

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ДЕТЕЙ

1. Название протокола: Надпочечниковая недостаточность у детей

2. Код протокола:

3. Код(ы) МКБ-10

E25.0 Врожденные адреногенитальные нарушения, связанные с дефицитом ферментов

Врожденная гиперплазия надпочечников Дефицит 21-гидроксилазы Врожденная гиперплазия надпочечников, вызывающая потерю соли

E25.8 Другие адреногенитальные нарушения

Идиопатическое адреногенитальное нарушение При необходимости идентифицировать лекарственное средство, вызвавшее адреногенитальное нарушение, используют дополнительный код внешних причин (класс XX).

E25.9 Адреногенитальное нарушение неуточненное

Адреногенитальный синдром БДУ

E27.1 Первичная недостаточность коры надпочечников

Болезнь Аддисона, Аутоиммунное воспаление надпочечников

E27.2 Аддисонов криз

Адреналовый криз, Адренокортикальный криз

E27.3 Медикаментозная недостаточность коры надпочечников

E27.4 Другая и неуточненная недостаточность коры надпочечников

Надпочечниковое(ый): кровотечение, инфаркт. Недостаточность коры надпочечников БДУ, Гипоальдостеронизм

4. Сокращения

АГС адрено-генитальный синдром

АКТГ адрено-кортикотропный гормон

НН надпочечниковая недостаточность

ХНН хроническая надпочечниковая недостаточность

ССС сердечно-сосудистая система

ЖКТ желудочно-кишечный тракт

ЦНС центральная нервная система

ЭКГ электрокардиограмма

УЗИ ультразвуковое исследование

5. Дата разработки протокола: 2013 год

6. Категория пациентов – дети с диагнозом «Надпочечниковая недостаточность»

7. Пользователи протокола - педиатр поликлиники, врач общей практики, детский эндокринолог, врач-реаниматолог, врач-неонатолог

8. Конфликта интересов нет

9. Определение

Надпочечниковая недостаточность - тяжелое эндокринное заболевание, обусловленное недостаточной секрецией гормонов коры надпочечников, являющееся результатом нарушения функционирования одного или нескольких звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Как правило, под этим термином подразумевают различные по этиологии и патогенезу варианты гипокортицизма.

10. Клиническая классификация

Надпочечниковая недостаточность у детей (НН), или гипокортицизм, — это клинический синдром, обусловленный дефицитом секреции гормонов коры надпочечников. В зависимости от *локализации* патологического процесса выделяют НН:

- первичную, когда поражается сама ткань надпочечников;
- вторичную, когда поражена передняя доля гипофиза с нарушением секреции АКТГ;
- третичную, связанную с патологией гипоталамуса и дефицитом продукции последним кортикотропин-релизинг гормона.

Подразделяют НН на острую и хроническую.

Хроническая надпочечниковая недостаточность (ХНН) была описана еще в середине XIX в. Аддисоном на основании результатов вскрытия. Эта форма встречается с периодичностью 1 случай на 10 тыс. чел., в 2 раза чаще у лиц мужского пола зрелого и пожилого возраста. ХНН у детей диагностируется редко, в связи с многообразием и неспецифичностью симптомов гипокортицизма. Клинические симптомы хронической надпочечниковой недостаточности возникают при поражении 95% ткани коры надпочечников. Почти у 60% больных недостаточность надпочечников возникает в результате идиопатической атрофии надпочечников. В этой группе основной причиной развития заболевания в настоящее время считается аутоиммунная деструкция коры надпочечников (аутоиммунный адреналит 70–85%). Деструкция коркового вещества надпочечников возможна в результате ее поражения при туберкулезе, диссеминированной грибковой инфекции, токсоплазмозе, цитомегалии. Возникновение ХНН отмечается после тяжело перенесенных вирусных инфекций (ОРВИ, корь и др.), реже причинами ее развития становятся адренолейкодистрофия, опухолевые процессы, врожденная жировая гиперплазия надпочечников. Иногда ХНН развивается на фоне обызвествления надпочечников, являющегося следствием любого из вышеперечисленных

процессов. В других случаях петрификаты в надпочечниках обнаруживаются случайно, при рентгенологическом исследовании — задолго до появления клинических симптомов ХНН. Значительно реже встречаются вторичные и третичные ХНН, при которых атрофия коры надпочечников является следствием недостаточной продукции гипофизом АКТГ, или гипоталамусом — кортиколиберина. Снижение секреции этих гормонов может наблюдаться при различных патологических процессах гипоталамо-гипофизарной области: опухолях, сосудистых нарушениях, травме, инфекции, внутриутробном поражении гипофиза. Снижение продукции АКТГ может наблюдаться при различных органических поражениях ЦНС, длительном применении глюкокортикоидов, опухолевом поражении коры надпочечников.

11. Показания для госпитализации

Плановая – для диагностики (при подозрении на гипокортицизм).

Экстренная - при наличии клинических признаков острой надпочечниковой недостаточности.

12. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий

Перечень основных диагностических мероприятий

1. Сбор жалоб и анамнеза
2. Физикальный осмотр
3. Общий анализ крови
4. Биохимический анализ крови
5. Определение уровня АКТГ

Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- 1 УЗИ
2. КТ
3. ЭКГ
4. Нагрузочная проба с синактеном

13. Диагностические критерии

13.1 Жалобы и анамнез:

Основные клинические симптомы проявления ХНН связаны с недоста-точной секрецией кортикостероидов и альдостерона. Клинические симптомы при ХНН обычно развиваются медленно, исподволь — пациенты не могут определить, когда началось заболевание. Однако *в случае врожденной гипоплазии надпочечников* симптомы заболевания могут появляться вскоре после рождения и связаны они с потерей соли. Такие дети *вялые, плохо прибавляют в весе* (потеря в весе после рождения превышает физиологическую норму на 300–500 г), *срыгивают*, мочеиспускания вначале обильные, частые, *тургор ткани снижен*, с удовольствием *пьют подсолненную воду*. Часто диспептические расстройства, интеркуррентные заболевания провоцируют кризы острой надпочечниковой недостаточности.

У детей старшего возраста основными симптомами хронической надпочечниковой недостаточности являются *слабость, утомляемость, адинамия*, особенно в конце дня. Эти симптомы проходят после ночного отдыха, но могут возникать периодически, в связи с интеркуррентными заболеваниями, оперативными вмешательствами, психическими нагрузками. В патогенезе данного синдрома основное значение придается нарушениям углеводного и минерального обмена.

Наряду с общей слабостью отмечают *потеря аппетита, снижение массы тела, извращение вкуса (едят соль горстями)*, особенно во второй половине дня. Нередко больные жалуются на *тошноту*, иногда *рвоту*, *боли в животе*, снижается секреция пепсина и соляной кислоты. Изменения стула сопровождаются *поносами и запорами*. У других детей отмечается *жажда, полиурия*. Рвота и диарея ведут к еще большей потере натрия и ускоряют развитие острой надпочечниковой недостаточности.

Часто у больных возникает *ортостатическая гипотония*, с чем связаны *головокружения и обморочные состояния*. Гипогликемические состояния, появляющиеся натощак или через 2–3 ч после приема пищи, типичны для надпочечниковой недостаточности и связаны с дефицитом глюкокортикоидов, снижением запасов гликогена в печени. Гипогликемические приступы протекают легко и сопровождаются *чувством голода, потливостью, бледностью, тремором пальцев рук*. Нейрогипогликемический синдром характеризуется *апатией, недоверчивостью, подавленностью, чувством страха, возможны судороги*.

Изменения функции центральной нервной системы проявляются в *снижении памяти, быстрой эмоциональной утомляемости, рассеянности внимания, расстройстве сна*. Надпочечниковая недостаточность сопутствует адренолейкодистрофии. Это генетическое, сцепленное с X-хромосомой рецессивное заболевание, которое протекает с поражением белого вещества нервной системы и коры надпочечников. Быстро прогрессирует демиелинизация, проявляющаяся генерализованной *атаксией, судорогами*. Неврологической симптоматике предшествуют клинические признаки надпочечниковой недостаточности.

13.2 Физикальное обследование:

Следует обратить внимание на *потемнение кожи*, реже — слизистых оболочек. Пигментация кожи и слизистых наблюдается почти у всех больных и может быть выражена задолго до появления других симптомов ХНН. Генерализованная пигментация обуславливается избыточной секрецией АКТГ и β -меланоцитостимулирующего гормона. Кожа детей чаще имеет золотисто-коричневую окраску, реже — светло-коричневую или бронзовый оттенок. Наиболее насыщенная пигментация выражена в области сосков грудных желез, мошонки и полового члена у мальчиков, белой линии живота, в местах трения кожи одеждой, рубцов, коленных, локтевых суставов, мелких суставов кистей, слизистой десен. Иногда первым указанием на наличие заболевания служит длительно сохраняющийся загар. Пигментация усиливается в период нарастания надпочечниковой недостаточности. У 15% больных пигментация может

сочетаться с участками депигментации. Редко встречается беспигментная форма заболевания, которая характерна для вторичной ХНН.

При рано начавшемся заболевании дети *отстают в физическом и половом развитии*. Нередко ХНН у детей протекает стерто и диагностируется в случае присоединения интеркуррентных заболеваний.

Один из ранних симптомов Аддисоновой болезни — *артериальная гипотония*: снижается как систолическое, так и диастолическое артериальное давление. Это связано с уменьшением объема циркулирующей крови, а также глюкокортикоидов, которые важны для поддержания тонуса сосудов. *Пульс мягкий, малый, замедленный*.

Однако следует иметь в виду, что артериальное давление при надпочечниковой недостаточности у больных с гипертонией может быть нормальным. *Размеры сердца уменьшаются*, могут наблюдаться *одышка, сердцебиение, нарушение сердечного ритма*.

13.3 Лабораторные исследования

При типичном течении ХНН в крови выявляются *увеличение количества эозинофилов, относительный лимфоцитоз, умеренная анемия*. Характерным биохимическим признаком заболевания является повышение в сыворотке крови уровня *калия, креатинина, мочевины*, при одновременном снижении содержания *натрия и хлоридов*. *Гиперкальциемия сочетается с полиурией, никтурией, гипоизостенурией, гиперкальциурией*. Подтверждает диагноз *низкий уровень кортизола* в крови (менее 170 нмоль/л), взятой в утренние часы. Для определения стертых форм гипокортицизма и дифференциальной диагностики рекомендуется проведение *нагрузочных проб с синактеном*. Синтетический АКТГ стимулирует кору надпочечников и позволяет выявить наличие резервов. После определения уровня кортизола в плазме крови, внутримышечно вводят синактен и через полчаса вновь исследуют концентрацию кортизола. Пробы считаются положительными, если уровень кортизола удваивается. Исследование можно проводить на фоне заместительной терапии преднизолоном. Эта проба позволяет также дифференцировать первичную и вторичную НН.

Прямым подтверждением наличия первичной надпочечниковой недостаточности является *резкое повышение уровня АКТГ* в плазме крови, *при вторичной — его снижение*. С целью диагностики гипоальдостеронизма определяют содержание *альдостерона и ренина* в плазме крови. При первичной надпочечниковой недостаточности содержание альдостерона снижено или находится на нижней границе нормы, а уровень ренина повышается.

13.4 Инструментальные исследования

Изменения на ЭКГ обусловлены внутриклеточной гиперкалиемией, проявляются в виде желудочковой экстрасистолии, уплощенного двухфазного зубца Т, удлинения интервала PQ и комплекса QRS.

Визуализация надпочечников (*УЗИ, компьютерная томография*) также позволяет уточнить форму надпочечниковой недостаточности.

13.5. Показания для консультации специалистов:

- детского кардиолога
- детского невролога

13.6. Дифференциальный диагноз:

Дифференциальный диагноз Аддисоновой болезни необходимо проводить с рядом заболеваний, протекающих с потерей веса, гипотонией, полиурией, анорексией: кишечными инфекциями, интоксикациями другой этиологии, глистной инвазией, хроническим пиелонефритом, несхарным диабетом, с сольтеряющей формой дисфункции коры надпочечников, с гипоальдостеронизмом.

Диагноз ХНН облегчается наличием пигментации кожи, хотя при вторичной ХНН она может отсутствовать. Необходимо учесть, что при условии своевременной диагностики и правильно подобранной заместительной терапии хроническая надпочечниковая недостаточность имеет благоприятный прогноз.

Часть больных поступают с ошибочным диагнозом: астения, вегетососудистая дистония, гипотрофия неясной этиологии, глистная инвазия, гастрит и т. д.

Диагностические ошибки при кризе ХНН связаны с недооценкой основных симптомов заболевания. Среди неправильных диагнозов фигурируют острый аппендицит, гастрит, холецистит, опухоль мозга, энцефалит, ацетонемическая рвота.

*!!! Угрожающим жизни больных ХНН должен быть признан **аддисонический криз** — острая надпочечниковая недостаточность (ОНН), развивающаяся вследствие быстрого снижения продукции гормонов коры надпочечников. Это состояние может развиваться после многолетнего субклинического течения ХНН, либо появлению ОНН предшествует острая инфекция или другая стрессовая ситуация (травма, операция). Усиливаются **слабость и гиперпигментация** кожных покровов и слизистых оболочек, аппетит прогрессивно ухудшается вплоть до **отвращения к пище**. **Тошнота переходит в рвоту**, с развитием криза она становится неукротимой, появляется **жидкий стул**. У некоторых больных возникают **резкие боли в животе**. Ведущими клиническими симптомами ОНН обычно являются: **глубокое снижение артериального давления, пульс слабого наполнения, тоны сердца глухие, слизистые бледные, периферический акроцианоз, профузный пот, конечности холодные, гипотермия**. Нарастают электролитные нарушения, **гипогликемия, гиперазотемия**. **Гиперкалиемия** оказывает токсическое действие на миокард и может привести к **остановке сердца**. При развитии аддисонического криза требуются **экстренные мероприятия**. Наибольшая опасность для жизни возникает в первые сутки острого гипокортицизма.*

14. Цели лечения:

Первоочередными задачами являются введение достаточного количества кортикостероидов или его синтетических аналогов, борьба с обезвоживанием, коррекция электролитных нарушений.

15. Тактика лечения:

15.1 Немедикаментозное лечение

15.2 Медикаментозное лечение

Основным принципом заместительной терапии ХНН и аддисонического криза является сочетанное использование препаратов глюкокортикоидов и минералокортикоидов, которые поддерживают жизненно важные функции: обеспечивают адаптацию организма к стрессовым воздействиям внешней среды и сохранение водно-солевого баланса. Предпочтение отдают гидрокортизону, преднизолону, флудрокортизону. Гидрокортизон обладает как глюкокортикоидным, так и минералокортикоидным действием.

Монотерапия минералокортикоидами или глюкокортикоидами проводится в небольшом проценте случаев. В настоящее время в клинической практике широко используются эффективные и удобные в употреблении таблетированные препараты гидрокортизона и флудрокортизона.

Большинство больных с ХНН нуждаются в постоянной заместительной глюкокортикоидной терапии, чаще всего с этой целью используются гидрокортизон и преднизолон. Предпочтение отдается гидрокортизону, который обладает как глюкокортикоидным, так и минералокортикоидным действием. Заместительная терапия глюкокортикостероидами должна имитировать физиологическую секрецию этих гормонов. Согласно циркадному ритму глюкокортикоидов, гидрокортизон или преднизолон при легкой форме следует назначать в утренние часы, при заболевании средней тяжести — утром и после обеда.

При постоянной заместительной терапии ХНН доза гидрокортизона у детей раннего возраста ориентировочно должна составлять 1–3 мг, а у больных старшего возраста — до 15 мг и 7,5 мг соответственно.

Следует помнить, что уровень секреции глюкокортикоидов в норме зависит от функционального состояния организма. При травмах, острых инфекциях, физическом или психическом стрессе суточная доза глюкокортикоидов должна быть увеличена в 2–3 раза. Перед малыми вмешательствами (гастродуоденоскопия, применение наркоза, экстракция зубов и др.) больному необходимо однократное парентеральное введение гидрокортизона 12,5–25–50 мг за 30 мин до манипуляции. При плановых операциях повышение дозы глюкокортикоидов рекомендуется начинать накануне вмешательства и вводить их только парентерально. Гидрокортизон вводят внутримышечно по 12,5–25–50 мг 2–4 раза в сут. В день операции дозу препарата увеличивают в 2–3 раза, причем часть лекарства вводят внутривенно капельно, а остальное — внутримышечно каждые 4–6 ч в течение 1–2 с. В последующие дни постепенно переходят на заместительную терапию.

Критерием адекватности глюкокортикоидной терапии являются поддержание нормальной массы тела, отсутствие жалоб на постоянное чувство голода и признаков передозировки гормонов, гиперпигментации кожи, нормальное артериальное давление.

Если при использовании глюкокортикоидов не происходит нормализации артериального давления, отсутствует прибавка в весе, сохраняется гипонатриемия, необходимо назначить минералокортикоиды. Комбинированная терапия глюко- и минералокортикоидами, как правило, необходима большинству больных с тяжелой формой ХНН.

Суточная доза флудрокортизона подбирается индивидуально. Потребность в этом гормоне может возникать ежедневно или раз в 2–3 дня. У детей грудного возраста в первые месяцы жизни потребность флудрокортизона на килограмм массы тела выше.

Об адекватности дозы минералокортикоидов свидетельствуют нормальные уровни калия и натрия плазмы, активности ренина плазмы.

При передозировке минералокортикоидов могут развиваться периферические отеки, отек мозга, нарушение сердечного ритма в связи с задержкой воды. Для устранения этих осложнений надо отменить минералокортикоиды, повысить дозы глюкокортикоидов в 1,5–2 раза, ограничить содержание в пище поваренной соли, назначить соки, 10 % раствор хлорида калия.

При парентеральном введении кортикостероидов предпочтение отдается препаратам гидрокортизона, тогда как преднизолон и дексаметазон должны использоваться только в крайнем случае.

- Гидрокортизон вводится внутривенно капельно вместе с глюкозой в течение 4–6 ч. В первые сутки доза гидрокортизона составляет 10–15 мг/кг, преднизолон — 5 мг/кг. В последующие сутки доза внутривенно вводимых препаратов уменьшается в 2–3 раза. Одновременно внутримышечно вводят гидрокортизон через 4–6 ч 25–75 мг/сут.

Наряду с введением глюкокортикоидов проводят лечебные мероприятия по борьбе с обезвоживанием и явлениями шока.

- Количество изотонического раствора натрия хлорида и 5–10% раствора глюкозы составляет примерно 10% от массы тела, половина суточного объема жидкости вводится в первые 6–8 ч.

При многократной рвоте рекомендуется

- внутривенное введение 5–10 мл 10% раствора хлорида натрия. В капельницу добавляют аскорбиновую кислоту 5–10 мл.

При улучшении состояния больного заканчивают внутривенное введение гидрокортизона, продолжая его внутримышечное введение 4 раза в сут 25–50 мг на прием. Затем постепенно уменьшают дозу гидрокортизона и удлиняют интервал между введениями. После стабилизации болезни можно перевести больного на таблетированный гидрокортизон.

У части больных возникает необходимость сочетать введение гидрокортизона и обязательно, при применении преднизолон, назначение препарата ДОКСА, который вводится по 1–2 мл в день внутримышечно. После прекращения рвоты, вместо инъекции ДОКСА используются таблетки флудрокортизона по 0,1 мг/сут.

15.3. Другие виды лечения - нет

15.4. Хирургическое вмешательство нет

15.5. Профилактические мероприятия

15.6. Дальнейшее ведение

16. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе

Своевременная диагностика ХНН и правильно подобранная заместительная терапия, которая проводится пожизненно, являются залогом профилактики аддисонического криза: при этих условиях дети, как правило, развиваются нормально

17. Список разработчиков протокола

Абдухасова Г.К. – к.м.н, старший ординатор-эндокринолог АО «ННЦМД».

18. Рецензенты:

Проф. кафедры эндокринологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, д.м.н. Нурбекова Акмарал Асылловна.

19. Условия пересмотра протокола - по истечению 3 лет с момента публикации

20. Список использованной литературы

1. Балаболкин М.И. /Эндокринология. М.,1998.
2. Дедов И.И. и соавт/Надпочечниковая недостаточность (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение), Методическое пособие для врачей, М., 2000.
3. Дедов И.И., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Недостаточность надпочечников. – Знание. М., 2002.
4. Долгов В.В. и соавт./Лабораторная диагностика нарушений водно-электролитного обмена (Учебное пособие), М., 1997.
5. Майкл Т. Макдермотт. /Секреты эндокринологии (пер. с англ.). Москва, Бином,1998.
6. Роджерс М., Хелфаера М. .Руководство по педиатрии (пер. с англ.). С.-Петербург, Питер, 1999.
7. Старкова Н.Т. Руководство по клинической эндокринологии. С.-Петербург, Питер,1996.
8. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Лабораторная диагностика надпочечниковой недостаточности. // Проблемы эндокринологии. – 1997. – Т.43, № 5. – С. 39-47.
9. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А./Надпочечниковая недостаточность (клиника, диагностика, лечение), Методические рекомендации для врачей, М., Медпрактика, 2001.
- 10.Фадеев В.В., Шевченко И.В., Мельниченко Г.А. Аутоиммунные полигландулярные синдромы // Проблемы эндокринологии. – 1999. – Т.45, № 1. – С.47-54.
- 11.Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. М.: Практика, 1999.-С. 191-200, 249-253.
- 12.Clinical Endocrinology, Second edition, Ed. A. Grossman, Blackwell Science, 1998.
- 13.Endocrinology, Second edition, Eds:De Croot et.al.,New York, 1989.

14. Manual and Metabolism, Second edition, Norman Lavin, M.D., New York, 1994.
15. Pediatric Endocrinology: physiology, pathophysiology, clinical aspects / ed. by J. Bertrand, R. Rappaport, P.C. Sizonenko. Baltimore: Williams & Wilkins, Second Edition, 1993. P. 561-563.
16. Sperling M.A. Pediatric Endocrinology. – Philadelphia: Saunders, Second Edition, 2002. P. 415-416, 423.