

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ХРОНИЧЕСКАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

### I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. **Название протокола:** Хроническая надпочечниковая недостаточность

2. **Код протокола:**

3. **Код МКБ-10:** E 27.1

4. **Сокращения, используемые в протоколе:**

ХНН – хроническая надпочечниковая недостаточность

ЛГ- лютеинизирующий гормон

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ТТГ- тиреотропный гормон

СТГ – соматотропный гормон

АКТГ – адренкортикотропный гормон

БК – бацилла Коха

КТ – компьютерная томография

МРТ- магнитно-резонансная томография

ВОП – врачи общей практики

5. **Дата разработки протокола:** 2013 год

6. **Категория пациентов:** пациенты с выраженной артериальной гипертонией, резкой мышечной слабостью, кризами, проявляющимися рвотой, коллаптоидным состоянием, общей гиперпигментацией.

7. **Пользователи протокола:** врачи-эндокринологи, терапевты, ВОП поликлиник и стационаров

8. **Указание на отсутствие конфликта интересов:** отсутствует

9. **Определение:**

*Хроническая надпочечниковая недостаточность* (недостаточность коры надпочечников, гипокортицизм) - клинический синдром, обусловленный недостаточной секрецией гормонов коры надпочечника в результате нарушения функционирования одного или нескольких звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [1].

### II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

#### 10. Клиническая квалификация

В клинической практике выделяют **острую и хроническую надпочечниковую недостаточность (ХНН).**

##### 1) ХРОНИЧЕСКАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

В соответствии с локализацией патологического процесса различают:

1. **первичную ХНН** - уменьшение продукции гормонов коры надпочечников в результате деструктивного процесса в самих надпочечниках;
2. **вторичную ХНН** - снижение или отсутствие секреции АКТГ гипофизом;
3. **третичную ХНН** - неспособность гипоталамуса вырабатывать кор-тикотропин-рилизинг-гормон.

### 1.1. Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность

Причинами первичной ХНН являются:

- 1) аутоиммунная деструкция коры надпочечников (85% от всех случаев), которая нередко сочетается с поражением других эндокринных желез;
- 2) туберкулез, метастазы опухолей, аденолейкодистрофия, ВИЧ-инфекция, грибковые инфекции, сифилис, амилоидоз;
- 3) ятрогенные факторы - удаление надпочечников по поводу болезни Иценко-Кушинга, двухстороннее кровоизлияние в надпочечники на фоне терапии антикоагулянтами, применение блокаторов стероидогенеза в надпочечниках (аминоглутетимид, хлодитан, кетоконазол, барбитураты, спиронолактон).

### 1.2. Вторичная и третичная хроническая надпочечниковая недостаточность

Вторичная и третичная ХНН – центральные формы надпочечниковой недостаточности.

Вторичная ХНН развивается как в результате снижения выработки АКТГ гипофизом, третичная – при поражении гипоталамуса и нарушения целостности ножки гипофиза. Вторичная и третичная ХНН обычно развиваются одновременно с недостаточностью других тропных гормонов гипофиза (лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ), тиреотропного (ТТГ), соматотропного (СТГ)). Изолированная недостаточность АКТГ встречается крайне редко. Причины вторичной и третичной ХНН представлены в табл. 2.

Чаще всего вторичная ХНН в рамках гипопитуитаризма возникает при объемных процессах в области турецкого седла (опухоли гипофиза и различные образования sellarной и parasellarной областей), облучении гипоталамо-гипофизарной области, гипофизита и хирургической гипофизэктомии.

Наиболее частой причиной третичной ХНН является длительное применение подавляющих доз глюкокортикоидов при лечении различных системных заболеваний. Длительная недостаточность секреции КРГ и АКТГ приводит не только к функциональным, но и морфологическим изменениям коры надпочечников: развивается атрофия пучковой и сетчатой зон коры. Клубочковая зона и, следовательно, секреция минералокортикоидов страдают в меньшей степени.

#### Причины, приводящие к развитию вторичной и третичной надпочечниковой недостаточности

Вторичная ХНН (разрушение или отсутствие клеток, секретирующих АКТГ)	Третичная ХНН (дефицит КРГ)
I. Опухоли sellarной и parasellarной области (аденомы гипофиза, краниофарингиома, менингиома, глиома, мукоцеле)	I Поражения гипоталамуса или других отделов центральной нервной системы:  1. Травматические, в т.ч. послеоперационные 2. Облучение области гипоталамуса 3. Опухолевые (первичные, метастатические, лимфомы) 4. Нарушения целостности ножки гипофиза 5. Нервная анорексия 6. Воспалительные (саркоидоз, гистиоцитоз X) 7. Инфильтративные (болезни отложения
II. Ишемия гипофиза  1. Послеродовая (синдром Шихена) 2. Системные заболевания (височный артериит, серповидно-клеточная анемия)	
III. Кровоизлияние в гипофиз	
IV. Ятрогенная (после облучения гипофиза,	

хирургического вмешательства)	липидов)
V. Синдром «пустого» турецкого седла	8. Токсические
VI. Аутоиммунный лимфоцитарный гипопизит	9. Алиментарные (голодание, ожирение)
VII. Внутричерепная аневризма внутренней сонной артерии	10. Идиопатические или генетические (врожденные или семейные)
VIII. Тромбоз кавернозного синуса	II. Длительное применение подавляющих доз глюкокортикоидов по поводу различных соматических заболеваний
IX. Инфекционные заболевания (туберкулез, сифилис, малярия, менингит)	
X. Инфильтративные поражения (гемохроматоз, гистиоцитоз X)	
XI. Метаболические нарушения (хроническая почечная недостаточность)	
XII. Идиопатические или генетические (недостаточная продукция АКТГ, синтез аномальных форм АКТГ)	

**По тяжести** как первичную, так и вторичную надпочечниковую недостаточность делят на формы: легкую, среднюю и тяжелую.

**По выраженности клинических проявлений** ХНН делится на явную и латентную. На фоне лечения ХНН возможно выделение следующих фаз: декомпенсация, субкомпенсация и компенсация.

#### 11. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации

- острая надпочечниковая недостаточность – экстренная
- уточнение диагноза ХНН - плановая
- подбор адекватных доз заместительной терапии - плановая
- декомпенсация хронической надпочечниковой недостаточности – плановая

#### 12. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

##### **Основные**

*Амбулаторно:* общий анализ крови, общий анализ мочи, ,

*В стационаре:* определение в крови уровней ренина, АКТГ, кортизола, альдостерона, суточного ритма кортизола, электролитов.

*Амбулаторно:* ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки

*В стационаре:* КТ надпочечников, МРТ головного мозга с контрастированием

**Дополнительные:** посев мокроты на БК.

#### 13. Диагностические критерии ХНН:

**13.1 Жалобы и анамнез:** постепенное снижение массы тела, слабость, низкое АД, потемнение кожных покровов и слизистых при первичной ХНН, приступы голода, потемнение в глазах по утрам натощак.

### 13.2 Физикальное обследование

В целом ХНН характеризуется незаметным началом и медленным нарастанием утомляемости, мышечной слабости, потери аппетита, снижения массы тела, гипотензии и иногда гипогликемии.

Главным отличием *первичной ХНН* от вторичной является наличие гиперпигментации кожи и слизистых оболочек.

### Основные симптомы хронической надпочечниковой недостаточности

Симптомы	%
Общая слабость	100
Снижение массы тела	100
Гиперпигментация	92
Гипотония	88
Желудочно-кишечная диспепсия	56
Боли в мышцах и суставах	6

При *вторичной и третичной ХНН* в меньшей степени выражены или даже отсутствуют симптомы недостаточности минералокортикоидов и практически всегда имеются клинические признаки недостаточности других тропных гормонов гипофиза - гипогонадизм, гипотиреоз, недостаточность гормона роста.

Синдром Нельсона развивается у больных через разные промежутки времени после тотальной адреналэктомии. Клиническая картина при синдроме Нельсона характеризуется лабильным течением ХНН, прогрессирующей гиперпигментацией кожных покровов, АКТГ-продуцирующей опухолью гипофиза, офтальмологическими и неврологическими нарушениями.

При выраженной декомпенсации ХНН в результате стресса, острой инфекции, хирургического вмешательства возможно развитие **острой надпочечниковой недостаточности - аддисонического криза**. Аддисонический криз чаще развивается постепенно в течение нескольких суток, реже остро – в течение нескольких часов. Симптомы: прогрессивное снижение артериального давления, усиление общей слабости, гиперпигментация, рвота, боли в животе, дегидратация.

**Астения.** Общая и мышечная слабость вначале могут лишь возникать периодически – во время стрессов. На ранних стадиях они увеличиваются к концу дня и проходят после ночного отдыха, в дальнейшем нарастают и становятся постоянными, приобретая характер адинамии. Наряду с адинамией развивается психическая астенизация вплоть до развития психозов.

**Гиперпигментация кожи и слизистых** – частый и ранний признак первичной ХНН. Гиперпигментация имеет вид диффузного коричневого или бронзового потемнения как на открытых, так и закрытых частях тела, особенно в местах трения одежды, на ладонных линиях, в области послеоперационных рубцов, на слизистой полости рта, в области ареол сосков, анального отверстия, наружных половых органов. У некоторых больных появляются темные веснушки, иногда образуются участки депигментации - витилиго.

В качестве раннего признака больные могут отмечать необычную сохранность загара после инсоляции.

**Желудочно-кишечные расстройства** – нарастающая потеря аппетита, тошнота, рвота. Некоторые больные ощущают постоянную потребность в соленой пище.

**Потеря массы тела** является постоянным симптомом надпочечниковой недостаточности и связана с понижением аппетита, нарушением всасывания в кишечнике, дегидратацией.

**Гипотония** – один из характерных симптомов надпочечниковой недостаточности, нередко имеет место уже на ранних стадиях заболевания. Систолическое артериальное давление 90-80 мм рт. ст., диастолическое - ниже 60 мм рт. ст. Головокружения и обмороки.

Однако у больных с сопутствующей артериальной гипертонией АД может быть нормальным или повышенным.

**Гипогликемические состояния** у больных с хронической надпочечниковой недостаточностью могут возникать как натощак, так и через 2-3 часа после приема пищи, богатой углеводами. Приступы сопровождаются слабостью, чувством голода, потливостью.

**Нарушения функции ЦНС** встречаются более чем у половины больных и проявляются снижением умственной деятельности и памяти, апатией, раздражительностью.

Нередко отмечается **никтурия** на фоне снижения клубочковой фильтрации и почечного кровотока.

Прекращение секреции **надпочечниковых андрогенов** у женщин может определять снижение либидо и играет определенную роль в уменьшении и полном исчезновении подмышечного и лобкового оволосения.

У небольшой части больных при длительном наличии гипокортицизма отмечается наличие **кальцификации ушных хрящей** (вероятно, обусловленное возникающей гиперкальциемией).

### 13.3 Лабораторные исследования

*Критерии первичной ХНН:* ↑уровней АТГ и ренина в плазме крови.

↓уровней альдостерона и кортизола в плазме крови.

Нарушение ритма секреции кортизола, гиперкалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия.

Общий анализ крови, общий анализ мочи, определение в крови уровней ренина, АКТГ, альдостерона, электролитов, суточного ритма кортизола, посев мокроты на БК.

*Критерии вторичной ХНН:* ↓уровней АКТГ, ренина, альдостерона, кортизола в плазме крови. Нарушение ритма секреции кортизола, гиперкалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия.

### 13.4 Инструментальные исследования

- ЭКГ признаки (вследствие гиперкалиемии): низкий вольтаж, высокий заостренный зубец Т, замедление проводимости, удлинение интервала ST и комплекса QRT.
- Рентгенография органов грудной клетки: при первичной ХНН – возможны признаки туберкулеза легких
- КТ надпочечников: уменьшение размеров
- МРТ головного мозга с контрастированием: при вторичной и третичной ХНН – возможны органические поражения головного мозга
- Посев мокроты на БК: при туберкулезе легких – положительный результат

### 13.5 Консультации специалистов

По показаниям - фтизиатр, нейрохирург, невропатолог.

### 13.6 Дифференциальный диагноз

#### Дифференциальный диагноз первичной и вторичной ХНН

Показатели	Первичная ХНН	Вторичная ХНН (пангипопитуитаризм)
Гипотония	+	+
Снижение массы тела	+	+
Гипогликемия	+	+
Гиперпигментация кожи и слизистых	+ (!)	- (!)
Вторичный гипотиреоз	-	+
Вторичный гипогонадизм	-	+
Недостаточность СТГ	-	+
АКТГ крови	↑	↓
Кортизол крови	↓	↓
Экскреция кортизола с мочой	↓	↓

**14. Цель лечения:** ликвидация клинических и лабораторных признаков гипокортицизма

**15. Тактика лечения:**

**15.1 немедикаментозное лечение:** щадящий режим, питание, обогащенное поваренной солью и аскорбиновой кислотой.

**15.2 медикаментозное лечение**

Лечение ХНН направлено на замещение гормональной недостаточности и по возможности - ликвидацию патологического процесса, вызвавшего поражение надпочечников.

#### Лечение хронической надпочечниковой недостаточности

Этиотропное	Патогенетическое	Симптоматическое
МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ (терапия туберкулеза, сепсиса, гипофизита, грибковых заболеваний и др.)	ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ (гидрокортизон, кортизона ацетат, преднизолон)	Диета, обогащенная поваренной солью

ЛУЧЕВОЕ (опухоли гипофиза, гипоталамуса)	МИНЕРАЛОКОРТИКОИДЫ (фл удрокортисон , ДОКСА)	ВИТАМИНОТЕРАПИЯ
НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЕ (удаление опухоли, аневризмы и др. головного мозга)	АНАБОЛИЧЕСКИЕ СТЕРОИДЫ (ретаболил, феноболил, силаболил)	

Заместительная терапия синтетическими гормонами является жизненно необходимой и не может отменяться ни при каких условиях.

В клинической практике применяются гидрокортизон (кортизол), кортизона ацетат и их полусинтетические производные. Последние, в свою очередь, делятся на нефторированные (преднизон, преднизолон, метилпреднизолон) и фторированные (триамцинолон, дексаметазон и бетаметазон).

При приеме внутрь глюкокортикоиды быстро и почти полностью всасываются в верхних отделах тощей кишки. Прием пищи не влияет на степень всасывания гормонов, хотя скорость этого процесса несколько замедляется.

Особенности применения инъекционных форм обусловлены как свойствами самого глжкокортикоида, так и связанного с ним эфира. Например, сукцинаты, гемисукцинаты и фосфаты растворяются в воде и при парентеральном применении оказывают быстрое, но сравнительно кратковременное действие. Напротив, ацетаты и ацетониды представляют собой мелкокристаллические суспензии и нерастворимы в воде. Их действие развивается медленно, на протяжении нескольких часов, но продолжается длительно. Водорастворимые эфиры глюкокортикоидов могут применяться внутривенно, мелкокристаллические суспензии - нет.

В зависимости от продолжительности действия все глюкокортикоиды делятся на 3 группы: короткого, средней продолжительности и длительного действия.

#### **Эквивалентность дозировки препаратов глюкокортикоидов**

Продолжительность действия	Название препарата	Эквивалентная дозировка (мг)
Короткого действия	Гидрокортизон	20
	Кортизон	25
	Преднизон	5
	Преднизолон	5
	Метилпреднизолон	4
Средней	Триамцинолон	4

продолжительности действия	Параметазон	2
Длительного действия	Дексаметазон	0,75
	Бетаметазон	0,6

Препараты гидрокортизона и кортизона, помимо глюкокортикоидной, обладают также минералокортикоидной активностью, хотя и более слабой, чем истинные минералокортикоиды. Нефторированные полусинтетические глжкортикоиды также оказывают минералокортикоидные эффекты (выраженность которых, в свою очередь, уступает эффектам природных глюкокортикоидов). У фторированных препаратов минералокортикоидная активность отсутствует.

### Сравнительная характеристика глюко- и минералокортикоидных препаратов

Название препарата	Биологический период полураспада, мин	Связывание с белком, %	Глюкокортикоидная активность	Минералокортикоидная активность
ГИДРОКОРТИЗОН	80	80	1	1
КОРТИЗОН	30	75	0.8	0.6
ПРЕДНИЗОН	60	72	3.5	0.4
ПРЕДНИЗОЛОН	200	73.5	4	0.6
МЕТИЛ ПРЕДНИЗОЛОН	160	60	5	0.5
ДЕКСАМЕТАЗОН	240	61.5	30	0
АЛЬДОСТЕРОН	50	67	0.3	750

Глюкокортикоидная активность полусинтетических препаратов выше, чем у гидрокортизона и кортизона, что объясняется меньшим, по сравнению с природными глюкокортикоидами, связыванием с белком. Особенностью фторированных препаратов является более медленный их метаболизм в организме, что влечет за собой увеличение продолжительности действия лекарств.

**ГИДРОКОРТИЗОН** является единственным глюкокортикоидом, удовлетворяющим всем требованиям, которые предъявляются к препаратам, применяемым для постоянной заместительной терапии ХНН. Гидрокортизон почти в 4 раза слабее преднизолона по глюкокортикоидной активности, но превосходит его по выраженности минералокортикоидного действия. При ХНН, а также при острой надпочечниковой недостаточности и других неотложных состояниях препараты гидрокортизона являются препаратами выбора.



В настоящее время единственным зарегистрированным в России препаратом гидрокортизона, для применения per os, является **КОРТЕФ** (*PHARMACIA&UPJON*), который выпускается в таблетках по 5, 10 и 20 мг.

**Лекарственные препараты глюко- и минералокортикоидов, применяемые для лечения острой и хронической надпочечниковой недостаточности**

Группа	Таблетированные	Для парентерального введения
<b>ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ</b>		
ГИДРОКОРТИЗОН	<b>КОРТЕФ</b>  ( <i>PHARMACIA&amp;UPJON</i> )5, 10, 20 мг	<b>СОЛУ-КОРТЕФ</b>  ( <i>PHARMACIA&amp;UPJON</i> ) (100 мг гидрокортизона натрия сукцината) - в/в, в/м
		<b>ГИДРОКОРТИЗОН</b>  ( <i>GEDEON RICHTER</i> ) (суспензия для инъекций 5 мл - 1 25 мг гидрокортизона ацетата) - только в/м
		<b>ГИДРОКОРТИЗОН (<i>HEMOFARM</i>)</b> (500 мг гидрокортизона ацетата) - только в/м
		<b>СОПОЛЬКОРТ</b> <b>Н (<i>ЕЛЬФА</i>)</b> (раствор для инъекций в 1 мл - гидрокортизона гемисукцината 25 и 50 мг) - в/в, в/м
КОРТИЗОН	<b>КОРТИЗОНА АЦЕТАТ</b>  ( <i>АКРИХИН</i> )  25 мг	-
ПРЕДНИЗОЛОН	<b>ПРЕДНИЗОЛОН</b>  ( <i>АКРИХИН, GEDEON RICHTER, ПОЛЬФА, RIVOPHARM, SANAVITA, NYCOMED AUSTRIA</i> )  5 мг  <b>ДЕКОРТИН</b>	<b>ПРЕДНИЗОЛОН для инъекций</b>  ( <i>GEDEON RICHTER</i> ) (1 мл - мазипредона гидрохлорида 30 мг) - в/в, в/м
		<b>СОЛЮ-ДЕКОРТИН</b> <b>Н (<i>MERCK</i>)</b> (преднизолона гемисукцината натрия 10, 25, 50 и 250 мг) - в/в, в/м
		<b>ПРЕДНИЗОЛОН (<i>SANAVITA</i>)</b> (преднизолона ацетат 25 мг) - в/м

	( <i>MERCK</i> ) 5 мг <b>МЕДОПРЕД</b> ( <i>MEDOCHEMIE</i> ) 5 мг	<b>ПРЕДНИЗОЛОН ХАФСУНД НИКОМЕД (NYCOMED AUSTRIA)</b> (раствор для инъекций в 1 мл - 25 мг преднизолона) - в/в, в/м
		<b>ПРЕДНИЗОЛОНА АЦЕТАТ</b>  ( <i>ASTRAPIN</i> ) (суспензия для инъекций в 1 мл - преднизолона ацетата 25 мг) -только в/м
МЕТИЛ-ПРЕДНИЗОЛОН	<b>МЕДРОЛ</b>  ( <i>PHARMACIA&amp;UPJON</i> ) 4 мг  <b>МЕТИПРЕД</b>  ( <i>ORION PHARMA INTERNATIONAL</i> ) 4 мг	<b>СОЛУ-МЕДРОЛ</b>  ( <i>PHARMACIA&amp;UPJON</i> ) (1 мл - 40 мг метилпреднизолона, 2 мл - 125 мг; флаконы, содержащие 250, 500 и 1000 мг) - в/в, в/м  <b>ДЕПО-МЕДРОЛ</b>  ( <i>PHARMACIA&amp;UPJON</i> ) (1 мл - 40 мг метилпреднизолона) -только в/м  МЕТИПРЕД сухое вещество для инъекций ( <i>ORION PHARMA INTERNATIONAL</i> ) (4 мл - метилпреднизолона натрия сукцината 250 мг) - в/в, в/м  МЕТИПРЕД депо-форма для инъекций ( <i>ORION PHARMA INTERNATIONAL</i> ) (2 мл - метилпреднизолона ацетата 80 мг) - только в/м
<b>МИНЕРАЛОКОРТИКОИДЫ</b>		
ФЛУДРО-КОРТИЗОН	<b>КОРТИНЕФФ</b>  ( <i>ПОЛЬФА</i> ) 0.1 мг  <b>ФЛОРИНЕФ</b>  ( <i>BRISTOL-MYERS SQUIBB</i> ) 0.1мг	-
ДЕЗОКСИКОР- ТИКОСТЕРОНА АЦЕТАТ		<b>ДОКСА 0.5% раствор</b>

(ДОКСА)	-	(1 мл - 5 мг ДОКСА) - только в/м
		<b>ДЕЗОКСИКОРТИКОСТЕРОНА ТРИМЕТИЛАЦЕТАТ</b>  2.5% суспензия (1мл - 25 мг ДОКСА) - только в/м

### Основные принципы заместительной терапии ХНН

1. У больных с ХНН препараты глюкокортикостероидов применяются пожизненно;
2. Для заместительной терапии ХНН используют физиологические дозы глюкокортикоидов. Препараты вводятся с учетом ритма секреции глюкокортикоидов (2/3 суточной дозы утром и 1/3 - вечером).
3. Основными препаратами для заместительной глюкокортикоидной терапии ХНН являются **КОРТЕФ, КОРТИЗОНА АЦЕТАТ, ПРЕДНИЗОЛОН**; для коррекции минералокортикоидной недостаточности - **КОРТИНЕФФ, ФЛОРИНЕФФ**.
4. *Триамсинолон, дексаметазон, бекламетазон и другие синтетические аналоги при ХНН не применяются*, так как эти препараты практически лишены минералокортикоидной активности и не могут оказать существенной помощи в коррекции водно-электролитных расстройств и нарушений гемодинамики. Кроме того, они обладают рядом осложнений (быстро развиваются признаки передозировки, появляются поражения различных органов и систем по типу синдрома Кушинга).
5. *Оценка адекватности* заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами проводится по клиническо-лабораторным параметрам: общее состояние, аппетит, физическая активность, динамика массы тела, АД, ЧСС, уровень электролитов в крови, глюкозы крови натощак. При первичной ХНН объективным критерием компенсации минералокортикоидной недостаточности является нормализация содержания ренина в плазме, а глюкокортикоидной – концентрации АКТГ.

Определение кортизола крови и свободного кортизола мочи на фоне приема препаратов глюкокортикоидов для подбора их адекватной дозы неинформативно и проводить их нецелесообразно.

### Особенности заместительной терапии при ХНН

Дозы препаратов зависят от тяжести заболевания, степени компенсации, состояния, в котором находится организм больного (стресс, покой). При *легкой форме ХНН* назначается кортефф в дозе 15 мг в сутки или кортизона ацетат в дозе 12,5-25 мг в сутки в один или два приема. Если препарат принимается один раз в сутки, то утром после завтрака.

При заболевании *средней тяжести и тяжелой форме* назначается обычно комбинированная терапия - сочетание кортефа или кортизона ацетата, преднизолона и минералокортикоидов. При средней тяжести заболевания назначается обычно кортеф 15-20 мг утром, 5-10 мг после обеда + флудрокортизон 0,1 мг утром; преднизолон 5-7,5 мг и 0,1 мг кортинеффа после завтрака, кортеф 10 мг после обеда + 5 мг после ужина или кортизона ацетат 25 мг после обеда + 12,5 мг после ужина.

При *выраженной декомпенсации* желательно переводить больных на внутримышечные инъекции гидрокортизона - не менее 3-4 инъекций в сутки в дозе 75-100 мг с последующим постепенным снижением дозы и переводом больного на прием препаратов per os. Любой

стресс, включая лихорадочное заболевание, травму, оперативные вмешательства, могут спровоцировать аддисонический криз. Поэтому необходимо заблаговременное введение дополнительных доз глюкокортикоидов (доза глюко- и минералокортикоидов увеличивается в 2-5 раз по сравнению с поддерживающей дозой). При инфекционных заболеваниях легкой или среднетяжелой формы достаточно дозу глюкокортикоидов увеличить в 2-3 раза. Если заболевание протекает со рвотой, а также при появлении симптомов адреналового криза, больной должен быть госпитализирован для проведения интенсивных мероприятий. При тяжелом течении инфекционных заболеваний или проведении хирургических операций в условиях общей анестезии, как правило, требуется внутривенное введение солу-кортефа (100 мг каждые 8 часов) или гидрокортизона ацетата 50 мг в/м каждые 4-6 часов. Ударные дозы глюкокортикоидов снижают быстро - через 1 или 2 дня после ликвидации стрессовой ситуации.

Доза заместительной терапии во время беременности остается такой же, небольшое увеличение дозы требуется после трех месяцев беременности. При родах введение гормонов производят при тех же условиях, что и при плановых операциях.

При заместительной терапии глюкокортикоидами возможно развитие *признаков передозировки* препаратов: быстрое увеличение веса, появление мышечной слабости, повышение артериального давления, головные боли, задержка жидкости (появление отеков), снижение уровня калия и повышение уровня натрия в плазме. В этом случае доза вводимых препаратов должна быть уменьшена. Устранение симптомов гиперкортицизма происходит медленно - в течение 4-8 недель.

При *сочетании ХНН и язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки* предпочтение отдается минералокортикоидам. В случаях недостаточного лечебного эффекта дополнительно назначают глюкокортикоиды, начиная с малых доз под прикрытием антацидных препаратов с обязательным одновременным введением анаболических стероидов. В редких случаях, при тяжелом язвенном поражении, прибегают к внутримышечному введению пролонгированных форм (депо-форм) глюкокортикоидов (**ДЕПО-МЕДРОЛ**, **МЕТИ-ПРЕД** **ДЕПО**) в сочетании с препаратами мизопростола (**САЙТО-ТЕК**) - синтетическими аналогами простагландина E1. Последние оказывают цитопротективное действие, связанное с увеличением образования слизи и повышением секреции бикарбоната слизистой оболочкой желудка, тем самым повышая ее устойчивость к воздействию вредных факторов.

При *сочетании ХНН и сахарного диабета* предпочтительнее назначать минералокортикоиды, практически не оказывающие влияния на углеводный обмен. При недостаточной эффективности - глюкокортикоиды.

В случаях сочетания *ХНН и артериальной гипертензии* в первую очередь назначаются глюкокортикоиды с минимальным минералокортикоидным действием. Предпочтение отдается преднизолону, который назначают под контролем уровня АД, общего состояния, исследования электролитов и сахара крови.

**15.3. Другие виды лечения:** по показаниям лечение туберкулеза легких, сопутствующих заболеваний

**15.4. Хирургическое вмешательство:**

По показаниям – операции по поводу объемных процессов в головном мозге

**15.5. Профилактические мероприятия**

Обучение больного, страдающего любой формой хронической надпочечниковой недостаточности, регулярному приему адекватных доз глюко- и минералокортикоидных препаратов, а также самостоятельному увеличению их дозировок вдвое при любых стрессах (интеркуррентные заболевания, операции, эмоциональные напряжения и др).

### *Трудоспособность*

Больным с хронической надпочечниковой недостаточностью показан перевод на легкую работу с нормированным рабочим днем, исключая ночные смены, командировки, тяжелую физическую нагрузку. В период декомпенсации гипокортицизма больные считаются нетрудоспособными. При тяжелой форме надпочечниковой недостаточности показан перевод на инвалидность.

**15.6. Дальнейшее ведение:** у больных с любой формой хронической надпочечниковой недостаточности перед ожидаемым стрессом, например, перед родами, большими и малыми оперативными вмешательствами за сутки вводят гидрокортизон внутримышечно по 25-50 мг 2-4 раза в сутки, ДОКСА - по 5 мг в сутки. В день операции дозу препарата увеличивают в 2-3 раза. Во время оперативного вмешательства внутривенно капельно вводят 100-150 мг гидрокортизона и внутримышечно по 50 мг гидрокортизона каждые 4-6 часов в течение 1-2 суток. Парентеральное введение гидрокортизона продолжают после операции в течение 2-3 дней. Затем постепенно переводят на заместительную терапию препаратами преднизолона, гидрокортизона или кортизона и флудрокортизона per os. После ликвидации стресса больного переводят на прежние дозы.

**16. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:** ликвидация клинических и лабораторных признаков гипокортицизма.

### **III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:**

#### **17. Список разработчиков протокола:**

1. Базарбекова Р.Б. – д.м.н, профессор, зав. кафедрой эндокринологии РГКП «Алматинский государственный институт усовершенствования врачей»
2. Досанова А.К. - кмн, ассистент кафедры эндокринологии РГКП «Алматинский государственный институт усовершенствования врачей».

**18. Рецензент:** д.м.н, профессор кафедры эндокринологии КазНМУ им С.Д. Асфендиярова Нурбекова А.А.

**19. Указание условий пересмотра протокола:** отклонение от протокола допустимо при наличии сопутствующей патологии, индивидуальных противопоказаний к лечению.

Данный протокол подлежит пересмотру каждые три года, либо при появлении новых доказанных данных по проведению процедуры реабилитации.

#### **20. Список использованной литературы:**

1. Эндокринология по Вильямсу. Заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия. Перевод с англ. Под редакцией акад. РАН и РАМН Дедов И.И., Москва, 2010.
2. Алгоритмы диагностики и лечения болезней эндокринной системы. / Под редакцией И.И. Дедова, Москва, 1995.
3. Балаболкин М.И. «Эндокринология», Москва, «Универсум паблишинг», 1998, стр. 492-520.
4. Березняков И.Г. «Глюкокортикостероиды в клинической практике», Провизор, 1998.
5. Джонс Р. «Надпочечниковая недостаточность» / Секреты эндокринологии, Москва, ЗАО «Издательство БИНОМ», 1998, стр. 217-224.
6. Зелинский Б.А. «Аддисонова болезнь», Киев, «Здоровья», 1988.
7. Зефирова Г.С., Байсугуров М.Ш. «Диагностика гипокортицизма», Москва, 1988.
8. Кнаппе Г. «Гормоны коры надпочечников и АКГГ» / Гормонотерапия под редакцией Х. Шамбаха, Г. Кнаппе, В. Карола, Москва, Медицина, 1988, стр. 68-100.

9. Марова Е.И. Хроническая надпочечниковая недостаточность / Клиническая эндокринология, под редакцией проф. Н.Т. Старковой, Москва, Медицина, 1991, стр. 312-323.
10. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. «Лабораторная диагностика надпочечниковой недостаточности», Проблемы эндокринологии, 1997, Т.43, № 5, стр. 39-47.
11. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Бузиашвили И.И. «Этиологические аспекты первичной хронической надпочечниковой недостаточности», Проблемы эндокринологии, 1998, Т.44, № 4, стр. 46-55.
12. Насонов Е.Л. «Общая характеристика и механизмы действия глюкокортико-стероидов», Русский медицинский журнал, Том 7, № 8 (90), 1999, стр. 364-370.
13. Фадеев В.В. «Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (этиология, клиника, заместительная терапия)». Автореф... канд. мед. наук. Москва, 1999.
14. Уилльямс Г., Длюхи Р. «Болезни коры надпочечников» / Внутренние болезни под редакцией Т.Р. Харрисона, книга 9, Москва, «Медицина», 1997, стр. 134-177.
15. Штерн Н., Так М. «Болезни коры надпочечников» / Эндокринология под редакцией Н. Лавина, Москва, Практика, 1999, стр. 173-221.