрокортизона.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка А., 51 год, обратилась к эндокринологу в связи с жалобами на потливость, утомляемость, мышечную слабость, прибавку массы тела, гипертонию. При объективном осмотре отмечалось распределение

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

жировой массы по центральному типу, румянец на щеках, повышение АД до 165/100 мм рт.ст. При обследовании в лабораторных анализах отмечалось повышение кортизола в слюне в 23:00 — 18,02 мкг/дл (0,5–9,4), повышение кортизола в суточной моче — от 1627,9 нмоль/сутки (57,7–806,8), при проведении ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона не достигнуто адекватное подавление уровня кортизола (кортизол — 16,1 мкг/дл), уровень АКТГ составил менее 5,0 пг/мл (0–46).

Выполнена КТ надпочечников, выявлено образование левого надпочечника: в проекции латеральной ножки левого надпочечника определяется многоузловое образование с четкими, неровными контурами, общим размером 29х23х29 мм. По результатам исследований выставлен диагноз: АКТГ-независимый гиперкортицизм, кортикостерома левого надпочечника. 23.03.23 г. была проведена левосторонняя адреналэктомия, после проведения которой в связи с развитием симптомов надпочечниковой недостаточности была назначена заместительная терапия гидрокортизоном 10 мг 1 р/д, в связи с развившимся на фоне гиперкортицизма сахарным диабетом была назначена сахароснижающая терапия: метформин 1000 мг 2 р/д.

Кроме того, из анамнеза известно, что в 2021 г. у пациентки был выявлен узловой зоб. При проведении ТАБ узла левой доли щитовидной железы от 09.08.2022 г. в МКНЦ Логина — цитологическая картина папиллярного рака (Bethesda 6). Находилась на стационарном лечении в онкологической больнице №1, где 03.10.2022 г. проведена тиреоидэктомия. После хирургического лечения щитовидной железы пациентка 16.01.23 г. проходила курс радиойодтерапии, принимая во внимание ВДРЩЖ, была назначена супрессивная гормональная терапия: левотироксин натрия 150 мкг в сут.

В течение 15 дней после адреналэктомии стали нарастать жалобы на слабость, головокружение, тошноту, пациентка не могла подняться с кровати. При измерении АД отмечалась гипотония до 80/50 мм рт.ст. 19.04.23 г. заочно консультирована эндокринологом, в результате чего была скорректирована терапия — увеличена доза гидрокортизона до 10 мг 2 раза в сутки. Ночью 21.04.23 г. потеряла дома сознание. В связи с нарастанием вышеуказанных жалоб была госпитализирована. При объективном обследовании на момент госпитализации отмечается гиперпигментация кожных покровов в области кожных складок и слизистых. Подкожно жировая клетчатка развита умеренно. Температура тела — 36,8 °C; ИМТ — 23,3 кг/м²; АД — 85/50 мм рт.ст. По данным лабораторных исследований, общий анализ крови без особенностей. Биохимический анализ крови: АЛТ — 151,5 МЕ/л, АСТ — 120,8 МЕ/л, креатинин — 195,4 мкмоль/л, мочевины — 20,8 ммоль/л, глюкоза — 6,2 ммоль/л, С-пептид — 10,59 нг/мл, HbA_{1c} — 7,50%, натрий — 134 ммоль/л, калий — 3,9 ммоль/л, ТТГ — 0,06 мкМЕ/мл. На основании анамнестических данных и клинической картины был установлен диагноз: «Острая надпочечниковая недостаточность». Проводилась интенсивная инфузионная терапия — внутривенное введение физиологического раствора 2000 мл в сутки, гидрокортизон — 200 мг/сут в/в, после чего отмечалось существенное улучшение самочувствия пациентки. Доза гидрокортизона постепенно уменьшалась в течение четырех суток, на 6-е сутки она переведена на таблетированную терапию

гидрокортизоном 30 мг утром, 20 мг днем, доза которого постепенно уменьшилась до 30 мг/сут. Кроме того, у пациентки впервые выявлено нарушение почечной функции, о чем свидетельствует уровень СКФ (25 мл/мин/1,73 м² (по формуле CKD-EPI)), что, вероятно, было обусловлено преренальной почечной недостаточностью вследствие гипотонии. После проведения инфузионной и заместительной терапии наблюдалось снижение уровня креатинина (129,3 мкмоль/л) и мочевины (13,0 ммоль/л), что указывает на положительную динамику.

Клинически на фоне проводимой терапии отмечалось улучшение общего самочувствия, уменьшение слабости, нормализация артериального давления. При выписке из стационара была назначена заместительная гормональная терапия в следующих дозировках: гидрокортизон 20 мг утром, 10 мг после обеда. Пациентка прошла обучение, направленное на умение выявлять ситуации повышенного риска развития аддисонического криза, проводить самостоятельную коррекцию заместительной терапии в случае развития острых заболеваний или при хирургических вмешательствах. Рекомендовано иметь при себе опознавательные знаки с информацией о заболевании и ГКС в таблетированной и инъекционной форме на случай декомпенсации. Кроме того, мы ожидаем постепенное восстановление функции второго надпочечника у пациентки, что позволит отменить заместительную терапию спустя несколько месяцев.

ОБСУЖДЕНИЕ

Адреналэктомия является методом выбора лечения у пациентов с синдромом Кушинга, особенно в молодом возрасте в момент постановки диагноза [1]. После проведения односторонней адреналэктомии по поводу кортикостеромы у пациентов развивается надпочечниковая недостаточность из-за снижения функции и атрофии контралатерального надпочечника на фоне подавления секреции АКТГ гипофиза гиперсекрецией кортизола. Поскольку надпочечниковая недостаточность может угрожать жизни пациентов, заместительная терапия ГКС должна быть начата сразу после оперативного вмешательства. Однако рекомендации по используемой дозе препарата и продолжительности заместительной терапии различаются. Для уменьшения рисков, связанных с резким снижением уровня кортизола, Orth и Kovaks рекомендуют вводить гидрокортизон по 100 мг внутривенно за полчаса до операции и сразу после адреналэктомии. Затем в первые 24 ч после операции гидрокортизон вводится в дозе 200 мг. После этого — по 100 мг гидрокортизона каждые 8 ч, 100 мг каждые 12 ч и 50 мг каждые 12 ч в течение следующих трех дней соответственно. На пятый день рекомендован переход на пероральную терапию с последующим снижением дозы на 5 мг каждые 3 дня до достижения поддерживающей дозы (15–25 мг) [4]. В исследовании Hurtado и др. стартовые дозы гидрокортизона больше соответствовали физиологической потребности и составляли 20–80 мг (в среднем 40 мг) в сутки перорально в зависимости от исходной тяжести. Для предотвращения возникновения тяжелой НН в послеоперационном периоде при хирургическом лечении кортикостеромы необходимо подобрать наилучшую стратегию лечения.

Некоторые авторы предлагают назначать периоперационную заместительную терапию ультрафизиологической дозой ГКС для предотвращения резкого снижения уровня кортизола после операции, поддержки нормальной физиологической функции и минимизации возможных рисков криза [7]. Shen и др. наблюдали за 331 пациентом, перенесшим хирургическую резекцию надпочечников, и подтвердили, что заместительная стероидная терапия после адреналэктомии должна проводиться всем пациентам с синдромом Кушинга (как манифестным, так и субклиническим) [8]. Krikorian и др. настаивали на том, чтобы заместительная стероидная терапия сохранялась во время и после операции до тех пор, пока не появятся клинические или биохимические признаки клинической ремиссии [9].

Продолжительность заместительной терапии может составлять несколько месяцев, в среднем от полугода до года [8, 10]. В исследовании Hurtado и др. основными предикторами продолжительности послеоперационной терапии ГКС являлись концентрация кортизола, продолжительность гиперкортицизма >12 месяцев, молодой возраст и наличие миопатии на момент постановки диагноза. В меньшей степени на длительность заместительной терапии влияют более низкий ИМТ, женский пол и лунообразное лицо при постановке диагноза [8].

Di Dalmazi и др. предположили, что как продукция кортизола, так и продолжительность гиперкортицизма могут влиять на длительность заместительной терапии [3]. Другим важным моментом является собственно активность коры контралатерального надпочечника, которая может играть роль детерминанты восстановления секреции кортизола [3, 11]. Развитие гипотрофии и атрофии в контралатеральном надпочечнике происходит при длительном течении заболевания и может привести к удлинению времени, необходимому для полного восстановления функции оси «гипоталамус-гипофиз-надпочечники». Наличие гистопатологических изменений контралатерального надпочечника зависит от активности кортикостеромы и может быть оценено при проведении МРТ, что позволяет прогнозировать продолжительность стероидной терапии [12, 13]. Восстановление работы оси «гипоталамус-гипофиз-надпочечники» можно оценить по секреции кортизола, когда его уровень в сыворотке крови в 8 часов утра составит ≥ 10 мкг/дл (≥ 276 нмоль/л) через 24 часа после последней введенной дозы ГКС. После восстановления секреции кортизола доза ГКС снижается до полной отмены.

В нашем клиническом случае была назначена низкая доза гидрокортизона, недостаточная для компенсации развившегося гипокортицизма, что привело к развитию аддисонического криза. Кроме того, пациентка получала супрессивную терапию L-тироксином после проведения тиреоидэктомии по поводу папиллярного рака щитовидной железы, на фоне чего уровень ТТГ был снижен. Субклинический тиреотоксикоз мог привести к ускоренному выведению ГКС и вследствие этого быстрому развитию аддисонического криза.

Основную роль в диагностике острого гипокортицизма играют анамнестические данные ранее имеющегося у больного заболевания надпочечников. Характерным в клинической картине острого гипокортицизма является прогрессирующее снижение АД, тахикардия,

нарушение сознания, шок, болевой синдром в области живота, тошнота, рвота, диарея, похудание, гиперпигментация кожного покрова слабость, головная боль, миалгия, артралгия [14]. В лабораторных исследованиях как правило отмечается нарушение водно-электролитного обмена: гипонатриемия (<130 ммоль/л), гиперкалиемия (>5 ммоль/л). По данным ЭКГ: остроконечный зубец Т [15]. Интересно, что в нашем клиническом случае гиперкалиемии не отмечалось, по всей видимости, ввиду предшествующего гиперкортицизма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Надпочечниковая недостаточность является опасным для жизни следствием односторонней адреналэктомии по поводу синдрома Кушинга. Адекватная заместительная терапия должна назначаться пациентам с данной патологией для коррекции функции надпочечников вплоть до полного восстановления функции оси «гипоталамус-гипофиз-надпочечники» и самостоятельной секреции кортизола здоровым надпочечником. Соответствие дозы заместительной терапии потребности пациента необходимо оценивать по его самочувствию, уровню АД и отсутствию симптомов гиперкортицизма. Надпочечниковые кризы по-прежнему остаются частой причиной смерти, крайне важно немедленное лечение при подозрении на надпочечниковую недостаточность. В нашем клиническом случае доза гидрокортизона, назначенная после оперативного вмешательства, была недостаточна для компенсации надпочечниковой недостаточности и своевременно не увеличивалась при появлении симптомов гипокортицизма, вследствие чего развился аддисонический криз. Массивная инфузионная терапия, коррекция электролитных нарушений и восполнение недостатка ГКС позволили купировать криз и восстановить самочувствие пациентки.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Демидова Т.Ю. — анализ и интерпретация полученных данных; обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение правок с целью повышения научной ценности текста; Титова В.В. — участие в разработке концепции клинического случая, анализ и интерпретация полученных данных; обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение правок с целью повышения научной ценности текста; Муслимова Х.М. — участие в разработке концепции клинического случая; сбор и анализ полученных данных; написание статьи; Быков А.В. — участие в разработке концепции клинического случая; сбор и анализ полученных данных.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1526-1540. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0125>
2. Shen WT. Selective Use of Steroid Replacement After Adrenalectomy. *Arch Surg*. 2006;141(8):771. doi: <https://doi.org/10.1001/archsurg.141.8.771>
3. Di Dalmazi G, Berr CM, Fassnacht M, Beuschlein F, Reincke M. Adrenal function after adrenalectomy for subclinical hypercortisolism and Cushing's syndrome: A systematic review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1401>
4. Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, et al. Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: The need for new prevention strategies. *Eur J Endocrinol*. 2010. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0884>
5. Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, et al. High Incidence of Adrenal Crisis in Educated Patients With Chronic Adrenal Insufficiency: A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):407-416. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3191>
6. Клинические рекомендации. Первичная надпочечниковая недостаточность. — М. — 2021. — 72 с. https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinirecomendations/kr524_pervichnaya_nadpochechnikovaya_nedostatocnost.pdf
7. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2454-2462. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2734>
8. Hurtado MD, Cortes T, Natt N, Young WF Jr, Bancos I. Extensive clinical experience: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis recovery after adrenalectomy for corticotropin-independent cortisol excess. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(6):721-733. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13803>
9. Hopkins RL, Leinung MC. Exogenous Cushing's syndrome and glucocorticoid withdrawal. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005;34(2):371-ix. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2005.01.013>
10. Cui X, Yang L, Li J, et al. Perioperative Endocrine Therapy for Patients with Cushing's Syndrome Undergoing Retroperitoneal Laparoscopic Adrenalectomy. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:983965. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/983965>
11. Prete A, Paragliola RM, Bottiglieri F, et al. Factors predicting the duration of adrenal insufficiency in patients successfully treated for Cushing disease and nonmalignant primary adrenal Cushing syndrome. *Endocrine*. 2017;55(3):969-980. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1007-5>
12. Wagner-Bartak NA, Baiomy A, Habra MA, et al. Cushing Syndrome: Diagnostic Workup and Imaging Features, With Clinical and Pathologic Correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;209(1):19-32. doi: <https://doi.org/10.2214/AJR.16.17290>
13. d'Amuri FV, Maestroni U, Pagnini F, et al. Magnetic resonance imaging of adrenal gland: state of the art. *Gland Surg*. 2019;8 (Suppl 3):S223-S232. doi: <https://doi.org/10.21037/gs.2019.06.02>
14. Курникова И.А., Ахмадулина Г.И., Политидис Р.Р., Александрова М.Р., Бычкова Л.В. Острая надпочечниковая недостаточность аутоиммунного генеза: проблемы диагностики и терапии // *Трудный пациент*. — 2018. — Т. 16. — №12. — С. 30-32. [Kournikova IA, Akhmadulina GI, Politidis RR, Aleksandrova MR, Bychkova LV. Acute adrenal insufficiency of autoimmune origin: problems of diagnosis and therapy. *Difficult Patient*. 2018;16(12):30-32.] doi: <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2018-10041>
15. Мкртумян А.М., Нелаева А.А.. Неотложная эндокринология. — М., издательская группа "ГЭОТАР-Медиа" 2018 г. [Mkrtyunyan AM, Nelaeva AA. Emergency endocrinology, Moscow, publishing group "GEOTAR-Media" 2018]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Титова Виктория Викторовна [Victoria V. Titova]**; адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1 Ostrovitynova street, 117997 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8684-6095>; eLibrary SPIN: 7864-2910; e-mail: meteora-vica@mail.ru

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор [Tatiana Y. Demidova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6385-544>; eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Муслимова Хадизат Муратовна [Khadizhat M. Muslimova]; e-mail: muslimova.khadizhat@bk.ru

Быков Александр Владимирович [Alexandr V. Bykov]; e-mail: alexanderbykov95@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 05.06.2023. Рукопись одобрена: 01.11.2023. Received: 05.06.2023. Accepted: 01.11.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Титова В.В., Демидова Т.Ю., Муслимова Х.М., Быков А.В. Острая надпочечниковая недостаточность вследствие адrenaлэктомии по поводу кортикостеромы // *Эндокринная хирургия*. — 2024. — Т. 18. — №1. — С. 25-28. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12798>

TO CITE THIS ARTICLE:

Titova VV, Demidova TY, Muslimova KhM, Bykov AV. Adrenal insufficiency (hypocorticism) on the background of adrenalectomy for corticosteroma. *Endocrine Surgery*. 2024;18(1):25-28. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12798>