

Утверждено:



Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»

Президент ОО «РАЭ», академик РАН Дедов И.И.

Клинические рекомендации

Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность

Кодирование по Междуна- E27.1
родной статистической E27.2
классификации болезней и E27.3
проблем, связанных со здо- E27.4
ровьем: E35.1
E89.6

Возрастная группа: **дети**

Год утверждения: **2026**

Разработчик клинической рекомендации:

Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений	4
Термины и определения.....	4
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	5
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	5
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	5
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	6
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	11
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	13
2.1 Жалобы и анамнез	14
2.2 Физикальное обследование	15
2.3 Лабораторные диагностические исследования	15
2.4 Инструментальные диагностические исследования	18
2.5 Иные диагностические исследования	19
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	19
3.1 Лекарственная терапия ПХНН	19
3.2 Терапия криза надпочечниковой недостаточности	21
3.3 Профилактика адреналового криза	23
3.4. Диетотерапия.....	24
3.5. Обезболивание.....	24
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	24

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	24
6. Организация оказания медицинской помощи	26
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	26
Критерии оценки качества медицинской помощи	29
Список литературы.....	29
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	36
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	39
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	41
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	42
Приложение В. Информация для пациента	43
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	47

Список сокращений

АКТГ – адренокортикотропный гормон

АР – аутосомно-рецессивный

АД – аутосомно-доминантный

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

АПС – аутоиммунный полигландулярный синдром

в/в – внутривенно

в/м - внутримышечно

ЗВУР – задержка внутриутробного развития

КРГ – кортикотропин-рилизинг-гормон

Х-С – Х-сцепленный

ПХНН – первичная хроническая надпочечниковая недостаточность

НФП – нарушение формирования пола

ЦНС – центральная нервная система

Термины и определения

Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (ПХНН, болезнь Аддисона) – синдром, обусловленный нарушением синтеза и секреции кортизола и/или альдостерона, в основе которого может быть непосредственное повреждение надпочечников, врожденные пороки развития, редко – нечувствительность к адренокортикотропному гормону.

Вторичная надпочечниковая недостаточность – синдром, проявляющийся снижением синтеза кортизола из-за нарушения синтеза и секреции адренокортикотропного гормона.

Адреналовый криз (сольтеряющий криз, криз надпочечниковой недостаточности) – это жизнеугрожающее состояние, характеризующееся острой кардиоваскулярной недостаточностью и грубыми электролитными нарушениями, связанными с дефицитом глюкокортикоидов и минералокортикоидов, и характеризующееся гипотензией, гиповолемией, шоком и нарушениями сознания разной степени.

Орфанное заболевание – редкие заболевания с распространенностью не более 10 на 100 000 населения.

Адреналэктомия – хирургическое удаление одного или двух надпочечников.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Надпочечниковая недостаточность, или гипокортицизм, – это патологическое состояние, вызванное снижением секреции кортизола, которое также может сопровождаться дефицитом минералокортикоидов и надпочечниковых андрогенов[1]

Первичная надпочечниковая недостаточность (ПХНН, болезнь Аддисона) вызвана непосредственно патологией самих надпочечников, а не с нарушением гипоталамо-гипофизарной регуляции их работы. При первичной надпочечниковой недостаточности наряду с дефицитом глюкокортикоидов в большинстве случаев развивается также дефицит минералокортикоидов и надпочечниковых андрогенов. Вторичная и третичная надпочечниковая недостаточность вызваны нарушением секреции гипофизом адренокортикотропного гормона и гипоталамусом кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ). [1]

Адреналовый криз (сольтеряющий криз, криз надпочечниковой недостаточности) – это жизнеугрожающее состояние, характеризующееся острой кардиоваскулярной недостаточностью и грубыми электролитными нарушениями, связанными с дефицитом глюко- и минералокортикоидов, и характеризующееся гипотензией, гиповолемией, шоком и нарушениями сознания разной степени[1].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ПХНН – это гетерогенная группа заболеваний, вызванные различными причинами и имеющими разный патогенез[1,2]:

- нарушение эмбриональной закладки и формирования надпочечников вследствие генетических поломок;
- наследственные нарушения стероидогенеза в надпочечниках;
- наследственная резистентность к действию адренокортикотропного гормона;
- разрушение ткани надпочечников вследствие инфекционного, опухолевого, аутоиммунного процесса, инфильтративных заболеваний (например, гемохроматоз), болезней обмена веществ (напр., X-сцепленная адренолейкодистрофия), кровоизлияния в ткань надпочечников;

-адреналэктомия – хирургическое удаление надпочечников по причине других заболеваний;

-прием некоторых лекарственных препаратов

Подробная классификация ПНН с указанием этиологии представлена в таблице 1[3]

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Данных по распространённости ПНН среди детей в России нет. Все заболевания, сопровождающиеся ПНН в детском возрасте, относятся к орфанным.

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

E27.1 Первичная недостаточность коры надпочечников (болезнь Аддисона, аутоиммунное воспаление надпочечников)

E27.2 Аддисонов криз (адреналовый криз)

E27.3 Медикаментозная недостаточность коры надпочечников

E27.4 Другая и неуточненная недостаточность коры надпочечников (надпочечниковое(ый) кровотечение, инфаркт; недостаточность коры надпочечников БДУ; гипoadгестеронизм)

E35.1 Нарушения надпочечников при болезнях, классифицированных в других рубриках (болезнь Аддисона туберкулезной этиологии (A18.7), синдром Уотерхауса-Фридериксена (менингококковый) (A39.1))

E89.6 Гипофункция коры надпочечников (мозгового слоя), возникшая после медицинских процедур

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ПНН подразделяют на наследственные формы и приобретенные. К приобретенной ПНН относят надпочечниковую недостаточность вследствие деструкции надпочечников (онкологические заболевания, кровоизлияния, инфекционные заболевания надпочечников (туберкулезное, грибковое поражение)), аутоиммунное воспаление, адреналэктомии и как побочный эффект приема некоторых лекарственных препаратов (митотан**, кетоконазол**, левотироксин натрия** и ряд других лекарственных препаратов, которые могут влиять на метаболизм стероидных гормонов) [1–3].

Классификация наследственных форм ПНН приведена в таблице 1.

Таблица 1. **Наследственные формы первичной надпочечниковой недостаточности** (Т. Kirkgoz, Т.Guran, 2018 с дополнениями)

Патологическое состояние	Ответственный ген	Характер наследования	Особенности клинической картины
1. Нарушения стероидогенеза			
<i>Нарушение транспорта холестерина</i>			
Врожденная липоидная гиперплазия надпочечников	STAR	АР	НФП, 46, ХУ; гипогонадизм, обычно увеличенные надпочечники
Врожденная дисфункция коры надпочечников	CYP21A2	АР	НФП, 46, ХХ, гиперандрогения
	CYP11B1	АР	НФП, 46, ХХ, гиперандрогения, артериальная гипертензия
	CYP17A1	АР	НФП, 46, ХУ, артериальная гипертензия, первичный гипогонадизм
	POR	АР	НФП, 46, ХУ и НФП, 46, ХХ, первичный гипогонадизм, скелетная патология
	HSD3B2	АР	НФП, 46, ХУ и НФП, 46, ХХ, преждевременное адrenaрхе, гиперандрогения у пациенток женского пола
	CYP11A1	АР	НФП, 46, ХУ, первичный гипогонадизм
<i>Дефекты синтеза и метаболизма холестерина</i>			
Болезнь Смит-Лемли-Опиц	DHCR7	АР	задержка умственного развития, краниофациальная мальформация, задержка роста, повышение 7-дегидрохолестерола крови
Абеталипопротеинемия	MTP	АР	Атаксия, ретинопатия, акантоз, мальабсорбция
Семейная гиперхолестеринемия	LDLR	АД	Ксантомы, ксантелазмы
Фитостеролемия	ABCG5 ABCG8	АР	Низкий рост, первичный гипогонадизм, ксантомы, гемолитическая анемия, артриты, прогрессирующий атеросклероз, ранняя смерть от сердечно-сосудистых заболеваний
2. Дисгенезия/гипоплазия надпочечников			
<i>Без синдромального фенотипа</i>			
Х-сцепленная врожденная гипоплазия надпочечников	NR0B1 (DAX1)	Х-С	Гипогонадотропный гипогонадизм, иногда гипогонадотропиннезависимое преждевременное половое развитие
Продленная делеция участка короткого плеча X хромосомы (Xp21)	Делеция генов, отвечающих	Х-С	Мышечная дистрофия Дюшенна (в раннем возрасте может проявляться повышением активности АЛТ, АСТ, задержкой моторного

	щих за развитие мышечной дистрофии Дюшенна (ген дистрофина), дефицита глицеролкиназы и гипоплазии надпочечников (<i>NR0B1 DAX1</i>)		развития), дефицит глицеролкиназы (будет ложное повышение триглицеридов в биохимическом анализе крови), задержка психического развития, дефицит орнитин-транскарбамилазы. Клиника зависит от длины делецированного участка и вовлеченных генов.
Гипоплазия надпочечников вследствие дефицита стероидогенного фактора-1	<i>NR5A1 (SF-1)</i>	АД, АР	46, ХУ женщины, 46, ХХ мужчины, НФП,46,ХУ и НФП,46,ХХ, первичный гипогонадизм, азооспермия
С синдромальным фенотипом			
IMAGe синдром	<i>SAMD9</i>	АД	Миелодисплазия, иммунодефицит, задержка роста, гипоплазия надпочечников, патология наружных половых органов, энтеропатия
Синдром Паллистера-Холла	<i>GLI3</i>	АД	Гипоталамические гамартобластомы, гипопитуитаризм, неперфорированный анус, полидактилия, раздвоенный надгортанник, гортанно-трахеальная расщелина
Синдром Меккеля	<i>MKS1</i>	АР	Мальформации ЦНС, поликистоз почек, фиброз печени, полидактилия
Синдром Пенья-Шокейра 1	<i>DOK7</i>	АР	Артрогрипоз, фетальная акинезия, ЗВУР, кистозная гигрома, дисплазия легких, расщепление неба, крипторхизм, камптодактилия, кишечная мальротация, ониходистрофия, пороки сердца
Псевдотрисомия 13	<i>RAPSN</i>		Голопроэнцефалия, аномалия строения лица, полидактилия
Гидролетальный синдром	<i>HYLS1</i>	АР	Пренатальная тяжелая гидроцефалия, полидактилия, микрогнатия, нарушения строения наружных половых органов, врожденные пороки сердца и легких
Синдром Галловей-Мовата	<i>WDR73</i>	АР	Ранняя тяжелая энцефалопатия, тяжелая эпилепсия, микроцефалия, атрофия зрительного нерва, грыжа пищевого отверстия диафрагмы
Хромосомные аномалии – ассоциация с тетраплоидией, триплоидией, трисомиями по 18, 19, 21 хромосомам, моносомия 7 хромосомы, дупликация 5p, 11q синдром			Часто ассоциированы с патологией ЦНС, ЗВУР и другими аномалиями развития
3. Резистентность к адренокортикотропному гормону			

Семейный изолированный дефицит глюкокортикоидов 1 типа	MC2R	AP	Изолированная недостаточность глюкокортикоидов без дефицита минералокортикоидов, высокорослость, субклинический гипотиреоз, особенности лица (гипертелоризм, медиальный эпикант, выпуклый лоб)
Семейный изолированный дефицит глюкокортикоидов 2 типа	MRAP	AP	Изолированная недостаточность глюкокортикоидов без дефицита минералокортикоидов
4. Деструкция надпочечников, связанная с наследственными заболеваниями			
<i>Дефекты ядерной оболочки</i>			
Синдром Олгроува	AAAS	AP	Аламикрия, ахалазия кардии, дисфункция автономной нервной системы, глухота, задержка развития, гиперкератоз, неврологические заболевания (полиморфизм проявлений)
<i>Митохондриальные дефекты</i>			
Дефект никотинамид – нуклеотид-трансгидрогеназы	NNT	AP	Изолированная недостаточность глюкокортикоидов, субклинический гипотиреоз, инсулинозависимый сахарный диабет
Дефицит тиоредоксин-редуктазы	TXNRD2	AP	Изолированная недостаточность глюкокортикоидов
Дефицит глутатионпероксидазы и дефицит пероксиредоксина	GPX1 PRDX3		Изолированная недостаточность глюкокортикоидов (описан единственный пациент с мутациями в двух генах)
<i>Дефекты метаболизма липидов</i>			
<i>Пероксисомные заболевания</i>			
Х-сцепленная адренолейкодистрофия	ABCD1	X-C	Прогрессирующая нейродегенерация, когнитивные и поведенческие изменения, прогрессирующая потеря зрения и слуха, деменция, спазмы и судороги
Неонатальная адренолейкодистрофия	PEX1	AP	Тяжелая гипотония, судороги, энцефалопатия, слепота, глухота, дисфункция печени, агенезия пероксисом
Болезнь Рефсума	RHYN, PEX7	AP	Множественная эпифизальная дисплазия, кардиомиопатия, аносмия, пигментный ретинит, нейропатия, атаксия, глухота, ихтиоз
<i>Лизосомальные заболевания</i>			
Болезнь Вольмана (дефицит лизосомальной кислой липазы)	LIPA	AP	Диффузная кальцификация надпочечников, ксантоматозные изменения печени, надпочечников, селезенки, лимфатических узлов, костного мозга, тонкого кишечника, легких и тимуса, изменения кожи, сетчатки, ЦНС
<i>Дефекты эндоплазматического ретикулума</i>			

Дефицит сфингозин-1-фосфат-лиазы	<i>SGPL1</i>	AP	Тяжелый резистентный к глюкокортикоидами нефротический синдром, ихтиоз, лимфопения, неврологические дефекты, первичный гипотиреоз, крипторхизм
Аутоиммунная деструкция			
Изолированная аутоиммунная первичная надпочечниковая недостаточность	<i>Ассоциации с MICA, CLTA-4, HLA-DR3/DQ2, HLA-DR4/DQ8, HLA-B8 BACH2, PTPN22, CIITA</i>		
Аутоиммунные полигланулярные синдромы (АПС)			
АПС 1 типа	<i>AIRE</i>	AP	Хронический кандидоз кожи и слизистых, гипопаратиреоз, другие аутоиммунные компоненты (первичный гипогонадизм, хронический аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1 типа, кератоконъюнктивит, пернициозная анемия, аутоиммунная энтеропатия, алопеция, витилиго и другие)
АПС 2 типа	<i>Ассоциации с MICA, CLTA-4, HLA-DR3/DQ2, HLA-DR4/DQ8, HLA-B8 BACH2, PTPN22, CIITA</i>		Аутоиммунные заболевания щитовидной железы (гипотиреоз, тиреотоксикоз), сахарный диабет 1 типа, преждевременное истощение яичников, витилиго, пернициозная анемия
5. Другие заболевания			
Дефекты восстановления ДНК	<i>MCM4</i>	AP	Дефицит натуральных киллеров, низкорослость, микроцефалия, частые вирусные инфекции, хромосомные поломки, склонность к неопластическим процессам (описаны только в ирландской популяции)
Биологически неактивный адренокортикотропный гормон	<i>POMC</i>		Ожирение, рыжие волосы высокий уровень адренокортикотропного гормона, низкий кортизол (описан у единственного пациента). Для мутаций в POMC характерно развитие вторичной ХНН в отличие от описанного случая
Митохондриальные заболевания			

Синдром Кернса-Сейрра	Делеции в митохондриальной ДНК, <i>MTTL1</i>		Прогрессирующая офтальмоплегия, птоз, дегенерация сетчатки, кардиомиопатия, микроцефалия, лактат-ацидоз, другие эндокринопатии (сахарный диабет, гипопаратиреоз и др), нейропатия, миопатия, при биопсии мышц - рваные красные волокна)
Дефицит полимеразы митохондриальной ДНК	<i>POLG1</i>		Инфантильная эпилепсия, метаболические приступы, атаксия, нейропатия, офтальмоплегия, сахарный диабет 1 типа, гипотиреоз, психиатрические проявления
Прогрессирующая митохондриальная миопатия с врожденной катарактой	<i>GFER</i>	AP	Энцефалопатия, миопатия, врожденная катаракта, гипотония, задержка развития, сенсоневральная тугоухость, лактат-ацидоз, дыхательная недостаточность
MELAS- синдром	<i>MTTL1, MTTQ, TTH, MTTK, TTC, MTTS1-2, MTND-1,5,6</i>		Митохондриальная миопатия, лактат-ацидоз, инсульт-подобные приступы
Нарушение митохондриального комплекса-1	<i>NDUFAF5</i>		Агенезия мозолистого тела и прозрачной перегородки, врожденная диафрагмальная грыжа, лактат-ацидоз
Нарушенная трансляция митохондриальных белков и нарушения оксидативного фосфорилирования	<i>MRPS7, QRSL1</i>		Сенсоневральная тугоухость, прогрессирующая почечная и печеночная недостаточность, повышение лактата, ацидоз
Синдром Пирсона	Делеции нескольких генов митохондриальной ДНК		Низкий вес при рождении, отсутствие набора массы тела, сидеробластная анемия, недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Основные симптомы заболевания можно подразделить на две группы, в зависимости от патогенеза. С учетом того, что у отдельных пациентов может встречаться изолированная глюкокортикоидная или изолированная минералокортикоидная недостаточность, важно отдельно указать клинические проявления для данных состояний[4–6].

1. Проявления дефицита глюкокортикоидов[1–9]:

- слабость и повышенная утомляемость
- тошнота, рвота
- головные боли, особенно по утрам
- боли в животе

- гипонатриемия
- гиперпигментация кожных покровов (особенно над суставами и в места повышенного трения одежды), слизистых (края десен, язык, небо)
- потеря массы тела, резкое снижение аппетита

2. Проявления дефицита минералокортикоидов [1–9]:

- головокружения, головные боли
- очень выраженная тяга к соли и соленой пище
- тошнота, рвота
- признаки дегидратации
- гипотензия
- гипонатриемия и гиперкалиемия
- летаргия

Также у пациентов могут быть проявления нарушения синтеза андрогенов:

1. Проявления избытка андрогенов при врожденной дисфункции коры надпочечников (дефицит 21-гидроксилазы, 11-бета-гидроксилазы): нарушение формирования наружных половых органов (вирилизация пациенток женского пола), преждевременное половое развитие по изosexуальному типу у мальчиков и по гетерosexуальному типу у девочек, опережение роста в раннем возрасте, прогрессия костного возраста с итоговым низким конечным ростом, гирсутизм, огрубение голоса, нарушения менструального цикла, гипоплазия матки. Выраженность данных клинических проявлений зависит от степени дефицита ферментов, а также от компенсации заболевания на фоне терапии и приверженности к лечению.

2. Проявления дефицита андрогенов [2,3,8,10]:

- при некоторых нарушениях стероидогенеза в надпочечниках (например, дефект STAR-протеина): нарушение формирования пола (феминизация пациентов мужского пола), гипогонадизм

- во всех остальных случаях: слабовыраженное или отсутствующее аксиллярное и лобковое оволосение (в основном у пациенток женского пола, так у пациентов мужского пола данные проявления нивелируются выработкой тестостерона яичками).

Клинические проявления криза надпочечниковой недостаточности (адреналового криза) [1–3,6,11]:

- повторная рвота, часто фонтаном, диарея, боли в животе (могут имитировать клинические признаки «острого живота»), повышение температуры тела, выраженная потеря массы тела, анорексия;

- гипонатриемия (с гиперкалиемией или без нее), гипогликемия, метаболический ацидоз, возможна гиперкальциемия;
- гипотензия или гиповолемический шок;
- делирий, синкопальные состояния, генерализованные судороги.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Для первичной надпочечниковой недостаточности характерны неспецифические клинические проявления, в связи с чем могут возникать ошибки в диагностике и лечении заболевания [1–5].

Пациентам с вышеперечисленными клиническими проявлениями возможно заподозрить ПХНН, но он может быть установлен только на основании результатов лабораторных тестов. Также заподозрить наличие у пациента ПХНН при отсутствии симптомов заболевания возможно по анамнезу, если у пациента имеет место установленный ранее диагноз, компонентом которого может быть ПХНН, или у пациента есть родственники с наследственными формами ПХНН [1–5].

Дефицит глюкокортикоидов можно установить при одном из следующих условий [1,4,7,12]:

1. Уровень общего кортизола в крови менее 140 нмоль/л на фоне повышения уровня адренокортикотропного гормона в крови более двух норм в ранние утренние часы;
2. Уровень общего кортизола в крови менее 500 нмоль/л на фоне стимуляционного теста с адренокортикотропным гормоном (АКТГ) (H01AA).

Уровень общего кортизола в крови от 140 до 500 нмоль/л требует подтверждения при помощи стимуляционного теста с адренокортикотропным гормоном (АКТГ) (H01AA). Уровень общего кортизола в крови более 500 нмоль/л при любых условиях делает наличие ПХНН маловероятным [1,4,7,12].

Дефицит минералокортикоидов можно установить на основании повышения уровня ренина (активности ренина плазмы) при низком или нормальном (неадекватном повышении уровня ренина) уровне альдостерона в крови в сочетании с электролитными нарушениями (гипонатриемия, гиперкалиемия). В начале заболевания возможно отсутствие электролитных нарушений или их минимальные изменения [1,4,7,12].

2.1 Жалобы и анамнез

• **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога первичный для обследования с целью исключения ПХНН пациентам, имеющим симптомы и признаки, позволяющие заподозрить ПХНН, в случае, если данные симптомы не объясняются другими установленными и известными патологическими состояниями у пациента: выраженная мышечная слабость, снижение массы тела, потемнение кожи («бронзовый» оттенок кожи), гиперпигментация кожи над суставами и в места трения одежды, пигментация слизистых полости рта, гипонатриемия, гиперкалиемия, гипогликемия, повторная рвота, боли в животе, головокружение, судорожный синдром, признаки дегидратации [1,2,5,8,11,13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Проявления ПХНН неспецифичны, но сочетание этих проявлений с некоторыми лабораторными данными (гипогликемия, гипонатриемия, гиперкалиемия) и прогрессирующим ухудшением состояния делают ПХНН вероятной и требуют обследования для исключения ПХНН.

• **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога первичный для обследования с целью исключения ПХНН, если пациент имеет заболевание, одним с возможных компонентов которого является ПХНН, или имеетотягощенный семейный анамнез по наследственным заболеваниям, компонентом которых может быть ПХНН, или имеет генетически дефект, приводящий к высокому риску развития ПХНН, вне зависимости от того, имеются ли у него другие клинические проявления данного генетического дефекта или ПХНН [1,2,5,8,11,13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: ПХНН в детском возрасте, как правило, является наследственным заболеванием, нередко встречаются семейные случаи. При этом при наследственных формах ПХНН заболевание может манифестировать не с рождения, а позже в течение жизни, и даже уже во взрослом возрасте. В некоторых ситуациях генетический дефект у пациента может быть найден до появления у него какой-либо клинической картины, например, при обследовании пациента по поводу установленного наследственного заболевания у родственников пациента (у родителей, сибсов, родственников мужского пола – в зависимости от типа наследования заболевания). Обнаружение уже известного патогенного генетического варианта у пациента будет требовать периодического скрининга пациента на ПХНН. Часто в таких случаях диагноз можно установить на до- и субклинической стадии

и избежать развития тяжелых жизнеугрожающих состояний у пациента благодаря своевременному назначению заместительной гормональной терапии. То, каких членов семьи необходимо обследовать, зависит от конкретной нозологической формы и типа его наследования (см. таблицу 1).

2.2 Физикальное обследование

• **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на ПХНН стандартное физикальное обследование для обнаружения дополнительных клинических признаков ПХНН (осмотр кожных покровов, проведение антропометрических исследований (измерение массы тела, измерение роста), измерение артериального давления на периферических артериях, измерение частоты сердцебиения, измерение частоты дыхания, пальпация и перкуссия живота и т.д.) [1,2,5,8,11,13]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: При осмотре диагностическое значение имеют следующие симптомы:

- гиперпигментация кожных покровов и слизистых (локальная или диффузная);
- бледность или сероватый оттенок кожи;
- снижение тургора кожи;
- снижение артериального давления;
- дефицит массы тела или резкая потеря массы тела.

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

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Для установления диагноза ПХНН недостаточно клинической картины, необходимо обязательное лабораторное подтверждение.

- **Рекомендуется** всем пациентам, имеющим клинические проявления ПХНН, для установления диагноза ПХНН [1,2,5,8,11,13]:
 1. Исследование уровня адренокортикотропного гормона в крови
 2. Исследование уровня общего кортизола в крови
 3. Исследование уровня ренина в крови или определение рениновой активности плазмы
 4. Исследование уровня альдостерона в крови
 5. Исследование уровня калия в крови
 6. Исследование уровня натрия в крови
 7. Исследование уровня глюкозы в крови

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Исследование уровней адренокортикотропного гормона и общего кортизола в крови позволяет диагностировать наличие надпочечниковой недостаточности (а именно, дефицита глюкокортикоидов) и провести дифференциальную диагностику между первичной и вторичной недостаточностью надпочечников. При ПХНН будет повышение уровня адренокортикотропного гормона, при низком или неадекватном уровню адренокортикотропного гормона уровне общего кортизола в крови, в то время как при вторичной надпочечниковой недостаточности уровень адренокортикотропного гормона в крови будет низконормальным или снижен. Исследование уровня глюкозы в крови позволит выявить гипогликемию, которая характерна для дефицита глюкокортикоидов. Повышение ренина, при низком или неадекватном его повышению уровню ренина уровне альдостерона в крови, позволяет диагностировать дефицит минералокортикоидов. Снижение уровня натрия в крови может свидетельствовать о дефиците как глюкокортикоидов, так и минералокортикоидов, а повышение уровня калия в крови - о наличии дефицита минералокортикоидов.

- **Рекомендуется** исследование уровня адренокортикотропного гормона в крови и уровня общего кортизола в крови для диагностики ПХНН проводить в ранние утренние часы (не позднее 8:00), если позволяет состояние пациента. В случае подозрения на криз надпочечниковой недостаточности забор образцов крови необходимо рекомендуется провести в любое время суток до введения препаратов глюкокортикоидов [3,7,14–20]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Учитывая особенности суточных ритмов секреции адренокортикотропного гормона и кортизола исследование уровня адренокортикотропного гормона и уровня общего кортизола в крови необходимо проводить в утренние часы – часы максимальной их секреции. Необходимо также учитывать биологические ритмы данного пациента, возраст, а также уточнить информацию о возможной смене часовых поясов пациентом за последние несколько дней.

- **Рекомендуется** устанавливать ПХНН, а именно дефицит глюкокортикоидов, всем пациентам с уровнем адренокортикотропного гормона в крови более двух норм при уровне общего кортизола в крови менее 138 нмоль/л (5мкг/дл) с целью назначения лечения [3,7,17,19–27]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Уровень адренокортикотропного гормона в крови более 66 пмоль/ оказывает максимальное стимулирующее действие на синтез глюкокортикоидов. Уровень общего кортизола в крови менее 138 нмоль/л при уровне адренокортикотропного гормона в

крови более этих значений подтверждает, что кора надпочечников не способна адекватно реагировать на стимуляцию адrenокортикотропным гормоном. Повышение уровня адrenокортикотропного гормона в крови на фоне нормальных значений общего кортизола в крови также может говорить о начале развития ПХНН и требует контрольного обследования пациента.

- **Рекомендуется:** при пограничных значениях уровней адrenокортикотропного гормона в крови и общего кортизола в крови проведение стимуляционного инсулинотолерантного теста (тест с инсулиновой гипогликемией) для оценки секреции кортизола и диагностики ПХНН: введение #инсулина растворимого [человеческого генно-инженерного]** в/в болюсно в дозе 0,1 Ед/кг с последующим забором крови для определения общего кортизола в крови каждые 15 минут в течение 2х часов [87]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: В подавляющем большинстве случаев нет необходимости проведения стимуляционных тестов для диагностики ПХНН, и заболевание устанавливается по снижению уровню кортизола в крови и повышенному уровню АКТГ в крови. Пациентам, имеющим пограничные уровни общего кортизола в крови от 140 до 500 нмоль/л и незначительном повышении АКТГ, рекомендовано проведение теста с аналогами АКТГ или, при их недоступности, проведения инсулинотолерантного теста.

Протокол пробы с инсулином:

1. Произвести забор крови для определения уровня общего кортизола в крови до введения препарата
2. Ввести #инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный]** в/в болюсно в дозе 0,1 Ед/кг.
3. Произвести забор крови для определения общего кортизола в крови каждые 15 минут в течение 2х часов
4. Снижение уровня глюкозы в крови ниже 2,2 ммоль/л является показателем правильно проведенного теста
5. Необходимо постоянный мониторинг состояния пациента и исследование глюкозы в капиллярной крови по глюкометру для своевременного купирования тяжелых симптомов гипогликемии.

При повышении уровня общего кортизола в крови более 500 нмоль/л ПХНН исключается. При отсутствии повышения общего кортизола в крови или его недостаточном повышении (менее 500 нмоль/л), ПХНН подтверждается.

• **Рекомендуется:** всем пациентам детского возраста с подозрением на ПХНН устанавливать дефицит минералокортикоидов при повышении уровня ренина в крови в сочетании с низким уровнем натрия в крови и повышенным уровнем калия, в сочетании или без с низким/нормальным уровнем альдостерона в крови для назначения лечения [3,17,19,20,34–38]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Повышение уровня ренина в крови, отсутствие адекватного уровню ренина в крови повышения уровня альдостерона в крови (или его снижение) вместе с электролитными нарушениями (гипонатриемия, гиперкалиемия) позволяет установить дефицит минералокортикоидов.*

Рекомендуется: всем пациентам мужского пола исследование уровня очень длинно-цепочечных жирных кислот в крови для исключения X-сцепленной адренолейкодистрофии [41,46]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется:** всем пациентам мужского пола проведение молекулярно-генетического исследования на наличие мутаций в гене *ABCD1* для исключения X-сцепленной адренолейкодистрофии при повышенных уровнях очень длинно-цепочечных жирных кислот в крови или при невозможности проведения исследования уровня очень длинно-цепочечных жирных кислот в крови [39,43]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется:** всем детям с подтвержденной ПХНН проведение молекулярно-генетического исследования на наличие мутаций в генах, связанных с развитием ПХНН для уточнения причины заболевания [39–46]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Выбор метода исследования и гена, подлежащему исследованию, зависит от возраста манифестации заболевания, пола пациента, клинической картины и семейного анамнеза (см. таблица 1).*

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется:** всем детям при предполагаемом приобретенном ненаследственном генезе заболевания проведение визуализации надпочечников: компьютерная томография надпочечников, магнитно-резонансная томография надпочечников или ультразвуковое исследование надпочечников для уточнения причины заболевания [3,12,39–46,90].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.5 Иные диагностические исследования

не предусмотрены

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Основные цели лечения ПХНН:

1. Подобрать режим и дозы глюкокортикоидов так, чтобы они максимально соответствовали физиологическому и циркадному ритму кортизола
2. Избежать развития криза надпочечниковой недостаточности (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

3.1 Лекарственная терапия ПХНН

- **Рекомендуется** немедленно начинать терапию парентеральным введением глюкокортикоидов (H02AB) до получения результатов диагностических тестов у пациентов с клинической картиной тяжелой надпочечниковой недостаточности или с признаками криза надпочечниковой недостаточности с целью стабилизации состояния [2,4,5,11,12]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Пациентам с острым тяжелым состоянием, подозрительным на криз надпочечниковой недостаточности (клиническая картина криза надпочечниковой недостаточности подробно описана в разделе 1.6 «Клиническая картина заболевания...»), необходимо начинать терапию глюкокортикоидами до установления диагноза по жизненным показаниям. Необходимо провести забор образца крови для исследования уровня общего кортизола и адренокортикотропного гормона в крови до первого введения глюкокортикоидов. При неубедительных данных или невозможности провести забор крови до введения глюкокортикоидов возможно провести диагностическое обследование пациента позже после стабилизации состояния пациента путем временной отмены или снижения дозы глюкокортикоидов.

- **Рекомендуется** использование гидрокортизона** в виде таблеток для приема внутрь в качестве препарата выбора для лечения первичной надпочечниковой недостаточности в детском возрасте (восполнение дефицита глюкокортикоидов) в средней дозе 8-12,5 мг на площадь поверхности тела (8-12,5 мг/м²) в 3 приема внутрь перорально, у подростков дозы

гидрокортизона** для приема внутрь могут достигать 15 мг/м²/сут. [3,19,20,37,38,47–57] [87].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Препаратом выбора в детском возрасте является гидрокортизон** в виде таблеток для приема внутрь. Назначения преднизолона** и дексаметазона** в виде таблеток для приема внутрь нежелательно в детском возрасте, особенно у детей с открытыми зонами роста в связи с большим риском развития передозировки данными препаратами и их негативным влиянием на рост пациента.

- **Рекомендуется:** в исключительных случаях (только при недоступности препаратов гидрокортизона** в виде таблеток для приема внутрь) назначение преднизолона** в виде таблеток для приема внутрь в дозе 2-3 мг/м² /сут в 2 приема в сутки детям старше 3-х лет или гидрокортизона в виде таблеток для приема внутрь 12-15 мг/м² /сут в 3 приема [3,19,20,37,38,47–57, 87]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Необходимо помнить, что в организме происходит активация кортизона при помощи печеночного фермента 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа, активность которой переменчива в детском возрасте, и фармакокинетика данного препарата может быть непредсказуемой.

- **Рекомендуется:** пациентам с ПХНН при наличии доказанного дефицита минералокортикоидов назначение флудрокортизона** в виде таблеток для приема внутрь в суточной дозе 0,150 мг/м² у детей до 2 лет, 0,100-0,150 мг/м² у детей до 12 лет, 0,075-0,100 мг/м² у детей старшего возраста и подростков в ут­ром с целью нормализации артериального давления и уровней натрия и калия в крови [38, 63–67] [86-88].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: При большинстве форм ПХНН имеет место дефицит минералокортикоидов. Единственным доступным минералокортикоидным препаратом является флудрокортизон** в виде таблеток для приема внутрь.

- **Рекомендуется:** новорожденным и детям первого года жизни с доказанным дефицитом минералокортикоидов дополнительно к терапии флудрокортизоном** добавление в пищу хлорида натрия для нормализации уровня натрия в крови [3,19,20,38,68,69].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: У новорожденных и у детей первого года жизни максимальная потребность в минералокортикоидах и для полной компенсации детям грудного возраста необходимо добавлять к пище 1-2 грамма хлорида натрия для обеспечения достаточного поступления натрия в организм.

- **Рекомендуется:** проводить обучение пациентов и членов его семьи вопросам обследования, терапии и особенностей образа жизни при ПХНН, а также обучать их мероприятиям, которые необходимо проводить самостоятельно в острых ситуациях и при развитии криза надпочечниковой недостаточности (адреналового криза) для профилактики развития криза надпочечниковой недостаточности [70–74].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Одной из значимых причин смерти пациентов с ПХНН является криз надпочечниковой недостаточности (адреналовый криз). В связи с этим очень важно обучение пациентов и их родственников вопросам, связанным с лечением ПХНН и профилактикой развития адреналового криза.

3.2 Терапия криза надпочечниковой недостаточности

- **Рекомендуется:** всем пациентам с подозрением на криз надпочечниковой недостаточности не дожидаясь результатов лабораторных анализов незамедлительное парентеральное введение гидрокортизона** в дозе 2 мг/кг (детям до 28 дней жизни – 4 мг/кг) с последующим продолжением введения гидрокортизона** из расчета 2 мг/кг (для детей до 28 дней жизни – 4 мг/кг) каждые 6 часов или :1) детям до 1 года – 2,5 мг в/в или в/м; 2) от 1 до 5 лет – 50 мг в/в или в/м; 3) от 6 лет и до подросткового возраста – 100 мг в/в или в/м; [3,11,20,75–80].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Всем пациентам, имеющим клиническую картину адреналового криза, необходимо произвести забор образца крови для исследования уровней натрия, калия и глюкозы в крови у пациента с установленной ранее первичной надпочечниковой недостаточностью. Если у пациента ранее не была установлена ПХНН необходимо произвести забор образца крови для исследования уровней адренокортикотропного гормона и общего кортизола в крови до начала введения глюкокортикоидов. При отсутствии возможности быстрого забора образца крови необходимо незамедлительно приступить к терапии (в случаях, если пациент еще не находится в лечебном учреждении). Всем пациентам необходимо проводить постоянный мониторинг пульса, артериального давления, регистрацию электрокардиограммы, а также исследование уровня калия и натрия в крови каждые 2 часа.

- **Рекомендуется:** детям с установленным кризом ПХНН начать парентеральное восполнение жидкости с целью нормализации объема циркулирующей крови и в зависимости от уровня глюкозы крови [3,11,20,75–80, 86, 87]:
 - при уровне глюкозы крови менее 3,5 ммоль/л – вводить в/в болюсно 10% раствор декстрозы** в дозе 2 мл/кг. Повторить измерения глюкозы через 15 минут – при необходимости повторить в/в болюсное введение 10% раствора декстрозы**
 - при шоке или средней/тяжелой дегидратации ввести в/в болюсно 0,9% раствор хлорида натрия** в дозе 10 мл/кг. Повторить при необходимости. Исследовать уровень электролитов крови незамедлительно.
 - последующая поддерживающая инфузионная терапия: 0,9% раствор хлорида натрия** или 5% раствор декстрозы** по согласованию с врачом-анестезиологом-реаниматологом.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется:** в исключительных случаях только при отсутствии гидрокортизона** использование раствора преднизолона** для терапии адреналового криза в эквивалентных гидрокортизону** дозах в/в или в/м: учитывая глюкокортикоидную активность этих препаратов, то эквивалентная доза преднизолона** составляет $\frac{1}{4}$ от расчетной дозы гидрокортизона** в мг, а метилпреднизолона** – $\frac{1}{5}$ от расчетной дозы гидрокортизона** в мг. [89].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *Применение преднизолона** и дексаметазона ** нецелесообразно при адреналовом кризе, но при отсутствии препаратов гидрокортизона** в связи с необходимостью проведения неотложных мероприятий с целью купирования жизнеугрожающего состояния возможно применение других глюкокортикоидов, преднизолона** и дексаметазона**, в дозах, эквивалентных гидрокортизону**.*

- **Рекомендуется:** при нормализации состояния и нормализации уровней натрия и калия в крови вернуться с парентерального введения гидрокортизона** к приему пероральных препаратов гидрокортизона** в стрессовых дозах (2х-3х-кратное увеличение стандартной дозы) на 24-48 часов с последующим снижением дозы до стандартных при стабильном состоянии с целью возвращения к стандартным дозам заместительной терапии [3,11,20,75–80, 86, 87].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется:** возобновить терапию флудрокортизоном** при переходе пациента на парентеральный прием препаратов гидрокортизона** для восполнения дефицита минералокортикоидов, то есть когда у пациента будет возможность приема пероральных препаратов. Эта рекомендация верна для пациентов, которые ранее получали флудрокортизон** и/или которым был подтвержден дефицит минералокортикоидов)[3,11,20,75–80, 86-87]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

Комментарий: При получении стрессовых доз гидрокортизона** этого часто достаточно для покрытия минералокортикоидного эффекта флудрокортизона**, поэтому применение этого препарата на фоне парентеральных стрессовых доз гидрокортизона** нецелесообразно. К применению флудрокортизона** возвращаются, когда пациент сможет начать принимать таблетированные формы лекарственных средств.

3.3 Профилактика адреналового криза

- **Рекомендуется:** всем пациентам с ПХНН носить браслеты или карточки с указанием имени, необходимости постоянной терапии глюко- и минералокортикоидами, рекомендациями по оказанию экстренной медицинской помощи, телефона доверенного лица для своевременного установления причины нарушения сознания и оказания ему адекватной помощи [70–74].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –4)

- **Рекомендуется:** всем пациентам с ПХНН иметь при себе набор для неотложной медицинской помощи (ампула гидрокортизона** (или преднизолона**), шприц медицинский одноразовый) для своевременного оказания помощи при ухудшении состоянии [70–74].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется:** пациентам для профилактики развития адреналового криза увеличивать дозу гидрокортизона** в 2-3 раза или переходить на парентеральное введение гидрокортизона** в стрессовых ситуациях в зависимости от тяжести состояния и силы воздействующего стрессового фактора [3,4,10,75,77,79–84]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: При повышении температуры тела более 38°C, других острых и стрессовых состояниях пациентам с ПХНН необходимо увеличение суточной дозы гидрокортизона** в 2-3 раза, при выраженной гипертермии - увеличение дозы гидрокортизона** в 3 раза. При температуре тела менее 38°C или отсутствии повышения температуры тела необходимо ориентироваться на самочувствие пациента: при развитии слабости и плохом самочувствии рекомендовано увеличить суточную дозу гидрокортизона** в 2-3 раза.

*Увеличение дозы гидрокортизона** в 2-3 раза возможно при действии других стрессовых факторов – инвазивные и неинвазивные медицинские манипуляции, выраженный эмоциональный стресс.*

- **Рекомендуется:** при заболеваниях, сопровождающихся невозможностью перорального приема гидрокортизона (острые кишечные инфекции, травмы, повторная рвота без инфекции и др. однократное в/м введение гидрокортизона** из расчета 2 мг/кг (максимально 100 мг) или детям до 1 года - 25 мг в/м, от 1 до 5 лет - 50 мг в/м, от 6 и старше – 100 мг в/м для обеспечения потребности в глюкокортикоидах до 6 часов. [3,4,10,75,77,79–84, 86, 87].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

Комментарий: Парентеральное введение гидрокортизона** позволит за это время обратиться за специализированной медицинской помощью. При сохраняющемся плохом самочувствии, рвоте через 6 часов необходимо повторить введение гидрокортизона**.

3.4. Диетотерапия

Диетотерапия не предусмотрена

3.5. Обезболивание

Специальные методы обезболивания не предусмотрены

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Специфические реабилитационные мероприятия не разработаны

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- **Рекомендуется:** всем пациентам с ПХНН находиться под диспансерным наблюдением врача-детского эндокринолога для контроля за эффективностью терапии, отсутствия осложнений и коррекции терапии [35,38,47–50,56–59,61,63,64,85]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

- **Рекомендуется:** всем пациентам с ПХНН 1 раз в 3-6 месяцев проводить обследование для оценки необходимости коррекции терапии по следующим показателям [35,38,47–50,56–59,61,63,64,85]:

1. Данные осмотра – скорость роста, динамика массы тела, артериальное давление, оценка кожных покровов и слизистых, оценка самочувствия;
2. Исследование уровня ренина в крови (или определение активности ренина плазмы), исследование уровней калия и натрия крови

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: необходимо регулярное обследование у врача-детского эндокринолога или врача-педиатра для коррекции терапии. Терапия глюкокортикоидами подбирается по самочувствию пациента, динамике массы тела, скорости роста. Коррекция дозы флудрокортизона** проводится на основании результатов измерения артериального давления на периферических артериях, исследования уровня натрия, калия и ренина в крови (или определения активности ренина плазмы).

- **Рекомендуется:** мониторинг за терапией глюкокортикоидами проводить на основании оценки самочувствия, скорости роста, массы тела, артериального давления пациента для коррекции и подбора терапии [47–62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: При коррекции доз глюкокортикоидов при ПХНН необходимо ориентироваться в первую очередь на самочувствие пациента, на темпы набора массы тела и скорость роста. Дефицит глюкокортикоидов будет проявляться отсутствием прибавки в весе, слабостью, вялостью, гипогликемическими состояниями. Избыток глюкокортикоидов будет проявляться быстрым набором массы тела по кушингоидному типу, снижением темпов роста, повышением артериального давления.

- **Рекомендуется** мониторинг за терапией минералокортикоидами проводить на основании клинической оценки, измерения артериального давления на периферических артериях, результатов исследования уровней натрия и калия в крови, исследования уровня ренина в крови или определения активности ренина плазмы для решения вопроса о коррекции дозы флудрокортизона** [38,63–67][86-88].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Для подбора дозы флудрокортизона** важна клиническая оценка состояния пациента (тяга к соли, постуральная гипотензия, неудовлетворительный набор массы тела при дефиците флудрокортизона** и гипертензия, отеки при избытке флудрокортизона**). Также необходимо ориентироваться на результаты исследования уровней натрия и калия в крови, исследования уровня ренина в крови или определения активности ренина плазмы.

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

1. Экстренная госпитализация детей в стационар с признаками адреналового криза для уточнения диагноза и проведения экстренных мероприятий по купированию криза;
2. Экстренная госпитализация детей в стационар с установленным диагнозом ПХНН при возникновении адреналового криза;
3. Плановая госпитализация в стационар или дневной стационар детей с подозрением на ПХНН при отсутствии возможности проведения первичного обследования в полном объеме амбулаторно, в том числе детей из групп риска по развитию ПХНН (пациенты с наследственными синдромами, при которых может развиваться ПХНН);
4. Плановая госпитализация в стационар или дневной стационар детей с установленным диагнозом ПХНН при отсутствии возможности проведения динамического обследования в полном объеме амбулаторно;

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1. В случае экстренной госпитализации ребенка с кризом надпочечниковой недостаточности выписка из стационара осуществляется после купирования криза надпочечниковой недостаточности и перевода ребенка на прием таблетированных препаратов;
2. В случае госпитализации ребенка с подозрением на ПХНН выписка пациента из стационара или дневного стационара осуществляется после уточнения диагноза и определения тактики лечения;
3. В случае госпитализации ребенка с установленным диагнозом ПХНН для динамического обследования и коррекции терапии пациент может быть выписан после завершения предусмотренного клиническими рекомендациями объема обследования и коррекции получаемой терапии.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Проведение пациентам с ПХНН инвазивных вмешательств под общей анестезией требует перехода на парентеральные формы гидрокортизона** или введение стрессовых доз гидрокортизона** [75, 79, 80, 87]

- **Рекомендуется:** при малых вмешательствах, НЕ требующих общей анестезии (биопсия кожи, удаление зубов и другие стоматологические процедуры, МРТ и др.) до процедуры увеличить дозу гидрокортизона** в 2-3 раза, а после процедуры вернуться к прежним дозам, а если сохраняется боль или плохое самочувствие, то в течение 24 часов

продолжить стрессовые дозы перорального гидрокортизона** (увеличить дозу в 2-3 раза от стандартной дозы пациента) с целью профилактики криза ПХНН [75,79,80][87].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

- **Рекомендуется:** при малых вмешательствах, требующих общей анестезии (длительностью не более 90 минут (МРТ, эндоскопия, удаление зубов под общей анестезией) с целью профилактики адреналового криза перед вмешательством парентеральное (в/в или в/м) введение гидрокортизона** в дозе 2 мг/кг (у детей до 28 дней жизни или у недоношенных детей со скорректированным гестационным возрастом менее 28 дней - 4 мг/кг), а после процедуры вернуться к прежним дозам, а если сохраняется боль или плохое самочувствие, то в течение 24 часов продолжить стрессовые дозы перорального гидрокортизона** (увеличить дозу в 2-3 раза от стандартной дозы пациента) [75,79,80,87].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

- **Рекомендуется:** при больших инвазивных вмешательствах (хирургические операции с общей анестезией, тяжелые травмы и состояниях, требующих интенсивной терапии) с целью профилактики адреналового криза непосредственно перед анестезией введение гидрокортизона** в дозе 2 мг/кг в/в болюсно или в/м (у детей до 28 дней жизни или у недоношенных детей со скорректированным гестационным возрастом менее 28 дней – 4 мг/кг) с последующим продолжением введения гидрокортизона** в/в капельно со скоростью из расчета:

- при массе тела менее 10 кг: 25 мг за 24 часа;

- при массе тела 10-20 кг: 50 мг за 24 часа;

- при массе тела более 20 кг: у допубертатных детей– 100 мг за 24 часа, а у детей с началом пубертата - 150 мг за 24 часа;

- при массе тела более 80 кг: 200 мг за 24 часа.

В послеоперационном периоде возможно продолжить введение в/в капельно в указанных выше дозах или перейти на в/в болюсное или в/м введение гидрокортизона** из расчета 1-2 мг/кг каждые 6 часов [75,79,80][87].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

- **Рекомендуется:** после больших инвазивных манипуляций, потребовавших парентерального введения гидрокортизона**, после стабилизации состояния перейти на пероральный прием гидрокортизона** в стрессовых дозах (увеличить стандартную суточ-

ную дозу пациента в 2-3 раза) на 24-48 часов с последующим снижением дозы до обычных для пациента с целью возвращения к стандартным дозам заместительной терапии. При возобновлении перорального приема глюкокортикоидов – вернуть пациенту флуодрокортизон** в обычной дозе, если пациент получал его до вмешательства с целью возвращения к стандартным дозам заместительной терапии (у пациента была подтверждена минералокортикоидная недостаточность) [75,79,80][87].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	При проведении диагностики ПХНН выполнено исследование уровней калия, натрия, адренокортикотропного гормона, общего кортизола в крови	да/нет
2.	При динамическом наблюдении за пациентом с ПХНН выполнено исследование уровней калия, натрия	да/нет
3.	При постановке диагноза ПХНН назначена терапия глюкокортикоидами (гидрокортизон**, преднизолон** или кортизон), при наличии показаний - флудрокортизон**	да/нет
4.	Проводится динамическое наблюдение за пациентом с установленным диагнозом ПХНН не реже 1 раза в 6 мес.	да/нет
5.	При динамическом наблюдении за пациентом с ПХНН на приеме выполнено измерение роста и массы тела с оценкой динамики данных показателей	да/нет
6.	При динамическом наблюдении за пациентом с ПХНН выполнено измерение артериального давления на периферических артериях.	да/нет
7.	При динамическом наблюдении за пациентом с ПХНН при необходимости выполнена коррекция терапии на основании результатов обследования: данных осмотра (скорость роста, масса тела, артериальное давление, оценка самочувствия, оценка кожных покровов) и лабораторных данных (уровни калия и натрия в крови)	да/нет

Список литературы

1. Дедов И.И., Петеркова В.А. Руководство по детской эндокринологии. Москва: Универсум Паблишинг, 2006. 600 р.
2. Charmandari E., Nicolaides N.C., Chrousos G.P. Adrenal insufficiency // The Lancet. 2014. Vol. 383, № 9935. P. 2152–2167.
3. Kirkgoz T., Guran T. Primary adrenal insufficiency in children: Diagnosis and management // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2018. Vol. 32, № 4. P. 397–424.
4. Park J., Didi M., Blair J. The diagnosis and treatment of adrenal insufficiency during childhood and adolescence // Arch. Dis. Child. 2016. Vol. 101, № 9. P. 860–865.
5. Ventura M. et al. The spectrum of pediatric adrenal insufficiency: insights from 34 years of experience // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2019. Vol. 32, № 7. P. 721–726.
6. Oelkers W. Adrenal Insufficiency // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 335, № 16. P. 1206–1212.
7. Oelkers W., Diederich S., Bähr V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992. Vol. 75, № 1. P. 259–264.

8. Jones D.A., Miras A., Tringham J.R. Addison's disease: a diagnostic challenge // *Br. J. Hosp. Med.* 2008. Vol. 69, № Sup12. P. 192–195.
9. Bleicken B. et al. Delayed Diagnosis of Adrenal Insufficiency Is Common: A Cross-Sectional Study in 216 Patients // *Am. J. Med. Sci.* 2010. Vol. 339, № 6. P. 525–531.
10. White P.C., Speiser P.W. Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency // *Endocr. Rev.* 2000. Vol. 21, № 3. P. 245–291.
11. Rushworth R.L., Torpy D.J., Falhammar H. Adrenal crises: perspectives and research directions // *Endocrine.* 2017. Vol. 55, № 2. P. 336–345.
12. Bornstein S.R. et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 101, № 2. P. 364–389.
13. Chakera A.J., Vaidya B. Addison Disease in Adults: Diagnosis and Management // *Am. J. Med.* 2010. Vol. 123, № 5. P. 409–413.
14. Sarah L T., Jill J., Kelly J. S. Morning Cortisol Levels Affected by Sex and Pubertal Status in Children and Young Adults // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2013. Vol. 5, № 2. P. 85–89.
15. Kazlauskaite R., Maghnie M. Pitfalls in the Diagnosis of Central Adrenal Insufficiency in Children // *Endocrine Development* / ed. Loche S. et al. S. Karger AG, 2010. Vol. 17. P. 96–107.
16. Schmidt I.L. et al. Diagnosis of Adrenal Insufficiency: Evaluation of the Corticotropin-Releasing Hormone Test and Basal Serum Cortisol in Comparison to the Insulin Tolerance Test in Patients with Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88, № 9. P. 4193–4198.
17. Betterle C. et al. The natural history of adrenal function in autoimmune patients with adrenal autoantibodies // *J. Endocrinol.* 1988. Vol. 117, № 3. P. 467–475.
18. El-Farhan N. et al. Method-specific serum cortisol responses to the adrenocorticotrophin test: comparison of gas chromatography-mass spectrometry and five automated immunoassays // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2013. Vol. 78, № 5. P. 673–680.
19. Nisticò D. et al. Pediatric Adrenal Insufficiency: Challenges and Solutions // *Ther. Clin. Risk Manag.* Informa UK Limited, 2022. Vol. Volume 18. P. 47–60.
20. Bowden S.A., Henry R. Pediatric Adrenal Insufficiency: Diagnosis, Management, and New Therapies // *Int. J. Pediatr.* Hindawi Limited, 2018. Vol. 2018. P. 1–8.
21. Pecori Giraldi F. et al. Assessment of ACTH assay variability: a multicenter study // *Eur. J. Endocrinol.* 2011. Vol. 164, № 4. P. 505–512.
22. Van Rijn J.L.M.L. et al. Evaluation of ACTH immunoradiometric assays // *Clin. Biochem.* 1996. Vol. 29, № 1. P. 93–95.

23. Baker P.R. et al. Haplotype Analysis Discriminates Genetic Risk for DR3-Associated Endocrine Autoimmunity and Helps Define Extreme Risk for Addison's Disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95, № 10. P. E263–E270.
24. Hägg E., Asplund K., Lithner F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1987. Vol. 26, № 2. P. 221–226.
25. Jenkins D. et al. Use of ACTH in the diagnosis of adrenal cortical insufficiency // Am. J. Med. 1955. Vol. 18, № 1. P. 3–14.
26. Oelkers W. et al. Dose-Response Relationships Between Plasma Adrenocorticotropin (ACTH), Cortisol, Aldosterone, and 18-Hydroxycorticosterone After Injection of ACTH-(1–39) or Human Corticotropin-Releasing Hormone in Man* // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1988. Vol. 66, № 1. P. 181–186.
27. Lee M.K.V. et al. Cortisol: ACTH ratio to test for primary hypoadrenalism: a pilot study // Postgrad. Med. J. 2013. Vol. 89, № 1057. P. 617–620.
28. Klose M. et al. Factors Influencing the Adrenocorticotropin Test: Role of Contemporary Cortisol Assays, Body Composition, and Oral Contraceptive Agents // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92, № 4. P. 1326–1333.
29. Magnotti M., Shimshi M. Diagnosing Adrenal Insufficiency: Which Test is Best—The 1-μG or the 250-μG Cosyntropin Stimulation Test? // Endocr. Pract. 2008. Vol. 14, № 2. P. 233–238.
30. May M.E., Carey R.M. Rapid adrenocorticotrophic hormone test in practice. Retrospective review // Am. J. Med. 1985. Vol. 79, № 6. P. 679–684.
31. Oelkers W. The role of high- and low-dose corticotropin tests in the diagnosis of secondary adrenal insufficiency // Eur. J. Endocrinol. 1998. Vol. 139, № 6. P. 567–570.
32. Pura M. et al. The low-dose (1 μg) Cosyntropin Test (LDT) for Primary Adrenocortical Insufficiency: Defining the Normal Cortisol Response and Report on First Patients with Addison Disease Confirmed with LDT // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2009. Vol. 118, № 03. P. 151–157.
33. Kazlauskaite R. et al. Corticotropin Tests for Hypothalamic-Pituitary- Adrenal Insufficiency: A Metaanalysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93, № 11. P. 4245–4253.
34. Saenger P. et al. Progressive Adrenal Failure in Polyglandular Autoimmune Disease* // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1982. Vol. 54, № 4. P. 863–868.
35. Coco G. et al. Estimated Risk for Developing Autoimmune Addison's Disease in Patients with Adrenal Cortex Autoantibodies // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91, № 5. P. 1637–1645.

36. De Bellis A. et al. Remission of subclinical adrenocortical failure in subjects with adrenal autoantibodies. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993. Vol. 76, № 4. P. 1002–1007.
37. Bala N.M. et al. Autoimmune Primary Adrenal Insufficiency in Children // J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. Galenos Yayinevi, 2022. Vol. 14, № 3. P. 308–312.
38. Esposito D., Pasquali D., Johannsson G. Primary Adrenal Insufficiency: Managing Mineralocorticoid Replacement Therapy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2018. Vol. 103, № 2. P. 376–387.
39. Conrad K. et al. Autoantibody diagnostics in clinical practice // Autoimmun. Rev. 2012. Vol. 11, № 3. P. 207–211.
40. Winqvist O., Karlsson F.A., Kämpe O. 21-hydroxylase, a major autoantigen in idiopathic Addison's disease // The Lancet. 1992. Vol. 339, № 8809. P. 1559–1562.
41. Laureti S. et al. Etiological Diagnosis of Primary Adrenal Insufficiency Using an Original Flowchart of Immune and Biochemical Markers ¹ // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83, № 9. P. 3163–3168.
42. Speiser P.W. et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95, № 9. P. 4133–4160.
43. Bornstein S.R. Predisposing Factors for Adrenal Insufficiency // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360, № 22. P. 2328–2339.
44. Vita J.A. et al. Clinical clues to the cause of Addison's disease // Am. J. Med. 1985. Vol. 78, № 3. P. 461–466.
45. Horn M.A. et al. Screening for X-linked adrenoleukodystrophy among adult men with Addison's disease // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2013. Vol. 79, № 3. P. 316–320.
46. Laureti S. et al. X-linked adrenoleukodystrophy is a frequent cause of idiopathic Addison's disease in young adult male patients. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81, № 2. P. 470–474.
47. Nickelsen T., Schulz F., Demisch K. Studies on Cortisol Substitution Therapy in Patients with Adrenal Insufficiency // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2009. Vol. 82, № 04. P. 35–41.
48. Czock D. et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Systemically Administered Glucocorticoids: // Clin. Pharmacokinet. 2005. Vol. 44, № 1. P. 61–98.
49. Simon N. et al. Pharmacokinetic Evidence for Suboptimal Treatment of Adrenal Insufficiency with Currently Available Hydrocortisone Tablets: // Clin. Pharmacokinet. 2010. Vol. 49, № 7. P. 455–463.
50. Peacey S.R. et al. Glucocorticoid replacement therapy: are patients over treated and does it matter? // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1997. Vol. 46, № 3. P. 255–261.

51. Howlett T.A. An Assessment of Optimal Hydrocortisone Replacement Therapy // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1997. Vol. 46, № 3. P. 263–268.
52. Laureti S., Falorni A., Santeusanio F. Improvement of treatment of primary adrenal insufficiency by administration of cortisone acetate in three daily doses // J. Endocrinol. Invest. 2003. Vol. 26, № 11. P. 1071–1075.
53. Barbetta L. et al. Comparison of different regimens of glucocorticoid replacement therapy in patients with hypoadrenalism // J. Endocrinol. Invest. 2005. Vol. 28, № 9. P. 632–637.
54. Ekman B. et al. A randomized, double-blind, crossover study comparing two- and four-dose hydrocortisone regimen with regard to quality of life, cortisol and ACTH profiles in patients with primary adrenal insufficiency // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2012. Vol. 77, № 1. P. 18–25.
55. Forss M. et al. Current practice of glucocorticoid replacement therapy and patient-perceived health outcomes in adrenal insufficiency - a worldwide patient survey // BMC Endocr. Disord. 2012. Vol. 12, № 1. P. 8.
56. Bonfig W. et al. Hydrocortisone Dosing during Puberty in Patients with Classical Congenital Adrenal Hyperplasia: An Evidence-Based Recommendation // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94, № 10. P. 3882–3888.
57. Grigorescu-Sido A. et al. Growth Analysis in Patients with 21-Hydroxylase Deficiency Influence of Glucocorticoid Dosage, Age at Diagnosis, Phenotype and Genotype on Growth and Height Outcome // Horm. Res. Paediatr. 2003. Vol. 60, № 2. P. 84–90.
58. Purnell J.Q. et al. Association of 24-Hour Cortisol Production Rates, Cortisol-Binding Globulin, and Plasma-Free Cortisol Levels with Body Composition, Leptin Levels, and Aging in Adult Men and Women // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89, № 1. P. 281–287.
59. Plat L. et al. Metabolic Effects of Short-Term Elevations of Plasma Cortisol Are More Pronounced in the Evening Than in the Morning¹ // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84, № 9. P. 3082–3092.
60. Fariss B.L. et al. Comparison of Absorption of Cortisone Acetate and Hydrocortisone Hemisuccinate* // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1978. Vol. 47, № 5. P. 1137–1140.
61. Filipsson H. et al. The Impact of Glucocorticoid Replacement Regimens on Metabolic Outcome and Comorbidity in Hypopituitary Patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91, № 10. P. 3954–3961.
62. Wiegand S. et al. Reduced 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity in obese boys // Eur. J. Endocrinol. 2007. Vol. 157, № 3. P. 319–324.
63. Williams G.H. et al. Studies of the control of plasma aldosterone concentration in normal man // J. Clin. Invest. 1972. Vol. 51, № 7. P. 1731–1742.

64. Fiad T.M. et al. The role of plasma renin activity in evaluating the adequacy of mineralocorticoid replacement in primary adrenal insufficiency // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1996. Vol. 45, № 5. P. 529–534.
65. Keilholz U., Guthrie G.P. Case Report: Adverse Effect of Phenytoin on Mineralocorticoid Replacement with Fludrocortisone in Adrenal Insufficiency // Am. J. Med. Sci. 1986. Vol. 291, № 4. P. 280–283.
66. Ross I.L. et al. Cardiovascular Risk Factors in Patients with Addison's Disease: A Comparative Study of South African and Swedish Patients // PLoS ONE / ed. Stover C.M. 2014. Vol. 9, № 3. P. e90768.
67. Inder W.J., Meyer C., Hunt P.J. Management of hypertension and heart failure in patients with Addison's disease // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2015. Vol. 82, № 6. P. 789–792.
68. Neumann U. et al. Treatment of congenital adrenal hyperplasia in children aged 0–3 years: a retrospective multicenter analysis of salt supplementation, glucocorticoid and mineralocorticoid medication, growth and blood pressure // Eur. J. Endocrinol. Oxford University Press (OUP), 2022. Vol. 186, № 5. P. 587–596.
69. Mullis P.E., Hindmarsh P.C., Brook C.G.D. Sodium chloride supplement at diagnosis and during infancy in children with salt-losing 21-hydroxylase deficiency // Eur. J. Pediatr. Springer Science and Business Media LLC, 1990. Vol. 150, № 1. P. 22–25.
70. Repping-Wuts H.J.W.J. et al. A glucocorticoid education group meeting: an effective strategy for improving self-management to prevent adrenal crisis // Eur. J. Endocrinol. 2013. Vol. 169, № 1. P. 17–22.
71. Harsch I.A. et al. Cortisone replacement therapy in endocrine disorders - quality of self-care // J. Eval. Clin. Pract. 2010.
72. Braatvedt G.D., Newrick P.G., Corrall R.J. Patients' self administration of hydrocortisone. // BMJ. 1990. Vol. 301, № 6764. P. 1312–1312.
73. Fleming L.K., Rapp C.G., Sloane R. Caregiver Knowledge and Self-Confidence of Stress Dosing of Hydrocortisone in Children With Congenital Adrenal Hyperplasia // J. Pediatr. Nurs. 2011. Vol. 26, № 6. P. e55–e60.
74. Quinkler M. et al. A European Emergency Card for adrenal insufficiency can save lives // Eur. J. Intern. Med. 2015. Vol. 26, № 1. P. 75–76.
75. Miller B.S. et al. Emergency Management of Adrenal Insufficiency in Children: Advocating for Treatment Options in Outpatient and Field Settings // J. Investig. Med. SAGE Publications, 2020. Vol. 68, № 1. P. 16–25.
76. Bizzarri C. et al. Adrenal crisis in infants and young children with adrenal insufficiency: Management and prevention // Front. Endocrinol. Frontiers Media SA, 2023. Vol. 14.

77. White K., Arlt W. Adrenal crisis in treated Addison's disease: a predictable but under-managed event // *Eur. J. Endocrinol.* 2010. Vol. 162, № 1. P. 115–120.
78. On Behalf of Endo ERN (MTG1) et al. Therapy options for adrenal insufficiency and recommendations for the management of adrenal crisis // *Endocrine. Springer Science and Business Media LLC*, 2021. Vol. 71, № 3. P. 586–594.
79. Woodcock T. et al. Guidelines for the management of glucocorticoids during the peri-operative period for patients with adrenal insufficiency: Guidelines from the Association of Anaesthetists, the Royal College of Physicians and the Society for Endocrinology UK // *Anaesthesia. Wiley*, 2020. Vol. 75, № 5. P. 654–663.
80. Mushtaq T. et al. Emergency and perioperative management of adrenal insufficiency in children and young people: British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes consensus guidance // *Arch. Dis. Child. BMJ*, 2023. Vol. 108, № 11. P. 871–878.
81. Allolio B. EXTENSIVE EXPERTISE IN ENDOCRINOLOGY: Adrenal crisis // *Eur. J. Endocrinol.* 2015. Vol. 172, № 3. P. R115–R124.
82. Hahner S. et al. High Incidence of Adrenal Crisis in Educated Patients With Chronic Adrenal Insufficiency: A Prospective Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100, № 2. P. 407–416.
83. Reisch N. et al. Frequency and causes of adrenal crises over lifetime in patients with 21-hydroxylase deficiency // *Eur. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 167, № 1. P. 35–42.
84. Fonseca V. et al. Acute adrenal crisis precipitated by thyroxine. // *BMJ*. 1986. Vol. 292, № 6529. P. 1185–1186.
85. Erichsen M.M. et al. Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death // *Eur. J. Endocrinol.* 2009. Vol. 160, № 2. P. 233–237.
86. Husebye E.S., Pearce S.H., Krone N.P., Kampe O. Adrenal insufficiency // *Lancet*. 2021. Vol. 397, № 10274. P. 613–629. УДД 5 УУР С
87. Дедов И.И., Петеркова В.А.. Справочник детского эндокринолога // 3-е изд., испр. и доп. – Москва: Литтерра, 2020. – 496 стр.
88. Ovejero García M.T. et al. Primary adrenal insufficiency: case study in 5 tertiary hospitals // *An. Pediatr.* 2024. Vol. 101, № 5. P. 303–309.
89. Çamtosun E, Sangün Ö. Treatment and Prevention of Adrenal Crisis and Family Education. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2025 Jan 10;17(Suppl 1):80-92. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2024.2024-6-12-S.
90. Yokoyama K et al. Advances in multimodal imaging for adrenal gland disorders: integrating CT, MRI, and nuclear medicine. *Jpn J Radiol.* 2025 Jun;43(6):903-926. doi: 10.1007/s11604-025-01732-6.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

РУКОВОДИТЕЛИ:

Петеркова Валентина Александровна – академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, научный руководитель Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И.Дедова» Минздрава России, заведующая кафедрой детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И.Дедова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист эндокринолог Минздрава России.

Безлепкина Ольга Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Центра - директор Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И.Дедова» Минздрава России, профессор кафедры детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России.

АВТОРЫ ТЕКСТА:

Созаева Лейла Салиховна - кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения опухолей эндокринной системы Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России.

Чугунов Игорь Сергеевич - кандидат медицинских наук, заведующий детским отделением опухолей эндокринной системы Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им.академика И.И. Дедова» Минздрава России,

Колодкина Анна Александровна - кандидат медицинских наук, заведующая отделением наследственных заболеваний и эндокринопатий раннего возраста Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И.Дедова» Минздрава России.

Калинченко Наталья Юрьевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения опухолей эндокринной системы Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им.академика И.И. Дедова» Минздрава России.

Еникеева Софья Рустемовна - научный сотрудник отделения опухолей эндокринной системы Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И.Дедова» Минздрава России.

Копылова Ирина Александровна - кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения опухолей эндокринной системы Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России.

ЭКСПЕРТЫ

Башнина Елена Борисовна - доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова ФГОУВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», главный внештатный специалист детский эндокринолог Северо-Западного ФО.

Галкина Галина Александровна - доктор медицинских наук, заведующая детским эндокринным отделением НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Ростовской области, главный внештатный специалист детский эндокринолог Южного ФО.

Кияев Алексей Васильевич - доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО "Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России, руководитель Центра детской эндокринологии ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», главный внештатный специалист детский эндокринолог Свердловской области, главный внештатный специалист детский эндокринолог Уральского ФО.

Кострова Ирина Борисовна - заведующая отделением детской эндокринологии ГБУ "Детская республиканская клиническая больница им. Н. М. Кураева", главный внештатный специалист детский эндокринолог республики Дагестан, главный внештатный специалист детский эндокринолог Северо - Кавказского ФО.

Малиевский Олег Артурович - доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Приволжского Федерального округа.

Петрайкина Елена Ефимовна - доктор медицинских наук, директор Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог г. Москвы, главный внештатный специалист детский эндокринолог Центрального ФО.

Самсонова Любовь Николаевна - доктор медицинских наук, заведующая кафедрой детской эндокринологии ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России.

Таранушенко Татьяна Евгеньевна - доктор медицинских наук, заведующая кафедрой педиатрии института последипломного образования ГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Красноярского края, главный внештатный специалист детский эндокринолог Сибирского ФО.

Конфликт интересов: авторы клинических рекомендаций декларируют отсутствие конфликта интересов. Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Указания, представленные в настоящих рекомендациях, основаны на систематическом обзоре литературы, выполненном членами группы. Для обзорного изучения были представлены статьи, опубликованные до 2024 г. Эксперты в составе группы выполнили обзор этих данных и отдельных статей с максимальным уровнем доказательности.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врач - детский эндокринолог
2. врач-педиатр
3. врач-анестезиолог-реаниматолог

Таблица 11. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 12. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа

3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 13. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

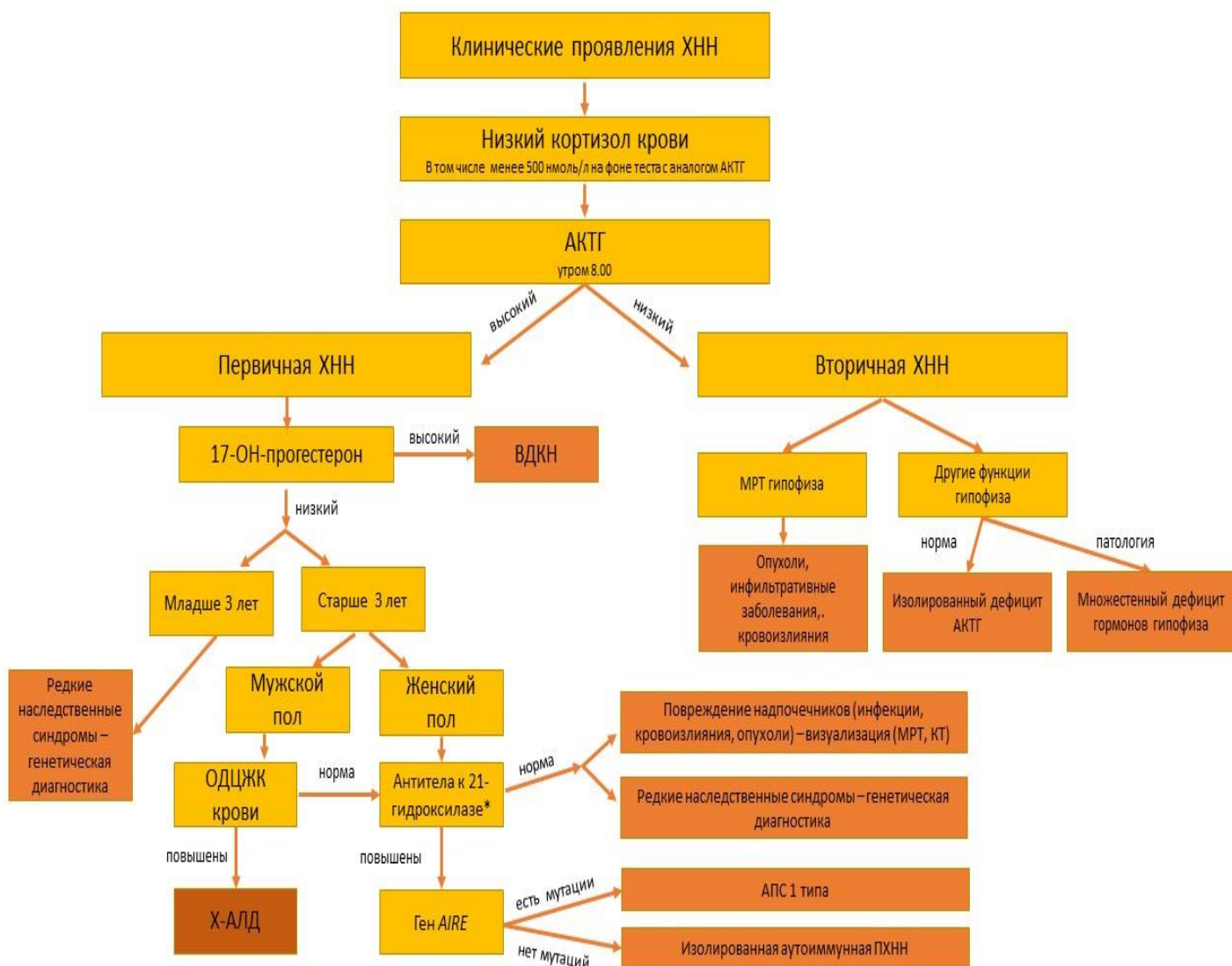
Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Приказ Минздрава России от 09.11.2012 N 863н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при хронической надпочечниковой недостаточности" (Зарегистрировано в Минюсте России 18.03.2013 N 27732)

Актуальные инструкции по применению лекарственных препаратов расположены на официальном сайте Минздрава России <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (<http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>).

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



*при невозможности исследования антител к 21-гидроксилазе исключаем АПС 1 типа и далее переходим к исключению других наследственных синдромом и повреждения надпочечников

Приложение В. Информация для пациента

Надпочечники – что это такое?

Надпочечники – это два небольших треугольных «комочка» весом всего лишь около 10 г, которые разместились НАД почками, поэтому они так и называются НАДПОЧЕЧНИКИ. Они есть у каждого человека.

Зачем нужны надпочечники?

Надпочечники – это эндокринные железы, которые производят очень важные для организма вещества – **гормоны**.

Внутренняя («мозговая») часть надпочечника производит адреналин.

Наружная часть, ее называют «кора надпочечника», производит **кортикостероиды** (кортизол, альдостерон и андрогены):

- **КОРТИЗОЛ** – гормон, который помогает правильно использовать запасы энергии в организме (глюкозу, белки, жиры) и регулирует работу каждой клетки Вашего тела. Кроме того, кортизол помогает человеку бороться с стрессом и инфекциями, придает силы и энергию.
- **АЛЬДОСТЕРОН** – тоже гормон, который производят надпочечники. Он контролирует, чтобы в Вашем организме было столько воды, калия и натрия, сколько необходимо, чтобы правильно работало сердце, почки и все другие органы, поддерживает нормальное артериальное давление.
- **АНДРОГЕНЫ** – мужские половые гормоны, которые вырабатываются в надпочечниках в небольшом количестве.

Что такое надпочечниковая недостаточность?

Надпочечниковой недостаточность означает, что в организме не хватает кортизола. Часто не хватает еще и альдостерона. Без кортизола и альдостерона человек жить не может. Если кортизола не хватает, то человек становится слабым, у него пропадает аппетит, нет сил играть, работать, учиться, а иногда даже ходить:

- Если не хватает альдостерона, то соль (натрий) начинает уходить из организма вместе с водой. Люди начинают больше употреблять соли в пищу, чтобы возместить ее нехватку. Про детей часто родители говорят, что он «ест соль из солонки»

Симптомами так называемой «потери соли» могут быть рвота, понос, обезвоживание. Врачи называют это состояние «сольтеряющий криз»

Симптомы надпочечниковой недостаточности

- Потемнение кожных покровов (смуглость, «бронзовая кожа», «загар», темные локти и колени)

- Необычно быстрая утомляемость и чрезмерная усталость
- Головокружение
- Очень низкое артериальное давление
- Тошнота, рвота
- Понос (диарея)
- Плохой аппетит
- Боли в животе
- Мышечная слабость
- Потеря массы тела без объективных причин
- Тяга к соленой пище
- Депрессия
- Низкий уровень глюкозы в крови

При появлении таких симптомов нужно незамедлительно сообщить об этом Вашему доктору, который поможет определить, связано ли это с надпочечниковой недостаточностью и назначить обследование и лечение.

Почему надпочечники неправильно работают?

Известно много причин, по которым надпочечники перестают производить достаточно кортизола и альдостерона.

- **Врожденные наследственные заболевания надпочечников** (врожденная дисфункция коры надпочечников, врожденная гипоплазия надпочечников, адренолейкодистрофия и другие более редкие причины).

У детей чаще всего надпочечниковая недостаточность проявляется в результате генетического дефекта. Происходит сбой на «фабрике производства кортизола и альдостерона», которая размещается в надпочечниках. Эту «фабрику» называют стероидогенезом. На ней работает много помощников (ферментов), которые «собирают» гормоны из нужных частей.

Если кто-то из ферментов-помощников не работает, или нет необходимых деталей, то не получается произвести нужные гормоны в нужном количестве. Это и называется «недостаточность гормонов коры надпочечников» **или «надпочечниковая недостаточность»**.

- **Аутоиммунная надпочечниковая недостаточность, или Болезнь Аддисона.**

Такой вид надпочечниковой недостаточности встречается и у детей, и у взрослых. В этих случаях «фабрика производства гормонов» в надпочечниках просто разрушилась. Этому виной может быть аутоиммунный процесс, в результате которого вырабатываются «ауто-антитела» - вещества, которые по «ошибке» выработала собственная иммунная система против своих же надпочечников. В этом виноваты снова гены. Иногда, гораздо реже, надпочечники разрушаются в результате кровоизлияния, инфекции (туберкулез и другие) или опухоли.

- **Хирургическое удаление надпочечников (адреналэктомия)**

Бывает, что врачам-хирургам пришлось удалить оба надпочечника, чтобы вылечить от другой более опасной болезни.

- **Болезни гипофиза**

Надпочечники могут неправильно работать также при болезнях гипофиза. Гипофиз вырабатывает важный для надпочечников адренокортикотропный гормон, который стимулирует работу надпочечника. Если в результате заболеваний гипофиза адренокортикотропного гормона не хватает, «здоровые» надпочечники не получают «команду сверху» и перестают вырабатывать кортизол. Врачи называют это **«вторичная надпочечниковая недостаточность»**.

Почти всегда для того, чтобы установить точную причину заболевания, необходимо провести сложные исследования крови пациента: генетические исследования - поиск «поломок» (мутаций) в генах, и/или анализ на специфические аутоантитела в крови.

Как жить, если надпочечники не работают?

Существуют лекарства, которые полностью заменят недостающие гормоны - глюкокортикоиды. Такое лечение называют **«заместительная терапия»**.

Дозы и режим приема и какие именно препараты использовать (сколько раз в день и в какое время) порекомендует вам врач-детский эндокринолог.

ВСЕГДА надо принимать лекарства в назначенное время. Пропуск приема лекарств может быть очень опасен для вас. Если все же вы случайно пропустили прием, выпейте дозу позже или две дозы одновременно

При резком ухудшении состояния – сильной слабости, тошноте, обмороке судорогах, потере сознания и повторной рвоте - вводить внутримышечно суспензию гидрокортизона** 50-100 мг для детей старше 5 лет (50 мг детям до 5 лет) до приезда бригады скорой помощи. Если вам предстоит хирургическое вмешательство (операция), посоветуйтесь с вашим доктором. Коррекция дозы зависит от тяжести операции.

Я должен иметь с собой информационную карточку, браслет или значок, где указано, что я страдаю надпочечниковой недостаточностью и получаю заместительную терапию (подробнее см. ниже).

Зачем нужно носить при себе опознавательные знаки с медицинской информацией?

- Это необходимо, чтобы люди и врачи, которые вам будут помогать в экстренно, ситуации быстро определили, что необходимо делать.
- Во время криза Вы можете потерять сознание, поэтому чрезвычайно важно, чтобы люди, которые оказались случайно в этот момент рядом, знали, что Вы получаете заместительную терапию гидрокортизоном (глюкокортикоидами). Если произошло что-то непредвиденное, и вы не можете сообщить о том, что вам необходим гидрокортизон, вам не окажут своевременную помощь, что может быть опасным для вашей жизни.

Какие могут быть опознавательные знаки?

Браслеты, кулоны, карточки, значки

Какую информацию они должны содержать?

1. Имя, Фамилия
2. Если я без сознания или у меня судороги, рвота, диарея, бред, мне **СРОЧНО** необходимо сделать **инъекцию** глюкокортикоидов. Какой препарат и какие дозы вам подскажет ваш лечащий врач. **Промедление опасно для жизни!**
3. Телефон для связи с близкими или врачом

Вакцинация

Надпочечниковая недостаточность не является противопоказанием для вакцинации. Часто детям и взрослым, которые страдают надпочечниковой недостаточностью, отказывают в вакцинации, объясняя это тем, что их состояние может ухудшиться. Для этого утверждения нет никаких оснований. На фоне развития острого инфекционного заболевания вероятность развития криза намного выше.

В день вакцинации в случае ухудшения самочувствия надо увеличить дозу глюкокортикоидов в 2 раза, затем при хорошем самочувствии сразу вернуть обычную дозу.

Спорт

Надпочечниковая недостаточность не является противопоказанием для занятий спортом. Человек, который регулярно принимает назначенную заместительную терапию, может заниматься спортом так же, как и здоровый человек. Обычные физические нагрузки (физкультура в школе, спортивные игры во дворе) не требуют дополнительной дозы лекарств. Если физические нагрузки очень большие, или, например, предстоят соревнования, то дозу глюкокортикоидов надо на это время увеличить в 2 раза.

Надо учитывать, что чрезмерно травматичные или экстремальные виды спорта создают более высокий риск развития острой ситуации для любого человека.

Криз надпочечниковой недостаточности

Симптомы криза надпочечниковой недостаточности (адреналового криза):

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

ЧТО ДЕЛАТЬ?

Какие могут быть осложнения от длительного приема лекарств?

Осложнения от постоянной пожизненной заместительной терапии глюкокортикоидами и минералокортикоидами минимальны.

Как мы уже рассказали, без кортизола человек жить не может. Заместительная терапия направлена на то, чтобы восполнить недостающие организму гормоны. Дозы, которые подбираются для каждого пациента с надпочечниковой недостаточностью, максимально приближены к физиологическим (то есть ежедневная доза примерно равна тому количеству гормона, которое в норме должно вырабатываться у человека каждый день).

Кратковременное повышение дозы на время болезни или стресса вреда не наносит. Длительный неправильный прием, намного завышенные дозы лекарств, конечно, приводят к побочным эффектам – замедление роста, увеличение массы тела, повышение артериального давления, повышение хрупкости костей (то есть снижение плотности костной ткани), катаракте и сахарному диабету. Этого можно избежать, если правильно принимать препараты и регулярно консультироваться с врачом-детским-эндокринологом.

Препараты глюкокортикоидов могут раздражать слизистую желудка, вызывая гастрит. Рекомендуем принимать таблетки после еды или запивать молоком или киселем.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Не предусмотрено