

Адреналовая недостаточность пациентов при сепсисе (CIRCI)

Иван Якимчук
Заместитель главного врача клиники «Зоолюкс»
Врач интенсивной терапии
Киев, Украина

Кто использует стероиды при шоке?



Сара, 3 года

- Не стерилизована, последняя течка 2 мес назад
- 4 суток – ПУ/ПД, отказ от еды, вялость, апатия
- На протяжении последних суток – частое дыхание, рвота, увеличение объема брюшной полости
- При поступлении – все бледные, СНК 3, САД 80 мм рт ст, Т 40,3°C, острая болезненность брюшной стенки
- Выпот на AFAST AFS 3/4
- При пункции – гнойный экссудат, фагоцитоз
- Лейкоциты 26 тыс
- Палочкоядерные нейтрофилы – 9%



Сара, 3 года

- Противошоковые болюсы кристаллоидами
- Стабилизация АД
- ОБ 52, альбумин 22 г/л
- ПВ на 25% выше нормы
- **Оперативное вмешательство**
- Пиометра
- Разрыв матки
- Большое накопление гнойного экссудата
- Лаваж брюшной полости, установка перитонеальных дренажей
- **После операции**
- Тяжелая депрессия
- Гипогликемия
- Лейкоцитоз 45 тыс
- ОБ 38 г/л, АБ 16 г/л



Сара, 3 года

- Через сутки – гипотензия
- Болюс кристаллоидов
- Плазма 15 мл/кг – без эффекта
- Норадреналин, 0,5 мкг/кг/мин, титровка до 2 мкг/кг/мин – рефрактерная гипотензия
- Преднизолон 0,5 мг/кг в/в..... в течение часа повышение давления



Давайте разбираться...

Регуляция белкового
обмена

Регуляция углеводного
обмена

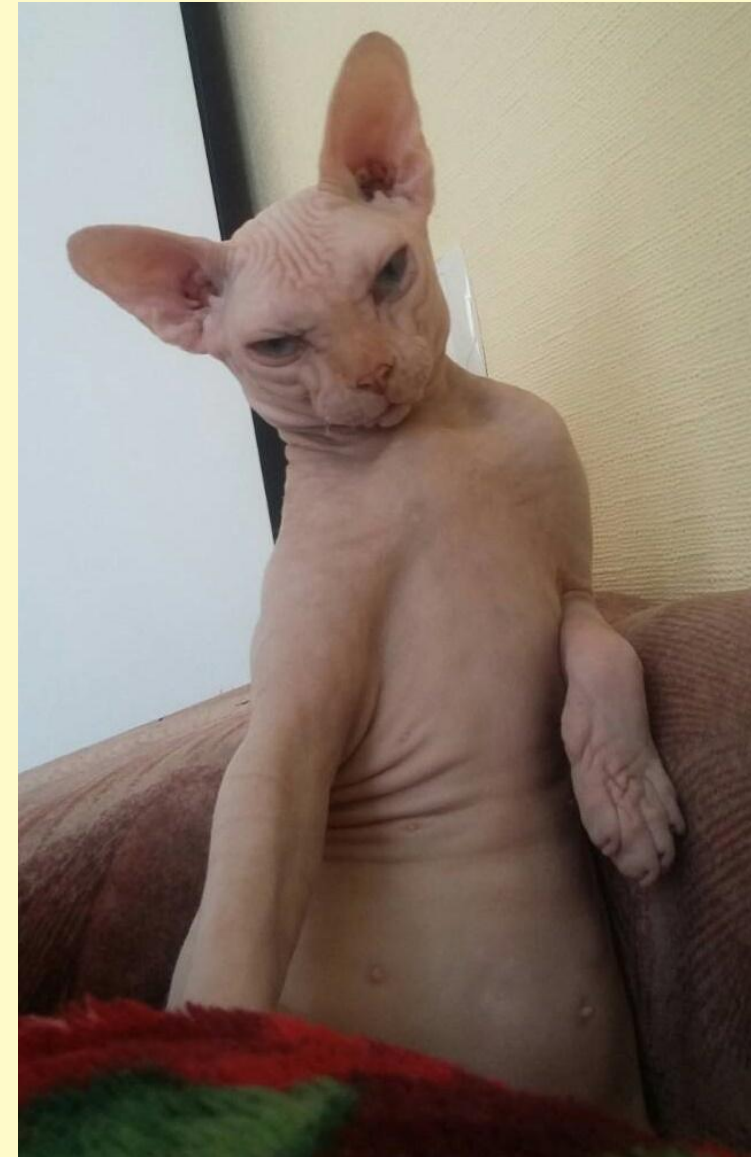
Кортизол

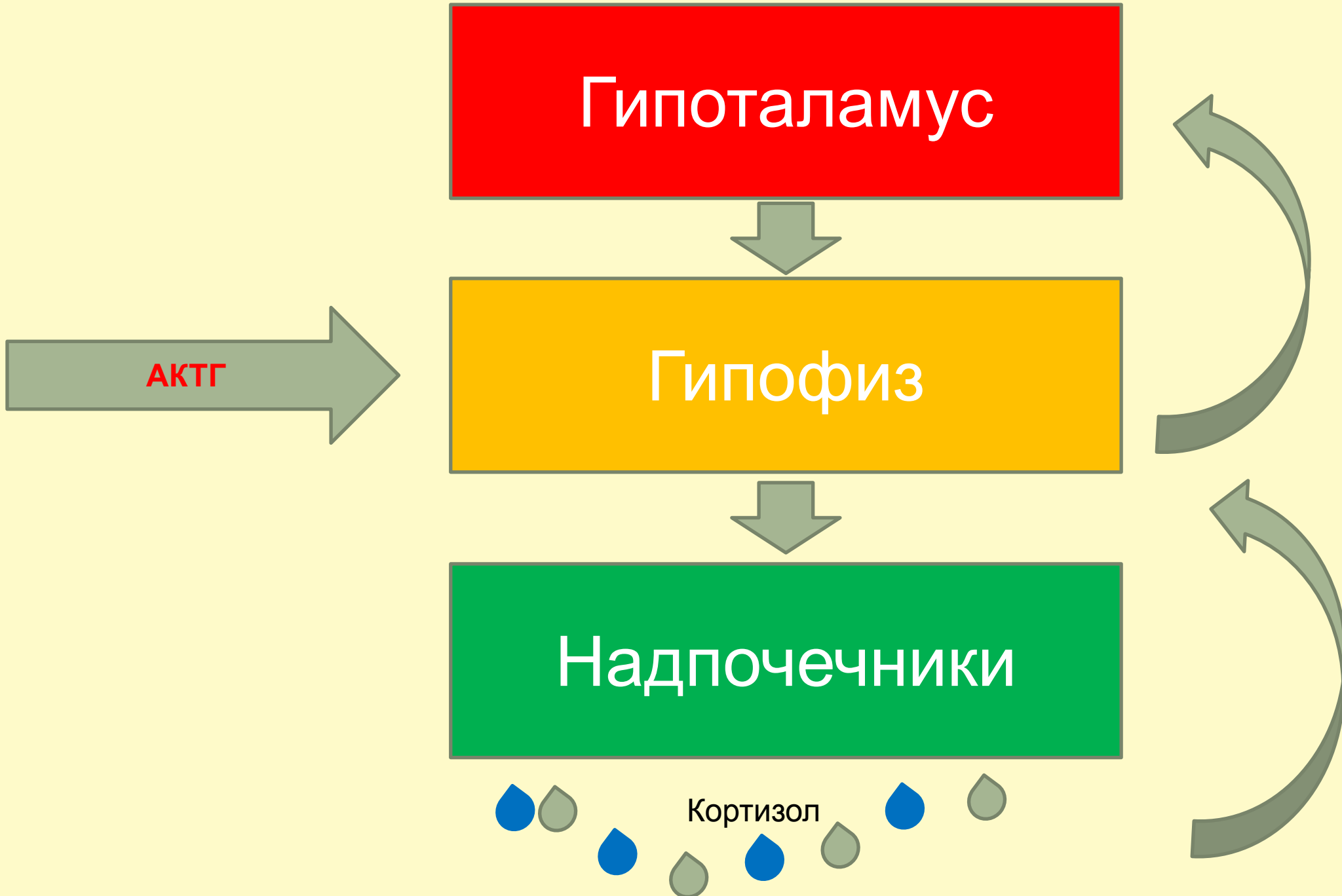
Регуляция жирового
обмена

Влияние на иммунные
процессы

Стабилизация клеточных
мембран

Чувствительность
гладкой мускулатуры к
катехоламинам





Гипоталамус

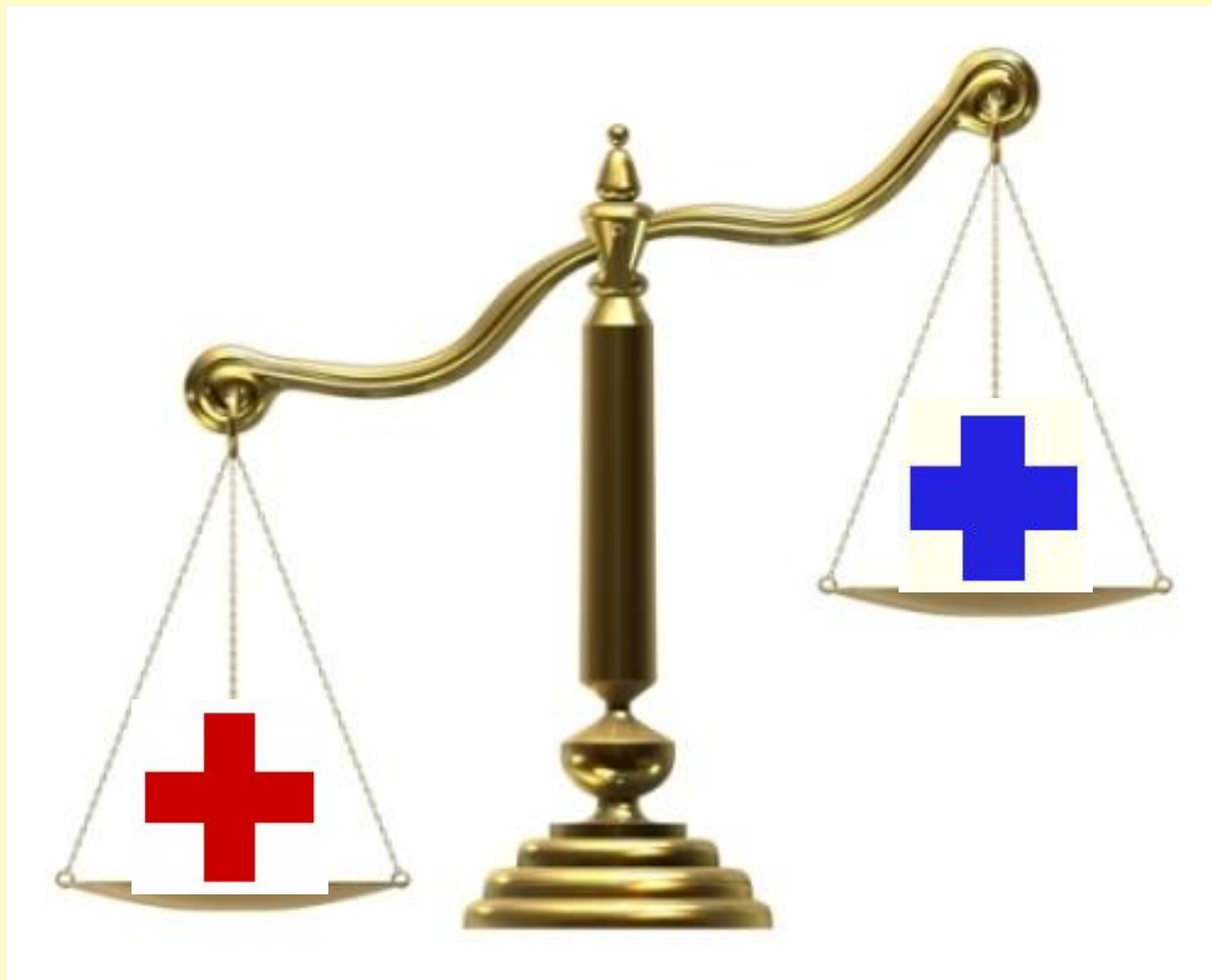
АКТГ

Гипофиз

Надпочечники

Кортизол

Доказательная база



Когда стоит искать адреналовую недостаточность?



- 77% людей с сепсисом и септическим шоком имеют относительную адреналовую недостаточность
- Сепсис и септический шок
- Тяжелое печеночное заболевание
- Острая дисфункция миокарда
- Геморрагический шок
- ТОЛЬКО У КРИТИЧЕСКИ больных пациентов



Экскурс в историю

- 1977, Sibbald – исследование уровня кортизола у 26 пациентов с сепсисом
 - 9 пациентов с низким уровнем кортизола или неадекватным ответом на АКТГ
 - Выжил только 1 из 9 (11%) (которого лечили стероидами)
 - Из 17 оставшихся пациентов с адекватным ответом на АКТГ – 8 выживших (47%)

Введен термин **RAI** – relative adrenal insufficiency

[Ann Surg.](#) 1977 Jul; 186(1): 29–33.

PMCID: PMC1396190

Variations in adrenocortical responsiveness during severe bacterial infections. Unrecognized adrenocortical insufficiency in severe bacterial infections.

[W J Sibbald](#), [A Short](#), [M P Cohen](#), and [R F Wilson](#)

Может ли применение стероидов у таких пациентов повысить выживаемость?



- 2002 год – мультицентричное исследование, плацебо-контролируемое «Французское исследование»
 - 300 взрослых пациентов в ОРИТе
 - показало улучшение выживаемости у пациентов с септическим шоком с низким дельта-кортизолом, которые лечились гидро- и флудрокортизоном
- **Результат исследования:** тест со стимуляцией АКТГ дает отличную возможность лечить пациентов с RAI стероидами

[JAMA](#). 2002 Aug 21;288(7):862-71.

Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock.

[Annane D](#)¹, [Sébillé V](#), [Charpentier C](#), [Bollaert PE](#), [François B](#), [Korach JM](#), [Capellier G](#), [Cohen Y](#), [Azoulay E](#), [Troché G](#), [Chaumet-Riffaud P](#), [Bellissant E](#).



CORTICUS study

- 2008 г. Международное, мультицентричное, рандомизирование, плацебо-контролируемое двойное слепое исследование
- **Цель:** оценить диагностическую ценность теста с АКТГ и лечение гидрокортизоном
- **Участники:** 800 человек с сепсисом и септическим шоком

Hydrocortisone Therapy for Patients with Septic Shock

Charles L. Sprung, M.D., Djillali Annane, M.D., Ph.D., Didier Keh, M.D., Rui Moreno, M.D., Ph.D., Mervyn Singer, M.D., F.R.C.P., Klaus Freivogel, Ph.D., Yoram G. Weiss, M.D., Julie Benbenishty, R.N., Armin Kalenka, M.D., Helmuth Forst, M.D., Ph.D., Pierre-Francois Laterre, M.D., Konrad Reinhart, M.D., Brian H. Cuthbertson, M.D., Didier Payen, M.D., Ph.D., and Josef Briegel, M.D., Ph.D., for the CORTICUS Study Group*

N Engl J Med 2008; 358:111-124 | [January 10, 2008](#) | DOI: 10.1056/NEJMoa071366



У многих пациентов был повышен **базальный** кортизол.
На основании исследования **RAI** переименовали в **CIRCI**

Теории патофизиологии

- **Точно не выяснена.** Мультифакторное заболевание
- Воспалительные цитокины – интерлейкины и факторы некроза опухолей и кортикостатины могут влиять на саму ось
- Кровотечение в надпочечник
- Гипоперфузия и нарушение микроциркуляции из-за ДВС
- Плазматические глобулины-переносчики кортизола повреждаются нейтрофильной эластазой
- Цитокины могут вызывать дисфункцию и разрушение кортикостероидных рецепторов

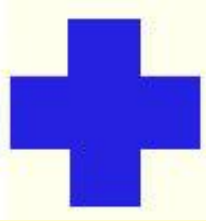
В чем отличие от Аддисона?

- Нет первичного поражения надпочечников
- Возникает только на фоне критического состояния животного
- Базальный кортизол часто может быть выше нормы
- CIRCI обратима



Диагностика

- Базальный уровень кортизола
- Дельта кортизола при стимуляции АКТГ
 - Marik et al's 2008 – устанавливается диагноз если дельта-кортизола < 9 g/dL
- Пробное лечение низкими дозами стероидов пациентов с рефрактерным шоком
 - 2012 Surviving Sepsis Campaign и 2008 Рекомендации по диагностике и лечению кортикоидной недостаточности у критически больных взрослых пациентов **НЕ рекомендует** проводить тест на АКТГ для определения какой из пациентов требует стероидов



Диагностика в ветеринарии

- Крайне мало информации
 - Септические собаки с дельта-кортизолом 3 мкг/дл после стимуляционного теста с АКТГ чаще давали рефрактерную гипотензию и имели уменьшение выживаемости

[J Vet Intern Med. 2007 Mar-Apr;21\(2\):226-31.](#)

Relative adrenal insufficiency in dogs with sepsis.

[Burkitt JM¹](#), [Haskins SC](#), [Nelson RW](#), [Kass PH](#).

RESULTS: Hypotension was associated with lower delta-cortisol values (OR 1.3; CI 1.0-1.9; P = .029). delta-Cortisol cutoff of 3.0 microg/dL was most accurate for predicting hypotension, survival to discharge, and 28-day survival. The rate of death in dogs with delta-cortisol \leq 3 microg/dL was 4.1 times that of dogs with delta-cortisol $>$ 3 microg/dL (RR 4.1; CI 1.5-12.3; P = .01).

- Ответ на лечение стероидами

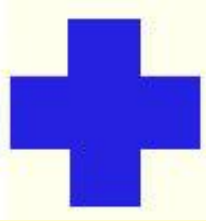
Эволюция применения стероидов при шоке

Никто не должен умереть без стероидов 😊

Стероиды – зло, не стоит их использовать

Стероиды стоит использовать только в случае подтвержденного диагноза

Если пациент с тяжелым сепсисом с недостаточностью кровообращения без ответа на инфузию и прессоры – рассмотрите применение стероидов



CIRCI у кошек


- Очень мало информации
- Prittie et al – 20 критически больных кошек. Базальный кортизол имели выше, чем у здоровых кошек
 - Никакой разницы у выживших и погибших между базальным кортизолом и при стимуляции АКТГ
- Costello et al – 19 септических кошек. Базальный кортизол ниже, чем у здоровых. Никакой разницы в выживаемости между уровнем кортизола и при стимуляции АКТГ не выявлено
- 2017 год – кошка с подозрением на CIRCI выжила при лечении стероидами

Clinical Case Reports

Open Access

CASE REPORT

Hydrocortisone therapy in a cat with vasopressor-refractory septic shock and suspected critical illness-related corticosteroid insufficiency

Simone R. R. Pisano¹, Judith Howard¹, Horst Posthaus², Alan Kovacevic¹ & Ivayla D. Yozova³ 

¹Department of Clinical Veterinary Medicine, Vetsuisse Faculty, University of Bern, Bern, Switzerland

²Department of Infectious Diseases and Pathobiology, Vetsuisse Faculty, University of Bern, Bern, Switzerland

³Institute of Veterinary, Animal and Biomedical Sciences, Massey University, Palmerston North, New Zealand



Лечение

– Гидрокортизон

- Дозы:

- «НИЗКИЕ»

- «СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ»

- «физиологические»

- «заместительные»

- не превышают 4.3 мг/кг/день гидрокортизона

- У людей проведен **мета-анализ**, который подтвердил, что низкие дозы повышают выживаемость людей, применение высоких доз не улучшает выживаемость

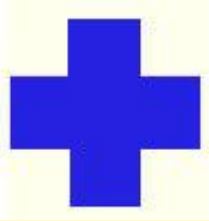
[BMJ](#). 2004 Aug 28; 329(7464): 480.

PMCID: PMC515196

doi: [10.1136/bmj.38181.482222.55](https://doi.org/10.1136/bmj.38181.482222.55)

Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis

[Djillali Annane](#), professor of intensive care medicine,¹ [Eric Bellissant](#), professor of clinical pharmacology,² [Pierre Edouard Bollaert](#), professor of intensive care medicine,³ [Josef Briegel](#), professor of anaesthesiology and intensive care medicine,⁴ [Didier Keh](#), attending physician,⁵ and [Yizhak Kupfer](#), attending physician⁶



Лечение


- **Собаки**

- 1–4.3 мг/кг день гидрокортизона в/в, деленное на 4 введения в сутки
- Или 0,08 мг/кг/ч
- После стабилизации – постепенная отмена стероидов

[Vet Clin North Am Small Anim Pract.](#) 2011 Jul;41(4):767-82, vi. doi: 10.1016/j.cvsm.2011.03.021. Epub 2011 May 20.

Critical illness-related corticosteroid insufficiency in small animals.

[Martin LG¹](#).

 **Author information**

Abstract

Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) describes endocrine abnormalities associated with illness. CIRCI is characterized by an inadequate production of cortisol in relation to an increased demand during periods of severe stress, particularly in critical illnesses such as sepsis or septic shock. A hallmark sign of CIRCI is hypotension refractory to fluid resuscitation, requiring vasopressor therapy. Corticosteroid treatment can be indicated in patients with CIRCI. This article reviews the physiology and pathophysiology of the corticosteroid response to critical illness and the incidence, clinical features, diagnosis, and treatment of CIRCI.

Вспомнить все...

- Собаки и коты(?) в критическом состоянии могут иметь CIRCI
- CIRCI проявляется рефрактерным к вазопрессорам шоком
- Позвольте себе мысль о стероидах, когда уже сделали все возможное
- Нет возможности провести тест с АКТГ – вводите стероиды
- Если решились – используйте низкие дозы, можно использовать ИПС
- Отмена стероидов медленная

«Если безнадежный больной выздоравливает,
значит его лечили неправильно»

Спасибо за внимание

