



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Первичная надпочечниковая недостаточность

МКБ 10: **E27.1/E27.2/E27.4/E27.8/E27.9**

Возрастная категория: **дети**

ID: **KP524**

Год утверждения: **2016 (пересмотр каждые 5 лет)**

Профессиональные ассоциации:

-

Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации __

_____ 201_ г.

| | |
|--|----|
| Оглавление | |
| Ключевые слова | 3 |
| Список сокращений | 4 |
| Термины и определения | 5 |
| 1. Краткая информация..... | 6 |
| 2. Диагностика | 8 |
| 3. Лечение..... | 13 |
| 4. Реабилитация..... | 15 |
| 5. Профилактика | 15 |
| 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания..... | 15 |
| Критерии оценки качества медицинской помощи | 17 |
| Список литературы | 17 |
| Приложение А1. Состав рабочей группы | 18 |
| Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций | 18 |
| Приложение А3. Связанные документы | 20 |
| Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента..... | 20 |
| Приложение В. Информация для пациентов | 20 |
| Приложение Г. | 22 |

Ключевые слова

Надпочечниковая недостаточность

Глюкокортикоиды

Кортизол

Минералокортикоиды

Альдостерон

Болезнь Аддисона

Адреналэктомия

Кортикотропин-рилизинг гормон

Кора надпочечника

Кортизол

Адренокортикотропный гормон

Ренин

Адренолейкодистрофия

Гидрокортизон

Флудрокортизон

Список сокращений

НН – надпочечниковая недостаточность

ХНН – хроническая надпочечниковая недостаточность

ПНН –первичная надпочечниковая недостаточность

КРГ – кортикотропин –рилизинг гормон

АКТГ – адренокортикотропный гормон

АРП – активность ренина плазмы

ОЦДЖК – очень длинноцепочечные жирные кислоты

АПС – аутоиммунный полиэндокринный синдром

ВДКН – врожденная дисфункция коры надпочечников

Термины и определения

Стероидогенез – процесс синтеза стероидных гормонов (в надпочечниках и гонадах) из холестерина.

Глюкокортикоид – гормон, синтезируемый в коре надпочечника (кортизол).

Минералокортикоид – гормон, синтезируемый в коре надпочечника (альдостерон).

Моногенное заболевание – наследственное заболевание, к которому приводят мутации в одном гене.

Адреналэктомия – хирургическое удаление надпочечника (односторонняя) или надпочечников (двухсторонняя).

1. Краткая информация

1.1. Определение

Надпочечниковая недостаточность (НН) – синдром, обусловленный дефицитом синтеза и секреции кортизола в коре надпочечников.

1.2. Этиология и патогенез

В большинстве случаев (но не во всех) дефицит глюкокортикоидов (кортизола) сочетается с дефицитом минералокортикоидов (альдостерона). При отсутствии заместительной терапии надпочечниковая недостаточность является смертельно опасным заболеванием. Пациент, страдающий хронической первичной надпочечниковой недостаточностью (ПНН), нуждается в постоянной заместительной терапии глюкокортикоидами (и, в большинстве случаев, минералокортикоидами).

Хроническая ПНН – этиологически гетерогенное заболевание. Поражение надпочечников может развиваться в результате воздействия внешних факторов – кровоизлияние (чаще у детей до 1 года), инфекционное (туберкулез), опухолевое (лимфома, метастазы), адреналэктомия (при опухолях надпочечников, болезни Кушинга). У детей чаще причиной ПНН является одно из наследственных заболеваний, сопровождающихся нарушением эмбриогенеза, деструкции надпочечников или дефектами стероидогенеза

Этиология первичной ХНН (Таблица 1)

Таблица 1. Этиология ПНН

| Нозология | Ген |
|--|--|
| НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ВАРИАНТЫ | |
| Врожденная дисфункция коры надпочечников (7 вариантов) | <i>StAR,</i> <i>CYP11A1,</i> <i>3βГСД, CYP17, CYP21,</i> <i>CYP11B1, POR</i> |
| Аутоиммунная изолированная НН | <i>Полигенное наследование</i> <i>(предрасполагающие аллели</i> <i>системы HLA-DQ, HLA-DR)</i> |
| Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа | <i>AIRE</i> |
| Аутоиммунный полигландулярный синдром 2 типа | <i>Полигенное наследование</i> |

| | |
|--|--|
| X-сцепленная адренолейкодистрофия | <i>ALD</i> |
| Семейный изолированный глюкокортикоидный дефицит | <i>MC2R, MRAP, MCM4, NNT, STAR, ALADIN</i> |
| Врожденная X-сцепленная гипоплазия надпочечника | <i>ген DAX, делеция X-хромосомы</i> |
| Синдром Олгроува (Триплет A) | <i>ALADIN</i> |
| Синдром Смита-Лемли-Опица | <i>DHCR7</i> |
| IMAGe синдром | <i>Не известен</i> |
| Синдром Кернса-Сейра | Дефекты митохондриальной ДНК |
| ПРИБРЕТЕННЫЕ ВАРИАНТЫ | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Двусторонняя адреналэктомия • Кровоизлияние в надпочечники • Метастатическое или опухолевое поражение надпочечников (лимфома и др) • Инфекционное поражение надпочечников (септикопиемия, туберкулез) | Нет генетической природы |

1.4. Кодирование по МКБ – 10

E27.1 – Первичная недостаточность коры надпочечников;

E27.2 – Аддисонов криз;

E27.4 – Другая и неуточненная недостаточность коры надпочечников;

E27.8 – Другие уточненные нарушения надпочечников;

E27.9 – Болезнь надпочечников неуточненная.

1.5. Классификация

В зависимости от уровня поражения в системе гипоталамус-гипофиз-надпочечники, НН бывает первичной, которая обусловлена патологией самих надпочечников, и центральной - вторичной (связанной со сниженной секрецией адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофиза) или третичной (связанной с нарушением секреции кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) в гипоталамусе).

Данные рекомендации посвящены хронической первичной надпочечниковой недостаточности (ПНН).

1.6. Клиническая картина

Недостаточность глюкокортикоидов (кортизола) проявляется слабостью, быстрой утомляемостью, снижением аппетита и потерей веса, обмороками, судорогами с потерей

сознания. Судорожный синдром обусловлен низким уровнем глюкозы в крови (гипогликемией), чаще развивается после длительного ночного перерыва в приемах пищи.

Недостаточность минералокортикоидов (альдостерона) проявляется тошнотой, повышенной потребности в соли, рвотой, повторной и не приносящей облегчения, приводящей к обезвоживанию, что принято называть «сольтеряющими кризами». Симптомы обычно резко усиливаются на фоне других заболеваний, высокой температуры, стрессовых ситуаций.

Почти все симптомы дефицита кортизола и альдостерона являются неспецифическими, то есть могут быть признаком заболеваний других органов и систем (желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы и др).

Наиболее специфическими проявлениями первичной надпочечниковой недостаточности являются гиперпигментации кожи и /или слизистых и повышенная потребность в соли. Часто окружающие впервые замечают гиперпигментацию на открытых участках тела (лицо, кисти рук). Максимальные проявления гиперпигментации отмечаются на коже наружных половых органов, подмышечных областей, коленей, локтей, а также пигментируются соски, пупок, перианальная область и рубцы на месте повреждения кожи. Участки гиперпигментации могут быть на слизистых оболочках полости рта.

При центральных формах гипокортицизма никогда не бывает гиперпигментаций, т.к. уровень АКТГ всегда низкий. Для вторичной и третичной надпочечниковой недостаточности не характерен дефицит минералокортикоидов (альдостерона), следовательно, симптомов потери соли у таких пациентов не будет. Остальные клинические признаки являются общими для первичной, вторичной и третичной надпочечниковой недостаточности

2. Диагностика

2.1. Жалобы и анамнез

Жалобы:

- *судорожный синдром*
- *гиперпигментация кожи*
- *приступы гипогликемии (потеря сознания, дрожь, потоотделение)*
- *постоянная слабость*
- *повышенная утомляемость*
- *снижение аппетита, потеря веса*
- *повторная рвота, тошнота, диарея на фоне заболеваний, высокой температуры, стресса*
- *тяга к соленой пище*

Данные анамнеза

- Наличие у пациента заболевания, одним из компонентов которого может быть надпочечниковая недостаточность
- Наличие близких родственников, страдающих наследственными формами хронической надпочечниковой недостаточности

Пациенты без каких-либо клинических проявлений ХНН, но имеющие заболевание, компонентом которого может быть ХНН, а также родственников с наследственной формой ХНН следует относить в группу высокого риска по развитию НН. В таком случае необходимо генетическое консультирование, специфическое обследование, включающие генетическую диагностику и/или проведение уточняющей диагностики на наличие скрытой субклинической ХНН.

Определение конкретной нозологической формы надпочечниковой недостаточности позволяет предсказывать течение заболевания, вероятность появления патологии других органов и систем и определять тактику лечения пациента. Установление генетического дефекта при наследственных формах гипокортицизма дает возможность определить риск рождения больных детей в семье пациента, проводить пренатальную диагностику, а в некоторых случаях и пренатальное лечение плода [VIII].

2.2. Физикальный осмотр

При осмотре диагностическое значение имеют следующие симптомы:

- гиперпигментация кожных покровов и слизистых (локальная или диффузная);
- бледность или сероватый оттенок кожи;
- низкое АД;
- дефицит массы тела или резкая потеря веса.

Ни одно из клинических проявлений не является строго специфическим критерием диагностики ХНН и требует лабораторного подтверждения [VII].

2.3. Лабораторная диагностика

- На первом этапе обследования рекомендуется проанализировать следующие лабораторные показатели:
 1. Уровень кортизола в сыворотке (в 8.00)
 2. Уровень АКТГ в плазме крови (в 8.00)
 3. Глюкоза в сыворотке крови
 4. Уровень калия в сыворотке крови
 5. Уровень натрия в сыворотке крови
 6. Ренин в плазме крови (активность ренина плазмы)

Уровень убедительности рекомендаций В. Уровень достоверности доказательств 3.

Комментарий: Забор крови для гормональных исследований производят утром в 8-9.00 натощак. В условиях стационара забор крови для измерения ренина, АРП проводят лежа, после ночного сна пациент не должен принимать вертикальное положение до момента

забора крови или лежать в течение 2х часов перед процедурой забора крови. При невозможности забора крови лежа применяются другие нормативы для оценки показателя ренина.

- Рекомендовано первым диагностическим шагом определить уровень базального кортизола и АКТГ в крови.

Уровень убедительности рекомендаций В. Уровень достоверности доказательств 2.

Комментарии: Кровь для исследования необходимо забирать рано утром в 6.00-9.00 часов, что соответствует физиологическому пику секреции глюкокортикоидов [ВП]

Одновременно с низким уровнем кортизола при первичной надпочечниковой недостаточности определяется высокий уровень АКТГ в плазме. Это исследование требует от врача соблюдения правил забора крови: время забора в ранние утренние часы, осуществляется забор в холодную пробирку с ЭДТА, пробирка должна быть доставлена в лабораторию для исследования в течение нескольких часов. При значительно повышенном уровне АКТГ (более 150 пг/мл) и уровне кортизола менее 500 нмоль/л диагноз первичной надпочечниковой недостаточности может быть установлен.

Таблица 3. Оценка уровня базального кортизола [ВП].

| | |
|--------------------|-------------------------|
| Кортизол (нмоль/л) | Вероятность диагноза НН |
| менее 150 | Вероятна НН |
| 150 - 500 | Сомнительна НН |
| более 500 нмоль/л | Исключается НН |

- При вероятных и сомнительных результатах уровня кортизола рекомендовано проведение диагностических проб

Уровень убедительности рекомендаций В. Уровень достоверности доказательств 2.

Комментарии: Если пациент получает терапию глюкокортикоидами, то исследование уровня базального кортизола и АКТГ не достоверно. В таком случае переходят в II этап диагностики с помощью стимуляционных проб.

При уровне АКТГ менее 150 пг/мл и уровне кортизола менее 500 нмоль/л, требуется дополнительный стимуляционный тест с синактеном

Алгоритм проведения пробы с АКТГ короткого действия:

Исходно берется кровь для определения кортизола, после чего в/в вводится 250 мкг тетракозактида (синтетический аналог АКТГ) в 5 мл физиологического раствора, продолжительность инфузии составляет 2 мин. Затем через 30 и 60 мин берут кровь для повторного определения кортизола.

В норме уровень кортизола на стимуляции превышает 500 нмоль/л. При первичной надпочечниковой недостаточности реакция на стимуляцию отсутствует или снижена, подъем кортизола меньше 500 нмоль/л [В1].

При отсутствии препаратов АКТГ короткого действия возможно проведение аналогичной пробы с препаратом АКТГ пролонгированного действия (Синактен-депо). После в/м введения 1мл Синактена (1 мг) кровь для определения кортизола берется через 10-12 и 24 часа. Результаты оцениваются аналогично тесту с АКТГ короткого действия.

Выброс кортизола в ответ на введение АКТГ более 500 нмоль/л позволяет однозначно исключить первичную надпочечниковую недостаточность, однако, не исключает вероятности вторичной надпочечниковой недостаточности. Для диагностики центрального гипокортицизма используются тест с инсулином, тест с метирапоном и стимуляционная проба с кортикотропин-рилизинг-гормоном.

Отсутствие адекватного выброса кортизола (более 500 нмоль/л) в ответ на введение АКТГ может также наблюдаться и у пациентов с врожденными формами центрального гипокортицизма, при этом базальный уровень АКТГ будет нормальным или сниженным.

- Определение метаболитов стероидогенеза в суточной моче (17-оксикортикостероидов) не является информативным и не рекомендуется для диагностики НН.

Уровень убедительности рекомендаций Е. Уровень достоверности доказательств 2.

Комментарии: *Исследование уровня свободного кортизола в слюне и суточной моче также может применяться для диагностики НН и в отдельных случаях имеет ряд технических преимуществ (например, невазивность при заборе материала).*

- Рекомендовано проводить исследование уровня калия, натрия, ренина, которые являются основными показателями наличия минералокортикоидной недостаточности.

Уровень убедительности рекомендаций В. Уровень достоверности доказательств 2.

Комментарии: *Лабораторным подтверждением минералокортикоидной недостаточности являются электролитные нарушения – гипонатриемия, гиперкалиемия и данные гормональных исследований – повышение активности ренина плазмы (ренина).*

В некоторых случаях для исключения минералокортикоидного дефицита показано проведение пробы с фуросемидом. Данная проба основана на том, что в норме гиповолемия, вызванная фуросемидом, стимулирует секрецию альдостерона. У пациентов с дефицитом минералокортикоидов адекватного выброса альдостерона не происходит. Однако, в нашей практике эта проба не имеет широкого применения и не рекомендуется рутинно для исключения минералокортикоидного дефицита.

2.4. Инструментальная диагностика

Специфической инструментальной диагностики не разработано.

2.5. Дифференциальная диагностика

Алгоритм дифференциальной диагностики первичной ХНН

Для того, что определить нозологическую форму ХНН, необходимо оценить:

1. Возраст манифестации надпочечниковой недостаточности
2. Наличие глюкокортикоидного и минералокортикоидного компонентов
3. Семейный анамнез
4. Наличие других клинических компонентов

При отсутствии дополнительных клинических компонентов, которые позволяют предположить этиологию ХНН, необходимо:

1. Всем мальчикам с дебютом ХНН в возрасте после трех лет провести исследование ОДЦЖК (очень длинноцепочечных жирных кислот) для исключения X-сцепленной адренолейкодистрофии [VI]
2. Пациентам обоего пола с дебютом заболевания в возрасте после трех лет провести исследование антител к 21-гидроксилазе [VI]
3. Провести генетические исследования для выявления мутаций в известных генах, ответственных за развитие надпочечниковой недостаточности [VIII]

Таблица 2. Наследственные варианты первичной ХНН.

| Первичная ХНН (возраст манифестации) | Дополнительные клинические признаки | Диагноз | Ген |
|--------------------------------------|---|--|-------------|
| После 3 лет | <ul style="list-style-type: none"> • Хронический кожно-слизистый кандидоз • Гипопаратиреоз • Малые компоненты (алопеция, аутоиммунный гепатит, сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит, гипогонадизм, гипоплазия зубов и др) | Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа | <i>AIRE</i> |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Аутоиммунный тиреоидит • Болезнь Грейвса • Сахарный диабет 1 типа | Аутоиммунный полигландулярный синдром 2 типа | |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Снижение зрения, слуха, расстройство поведения | X-сцепленная адренолейкодистрофия | <i>ALD</i> |

| | | | |
|-----------|---|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Изменения на МРТ головного мозга (очаги демиелинизации) • Нарушение походки, слабость в ногах • Гипергонадотропный гипогонадизм | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Нормальная минералокортикоидная функция | Семейный изолированный глюкокортикоидный дефицит | <i>MC2R, MRAP, MCM4, NNT, STAR</i> <i>ALADIN</i> |
| До 3х лет | <ul style="list-style-type: none"> • Нарушение формирование наружных гениталий | Врожденная дисфункция коры надпочечников | <i>Star,</i> <i>CYP11A1,</i> <i>3βГСД,</i> <i>CYP17,CYP21,</i> <i>CYP11B1,</i> <i>POR,</i> |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Ахалазия кардии • Алакримия • Неврологические нарушения • Гиперкератоз подошв | Синдром Олгроува (Триплет А) | <i>ALADIN</i> |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Пороки развития почек, сердца • Микроцефалия, • Птоз • Гипоспадия | Синдром Смита-Лемли-Опица | <i>DHCR7</i> |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Гипогонадотропный гипогонадизм • Миодистрофия Дюшена • Дефицит транскарбамилазы | Врожденная X-сцепленная гипоплазия надпочечника | <i>ген DAX,</i> <i>делеция X-хромосомы</i> |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Внутриутробная задержка роста • Метафизарная дисплазия • Аномалии развития мочеполовой системы | IMAGe синдром | |

3. Лечение

Основные цели лечения ПНН:

1. Подобрать режим и дозы препаратов глюкокортикоидов так, чтобы они максимально соответствовали физиологическому и циркадному ритму кортизола
 2. Избежать развития адреналового криза
 3. Избежать хронической передозировки и ее отдаленных нежелательных эффектов (остеопороз, повышение кардиоваскулярных рисков, метаболический синдром)
 4. Улучшить качество жизни пациента, обеспечив его психосоциальную адаптацию
- Рекомендовано проводить терапию гидрокортизоном.

Уровень убедительности рекомендаций В. Уровень достоверности доказательств 1.

Комментарии: Гидрокортизон 8 - 10 мг/м²/сут, 3х-кратный прием; Кортизон – ацетат 10-12 мг/м²/сут 3х кратный прием; Преднизолон 2-3 мг/м²/сут, (применять возможно при индивидуальных особенностях, но нежелательно, 2х-кратный прием)

При присоединении интеркуррентных заболеваний, стрессе (психологические или тяжелые физические нагрузки) увеличивать дозу глюкокортикоидов в 2-3 раза на время острой фазы заболевания или момент воздействия стресса. В дальнейшем рекомендуется возврат к обычной заместительной дозе, которую пациент принимал до болезни.

- Рекомендовано проводить обучение пациента и семьи

Уровень убедительности рекомендаций В. Уровень достоверности доказательств 3.

Комментарии: Ключевую роль в лечении НН играет обучение пациента и его родителей (или опекунов) основным принципам заместительной терапии, поведения в необычной и острой ситуации.

Основные правила, которые должен знать каждый пациент (или родитель), а также ближайшее его окружение:

- Увеличивать дозу кортефа в 2-3 раза в стрессовой ситуации, при инфекционных заболеваниях с температурой выше 38
- Иметь в домашней и походной аптечке набор экстренной помощи – гидрокортизон для в/м (или в/в) введения. Уметь пациенту или сопровождающему лицу в случае необходимости (резкое ухудшение состояния, рвота, потеря сознания, судороги) самостоятельно сделать в/м инъекцию до приезда медицинской помощи [VII].

Всем пациентам с НН рекомендуется ношение браслета с указанием имени, необходимости постоянной терапии глюко- и минералокортикоидов и рекомендациях по оказанию экстренной медицинской помощи, телефона доверенного лица.

- Для лечения острого адреналового криза рекомендовано:

- Введение гидрокортизона 25 – 50 мг в/м (самостоятельно, до госпитализации)
- Введение гидрокортизона 100 мг/м(2) - болюс
- Инфузии NaCl 0,9% + глюкоза 5-10% 450-500 мл/м(2) – 1 час, затем 2-3 л/м(2)/сут
- Инфузионная терапия с гидрокортизоном 100 - 200 мг/м²/сут, в/в капельно – 1-2 сутки
- Контроль уровня калия, натрия, глюкозы, АД, ЧСС – каждые 2 часа
- Нормализация состояния, калия, натрия
- переход на в/м введение гидрокортизона с постепенным снижением и переходом на пероральные препараты
- Назначение кортинеффа при дозе гидрокортизона <50 мг/сут

Уровень убедительности рекомендаций В. Уровень достоверности доказательств 3.

4. Реабилитация

Специфические реабилитационные мероприятия не разработаны.

5. Профилактика

Наблюдение за пациентом с ПНН

1. *Контроль адекватности заместительной терапии 1 раз в 6 месяцев включает в себя*
 - *исследование калия, натрия*
 - *активности ренина плазмы (АРП)*
 - *осмотр эндокринолога 1 раз в 6 месяцев с оценкой динамики роста и веса, АД, жалоб, анализом причин острых состояний (если таковые были за прошедший период с момента предыдущего осмотра) [ВИ].*
2. *Обследование с учетом причины ПНН для выявления новых компонентов синдрома или коррекции уже назначенной терапии дополнительных компонентов совместно с другими специалистами*

Примеры:

- *При X-сцепленной адренолейкодистрофии: МРТ головного мозга 1 раз в 6 месяцев, консультация специалиста-невролога – 1 раз в 6 месяцев*
- *При аутоиммунных полигландулярных синдромах или изолированной аутоиммунной ПНН: исследование кальция ионизированного, фосфора, ТТГ, свТ4, АлТ, АсТ, глюкоза, клинический анализ крови, а также – другие исследования - по показаниям.*
- *При дефектах гена DAX-1: контроль динамики полового развития для своевременного назначения заместительной терапии половыми стероидами.*

Пациенты с редкими наследственными вариантами ПНН должны наблюдаться не только по месту жительства, но и в специализированных медицинских центрах, имеющих опыт наблюдения за пациентами с редкой эндокринной патологией.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Рекомендации по коррекции терапии пациентам с ХНН, которым планируется хирургическое вмешательство (схемы терапии).

К моменту запланированного хирургического лечения ребенок должен иметь клинико-лабораторную компенсацию по глюко- и минералокортикоидам.

- I. **Малоинвазивные процедуры** (стоматологические процедуры менее 1 часа, диагностические – биопсия кожи и др), **а также стрессовые ситуации** (экзамены, олимпиады и др)

Доза кортефа увеличивается в 2 раза за 2 часа до процедуры однократно, доза кортинеффа не меняется

- II. **«Малые» вмешательства** (диагностические процедуры, в т.ч. колоноскопия, экстракция зубов и другие стоматологические процедуры продолжительностью более 1 часа)

День перед вмешательством – базисная доза кортефа и кортинеффа

Утром перед вмешательством – суспензия гидрокортизона (солу-кортеф) при весе до 15 кг – 12,5 мг, при весе более 15 кг - 25 мг (25мг/м(2)) или «двойная» доза кортефа

После вмешательства – при возможности энтерального питания – таблетированные препараты – кортеф в удвоенной дозе, кортинефф в прежней дозе, контроль калия, натрия, глюкозы.

На следующий день - возвращение к базисной дозе

- III. **Хирургическое лечение с эндотрахеальным наркозом (средней сложности)**

(холецистэктомия, гистерэктомия, операции на наружных гениталиях и др)

- *День перед операцией:*

Вечерняя доза увеличивается в 2 раза. В случае невозможности перорального приема – внутримышечное введение гидрокортизона (солу-кортефа) из расчета: дети до 15 кг – 12,5 мг, более 15 кг – 25 мг (25 мг/м(2))

- *В день операции:*

Утро – гидрокортизон (солу-кортеф) в/м 12,5 - 25 мг

- *Во время операции*

Внутривенно капельно в течение операции – 50мг/м(2) или 25 мг для детей до 15 кг, 50 мг для детей после 15 кг (скорость введение – на основании АД)

- После операции - – гидрокортизон (солу-кортеф) в/м 12,5 - 25 мг (25 мг/м(2)) – каждые 6 часов, при плохом самочувствии, низком АД дозу возможно увеличить на 50-100%. Контроль калия, натрия, глюкозы.
- *1й день после операции:* При отсутствии осложнений, отсутствии рвоты – переход на таблетированные препараты в увеличенной в 2-3 раза дозе от базовой: кортеф (3 раза в день), кортинефф в обычной дозе
- Со 2 го дня при отсутствии осложнений постепенное снижение дозы до стандартной дозы в течение 3-5 дней

IV. Хирургическое лечение с эндотрахеальным наркозом (тяжелые)

(кардиохирургические вмешательства, операции на печени, на головном мозге, колонэктомия и др.)

День до операции – двойная доза кортефа, вечером – 25-50 мг гидрокортизона (солу-кортефа)

В день операции – 100-200 мг (150 мг /м(2)) гидрокортизона в сутки (25-50 мг каждые 6 часов)

1й день после операции – 100 мг в сутки в/м (или 100-150 мг на м² площади поверхности тела) (25-50 мг каждые 6 часов)

Далее - в зависимости от возможности энтерального питания. При отсутствии осложнений – вернуться к базисной заместительной терапии в течение 5-7 дней

Критерии оценки качества медицинской помощи

| № | Критерий качества | Вид критерия (со временной, резул |
|---|---|-----------------------------------|
| 1 | Проведена терапия глюкокортикоидами (гидрокортизоном) внутримышечно или внутривенно при кризе надпочечниковой недостаточности | событийный |
| 2 | Выполнено определение уровня калия, натрия, глюкозы, кортизола в крови | событийный |
| 3 | Выполнено определение уровня АКТГ (адренокортикотропного гормона) в крови | событийный |
| 4 | Выполнено определение очень длинноцепочечных жирных кислот (ОДЦЖК) в крови у мальчика старше трех лет с первичной надпочечниковой недостаточности неясной этиологии | событийный |

Список литературы

1. Орлова Е.М., Карева М.А. «Первичная надпочечниковая недостаточность у детей: клинические варианты, диагностика, лечение». Методическое пособие для врачей 2008
2. Справочник детского эндокринолога/Дедов ИИ, Петеркова ВА, Ширяева ТЮ, Безлепкина ОБ, Карева МА, Кураева, Нагаева ЕВ, Орлова ЕМ, Стребкова НА. – М: Литтера, 2011 – 528 с.

3. Pediatric Adrenal Diseases Workshop, Turin, May 2010 Ghizzoni L. (Turin) Cappa M. Chrousos G.P. Loche S. Maghnie M, Karger, 2011
4. Husebye ES, Allolio B, Arlt W, Badenhop K, Bensing S, Betterle C, Falorni A, Gan EH, Hulting AL, Kasperlik-Zaluska A, Kämpe O, Løvås K, Meyer G, Pearce SH. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med.* 2014 Feb;275(2):104-15
5. Grossman A, Johannsson G, Quinkler M, Zelissen P. Therapy of endocrine disease: Perspectives on the management of adrenal insufficiency: clinical insights from across Europe. *Eur J Endocrinol.* 2013 Oct 21;169(6):R165-75
6. Horn MA, Erichsen MM, Wolff AS, Månsson JE, Husebye ES, Tallaksen CM, Skjeldal OH.

Screening for X-linked adrenoleukodystrophy among adult men with Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Sep;79(3):316-20

7. Meyer G, Hackemann A, Penna-Martinez M, Badenhop K. What affects the quality of life in autoimmune Addison's disease? *Horm Metab Res.* 2013 Feb;45(2):92-5
8. Engelen M, Kemp S, de Visser M, van Geel BM, Wanders RJ, Aubourg P, Poll-The BT. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2012 Aug 13;7:5
9. Meimaridou E, Hughes CR, Kowalczyk J, Chan LF, Clark AJ, Metherell LA. ACTH resistance: genes and mechanisms. *Endocr Dev.* 2013;24:57-

Приложение А1. Состав рабочей группы

Е.М. Орлова, М.А.Карева, МА Меликян, Н.А. Стребкова, И.С.Чугунов, И.В.Копылова, В.А. Петеркова,

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации будут повторно проанализированы членами рабочей группы, с целью оценить, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Сила рекомендаций (А-Е, I-III) приводится при изложении текста рекомендаций

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

Поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл.1).

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры публикуемых мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е., по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе.

Таблицы доказательств:

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

Консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (таблица 1):

| Уровень | Описание |
|-------------------------|--|
| Сила рекомендации | |
| A | Сильные аргументы за применение этого метода |
| B | Убедительные аргументы за применение этого метода |
| C | Слабые аргументы за применение этого метода |
| D | Слабые аргументы против применения этого метода |
| E | Сильные аргументы против применения этого метода |
| Уровень доказательности | |
| I | Подтверждено более чем одним рандомизированным контролируемым исследованием |
| II | Подтверждено более чем одним нерандомизированным клиническим исследованием; несколькими аналитическими исследованиями более, чем из одного центра; |

| | |
|-----|---|
| III | Подтверждено мнением экспертов, клиническим опытом, описательными исследованиями, экспертными комиссиями; |
|-----|---|

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых педиатров в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия будет также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов.

Приложение А3. Связанные документы

Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "эндокринология" (утвержден Приказом Минздрава России от 12 ноября 2012 г. N 899н)

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Приложение В. Информация для пациентов

Криз надпочечниковой недостаточности

Симптомы надпочечникового (адреналового) криза:

- Тошнота, рвота, понос
- Резкая слабость
- Головокружение
- Потеря сознания
- Судороги

Что делать?

1. Как можно быстрее сделать в/м инъекцию гидрокортизона
 2. Вызвать скорую помощь
- Иметь при себе всегда «набор для экстренной помощи» (ампулу с гидрокортизоном или шприц для инъекций)
 - Иметь при себе опознавательный браслет (или значок, карточку) с указанием, что Вы получаете гидрокортизон

Набор для экстренной медицинской помощи

Правило! ВСЕГДА должен быть с собой!!!

Состав:

1. Ампула с гидрокортизоном
2. Шприц для внутримышечных инъекций 2 мл (Внимание: инсулиновые шприцы не подходят!!)
3. Спиртовая салфетка
4. Пластырь

Как правильно сделать внутримышечную инъекцию?

Техника внутримышечных инъекций

Шаг 1. Поставьте флакон на горизонтальную поверхность (стол), нажмите сверху на желтую крышку. Растворитель выльется в резервуар с порошком, после чего взболтайте флакон до полного растворения порошка.

Шаг 2. Достаньте шприц из упаковки

Шаг 3. Снимите защитный «кружок» на желтой крышке флакона, проткните иглой резиновую крышку и наберите 2 мл раствора в шприц.

Шаг 4. Освободите от одежды на теле участок для инъекции – наружный верхний квадрант ягодицы, бедро (наружную поверхность), плечо (как указано на картинке). Если есть возможность, быстро протрите спиртовой салфеткой место инъекции.

Шаг 5. Введите иглу на $\frac{3}{4}$ длины

Шаг 6. Нажмите на поршень до конца

Шаг 7. Быстрым движением вытащите иглу

Шаг 8. Наклейте пластырь на место инъекции

Приложение Г.