

УДК 616-008.6

<https://doi.org/10.52420/umj.23.5.125><https://elibrary.ru/WHHIRC>

Острая надпочечниковая недостаточность в детском возрасте: этиопатогенез, клиника, интенсивная терапия

Юрий Витальевич Быков✉, Александр Николаевич Обедин,
Василий Владимирович Фишер, Евгений Владимирович Волков,
Иван Викторович Яцук, Алла Анатольевна Муравьёва, Олег Васильевич Зинченко

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

✉ yubikov@gmail.com

Аннотация

Введение. Острая надпочечниковая недостаточность (ОНН) — тяжелая эндокринопатия, поражающая пациентов, в т. ч. детей и подростков, с невысокими показателями заболеваемости, но потенциальным риском развития летального исхода. Рассмотрение вопросов оказания неотложной помощи детям с этой патологией является актуальным направлением детской анестезиологии-реаниматологии.

Цель работы — определение современного состояния проблемы этиопатогенеза, клинико-лабораторной диагностики и интенсивной терапии при ОНН в детском возрасте.

Материалы и методы. Выполнен поиск и анализ научных работ с использованием баз данных Cochrane Library, PubMed и Medscape по поисковым словам: «острая надпочечниковая недостаточность, дети и подростки, глюкокортикоиды, интенсивная терапия, инфузионная терапия». Для обзора отобрано 65 источников.

Результаты и обсуждение. Патофизиология ОНН обусловлена резким дефицитом кортизола (и минералокортикоидов), который запускает воспалительную реакцию, электролитный дисбаланс и гемодинамические нарушения. Клинические проявления ОНН включают в себя признаки эксикоза, тошноту, рвоту, болевой синдром, снижение артериального давления, тахикардию, судороги и нарушение сознания вплоть до комы. При лабораторном исследовании у детей часто диагностируются гиперкалиемия, гипонатриемия, гипогликемия и гиперкальциемия. Основой интенсивной терапии в отделении анестезиологии и реанимации при ОНН является парентеральное введение ГК (препарат выбора — гидрокортизон, внутривенно). При стабилизации состояния ребенка спустя 2–3 дня производят перевод на пероральные формы гормонов. Параллельно осуществляется инфузионная терапия для повышения объема циркулирующей крови и купирования эксикоза за счет назначения кристаллоидных растворов длительностью до 2–3 дней.

Заключение. Более полное понимание аспектов этиопатогенеза, клинических проявления и диагностических особенностей при ОНН, а также знание алгоритмов неотложной помощи позволят повысить качество оказания экстренной помощи при рассматриваемой патологии в педиатрической практике.

Ключевые слова: острая надпочечниковая недостаточность, дети и подростки, интенсивная терапия, гидрокортизон, инфузионная терапия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Для цитирования: Острая надпочечниковая недостаточность в детском возрасте: этиопатогенез, клиника, интенсивная терапия / Ю. В. Быков, А. Н. Обедин, В. В. Фишер [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 5. С. 125–142. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.5.125>. EDN: <https://elibrary.ru/WHHIRC>.

Acute Adrenal Insufficiency in Childhood: Etiopathogenesis, Clinical Picture, and Intensive Care

Yuri V. Bykov✉, Alexander N. Obedin, Vasily V. Fischer, Evgeny V. Volkov,
Ivan V. Yatsuk, Alla A. Muravyeva, Oleg V. Zinchenko

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

✉ yubykov@gmail.com

Abstract

Introduction. Acute adrenal insufficiency (AAI) is a severe endocrinopathy whose victims include children and adolescents and which can be life-threatening despite its low incidence. Analysis of issues associated with intensive care of children with this pathology is of vital interest for pediatric anesthesiology and critical care medicine.

The aim of this work was to assess current views on the etiopathogenesis, clinical pathology and intensive treatment of pediatric AAI.

Materials and methods. The topic was researched by analyzing publications found in the Cochrane Library, PubMed and Medscape using the following search terms: “acute adrenal insufficiency, children and adolescents, intensive therapy, fluid management”, with 65 published sources chosen.

Results and discussion. In AAI, caused by a sharp deficiency of cortisol (and mineralocorticoids), which triggers an inflammatory reaction, electrolyte imbalance and hemodynamic disorders. AAI presents with dehydration, nausea and vomiting, feelings of pain, hypotension, tachycardia, seizures and impaired consciousness up to coma. Laboratory tests in children often reveal hyperkalemia, hyponatremia, hypoglycemia and hypercalcemia. Intensive management of AAI in the ICU relies on parenteral corticosteroids (preferably intravenous hydrocortisone). Two or three days later, when the child is stable, they are switched to oral hormones. Meanwhile, fluid management is performed over 2 to 3 days to increase the circulating blood volume and relieve dehydration with crystalloid fluids.

Conclusion. A clearer understanding of the etiopathogenesis, clinical manifestations and diagnostic features of AAI, along with knowledge of emergency care algorithms, will improve the quality of intensive therapy of pediatric patients with this condition.

Keywords: acute adrenal insufficiency, children and adolescents, intensive therapy, hydrocortisone, fluid management

Conflicts of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

For citation: Bykov YuV, Obedin AN, Fischer VV, Volkov EV, Yatsuk IV, Muravyeva AA, et al. Acute adrenal insufficiency in childhood: Etiopathogenesis, clinical picture, and intensive care. *Ural Medical Journal*. 2024;23(5):125–142. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.5.125>. EDN: <https://elibrary.ru/WHHIRC>.

© Быков Ю. В., Обедин А. Н., Фишер В. В., Волков Е. В., Яцук Е. В., Муравьёва А. А., Зинченко О. В., 2024

© Bykov Y. V., Obedin A. N., Fischer V. V., Volkov E. V., Yatsuk E. V., Muravyeva A. A., Zinchenko O. V., 2024

Список сокращений

ОНН — острая надпочечниковая недостаточность

НН — надпочечниковая недостаточность

ГК — глюкокортикоиды

МК — минералокортикоиды

АГ — артериальная гипотония

АД — артериальное давление

ПНН — первичная надпочечниковая недостаточность

ВНН — вторичная надпочечниковая недостаточность
АКТГ — адренокортикотропный гормон
ВГН — врожденная гиперплазия надпочечников
ОЦК — объем циркулирующей крови
ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии

Введение

Надпочечниковая недостаточность (НН) — тяжелое эндокринное заболевание, возникающее в результате нарушения выработки глюкокортикоидов (ГК), минералокортикоидов (МК) и других гормонов вследствие разрушения коры надпочечников [1–4]. При НН пациенты страдают от недостаточной выработки кортизола и МК, что требует пожизненной заместительной гормональной терапии [5]. Согласно мировым статистическим данным, НН является редким эндокринным заболеванием, распространенность которого оценивается в 120 случаев на миллион в детском возрасте при увеличении до 300 случаев на миллион среди взрослого населения [6]. В настоящее время НН представляет собой одну из ведущих причин смертности среди детей с эндокринологической патологией, особенно в возрастной группе от 1 года до 3 лет [7–9]. Острая надпочечниковая недостаточность (ОНН) — экстренная патология, формирующаяся в результате снижения выработки ГК и МК, которая может привести к острой сердечно-сосудистой недостаточности и тяжелому нарушению электролитного баланса [6, 10–12]. Согласно современным данным клинических исследований, ежегодная частота ОНН у детей с НН составляет 5–10 эпизодов на 100 пациентов в год [2, 13–15]. Известно, что один из 200 эпизодов ОНН в педиатрической практике приводит к летальному исходу [6, 16, 17].

В современной научной литературе существует несколько определений этого состояния, в связи с этим в клинической практике острые клинические нарушения у детей с установленной НН часто обозначаются как ОНН, надпочечниковый криз или аддисоновый криз [5, 14]. Присутствует общее мнение ученых относительно этиологических факторов и патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития НН, а также его симптомов (неспецифичных) и алгоритмов по оказанию неотложной помощи [9, 18].

Б. Аллолио (*англ.* В. Allolio.) определяет ОНН как сочетание минимум двух следующих неспецифических клинических проявлений:

- 1) артериальной гипотонии (АГ) — систолического артериального давления (АД) <100 мм рт. ст., тошноты или рвоты;
- 2) астенического синдрома — гипонатриемии, гипогликемии и гиперкалиемии, требующих последующего экстренного парентерального введения ГК [16].

Р.Л. Рашфор и др. (*англ.* R. L. Rushworth et al.) предлагают определять ОНН как острое ургентное состояние на фоне НН, связанное с абсолютной (систолическое АД на 100 мм рт. ст. ниже физиологической нормы) или относительной АГ (систолическое АД на 20 мм рт. ст. ниже физиологической нормы ребенка), электролитными нарушениями (гипонатриемией, гиперкалиемией, гипогликемией), которые не могут быть объяснены другой патологией, отличающееся тем, что картина заболевания значительно улучшается в течение 1–2 часов после экстренного внутривенного введения гидрокортизона [6].

По другим имеющимся определениям, ОНН является результатом абсолютного или относительного дефицита кортизола при неадекватной активности ГК на тканевом уровне из-за имеющихся внутренних либо внешних провоцирующих факторов [12, 19].

Несмотря на то, что назначение ГК является эффективной заместительной (базовой) терапией у детей с НН, ОНН по-прежнему возникает у многих пациентов детского возраста с этой патологией, требующих экстренной диагностики и неотложного лечения [8, 13, 15, 19–21]. Без своевременного вмешательства у детей с ОНН может наблюдаться быстрое ухудшение состояния, что потенциально приводит к летальному исходу [12].

Цель работы — определение современного состояния проблемы этиопатогенеза, клинико-лабораторной диагностики и интенсивной терапии при ОНН в детском возрасте.

Материалы и методы

Проведен поиск и анализ современных зарубежных и российских работ по изучаемой проблематике с использованием баз данных Cochrane Library, Medscape и PubMed (ключевые слова: acute adrenal insufficiency, children and adolescents, glucocorticosteroids, intensive care, infusion therapy). Найдено 189 работ, опубликованных в высокорейтинговых зарубежных и российских журналах с 2003 по 2023 г. После анализа полученных материалов для обзора отобрано 64 работы, которые четко отвечали его цели.

Критерий включения источников в обзор литературы — результаты научных исследований, в которых представлена информация об основных факторах риска, патофизиологических механизмах, клинических проявлениях, диагностике и интенсивной терапии ОНН у детей и подростков.

Критерий невключения — результаты научных работ, в которых освещены вопросы ОНН у взрослых и пожилых пациентов.

Результаты и обсуждение

Факторы риска (триггеры)

Основными факторами риска развития НН являются ранний детский возраст на момент постановки диагноза (меньше 3 лет), первичная НН (ПНН), высокая потребность в лечении МК и частые повторные госпитализации в стационар [22]. Известно, что сопутствующие заболевания могут спровоцировать ОНН, если надпочечники не способны секретировать адекватное количество эндогенного кортизола и (или) если применяемая заместительная терапия ГК у ребенка была не достаточна [23]. Инфекционные заболевания обычно провоцируют ОНН, выступая в качестве специфических воспалительных стрессоров [1, 19, 22]. Приводятся данные, что бактериальные инфекции преобладают в качестве провоцирующих факторов у детей именно старшего возраста, тогда как острые вирусные заболевания являются частыми триггерами у детей младшей возрастной группы (менее 5 лет) [2, 19, 22]. Важными провоцирующими факторами при рассматриваемом ургентном состоянии в детском и подростковом возрасте часто являются тяжелые аллергические реакции или тяжелая гипогликемия у пациентов с сахарным диабетом [13]. Некоторыми авторами отмечается, что сопутствующий гастроэнтерит у ребенка может быть особенно опасным триггером при ОНН, поскольку рвота и диарея ухудшают всасывание пероральных ГК и могут усугубить проявления эксикоза [10, 19].

Другие ведущие триггеры у детей и подростков могут включать в себя травмы головного мозга, различные хирургические вмешательства, проведение анестезиологического пособия, усиленную физическую нагрузку и эмоциональный стресс [17, 19, 24]. Согласно некоторым источникам, неудовлетворительное соблюдение режима заместительной терапии ГК со стороны родителей пациентов младшего возраста или детей старшего возраста может спровоцировать ОНН [19, 22].

Этиология ОНН

Причины НН у детей и подростков обширны и включают в себя дефицит ферментов стероидогенеза, метаболические и генетические нарушения, аутоиммунную патологию, кровоизлияние или инфаркт надпочечников, инфекции, а также возможные побочные эффекты различных лекарственных препаратов (кетоконазол, медроксипрогестерон, этимидат, рифампицин, фенитоин, барбитураты и др.) [25].

По этиологии НН (в зависимости от уровня нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси) подразделяют на две основные группы: ПНН и вторичную (центральную) НН (ВНН)¹ [8, 26].

ПНН в основном связана с дисфункцией надпочечников, а при ВНН дефект обусловлен дисфункцией гипоталамуса и (или) гипофиза со снижением секреции аденокортикотропного гормона (АКТГ) [8, 17, 20].

Показано, что ОНН гораздо чаще встречается у детей с ПНН, тогда как ВНН наблюдаются реже в связи с имеющейся длительной терапией ГК при такой форме заболевания [4, 14, 19, 21]. Отдельно у детей также выделяют третичную форму НН, обусловленную недостаточностью гипоталамической секреции кортикотропного релизинг-гормона вследствие длительного применения экзогенных ГК [8, 13].

ПНН

ПНН возникает в результате разрушения или дисфункции надпочечников (первичные заболевания надпочечников), когда из-за патологического процесса повреждаются все три зоны коры надпочечников, что приводит к дефициту кортизола, МК (альдостерона) и андрогенных гормонов [5, 8, 27]. Иными словами, ПНН характеризуется неспособностью коры надпочечников вырабатывать достаточное количество ГК и (или) МК, тогда как секреция андрогенов может быть нормальной, сниженной или повышенной в зависимости от основного (фонового) заболевания [9, 10, 20, 29]. Согласно преобладающему мнению, наиболее частой причиной ПНН у детей является врожденная гиперплазия надпочечников (ВГН), частота которой варьируется от 1/14 000 до 1/18 000 [3, 17, 29, 30]. Основным фактором ВГН является дефицит 21-гидроксилазы, характеризующийся избытком андрогенов в надпочечниках вследствие накопления 17 ОН-прогестерона, обладающего сильными андрогенными свойствами [31].

Менее распространенные причины ПНН в детском и подростковом возрасте включают в себя аутоиммунный аденолит, двустороннее кровоизлияние в надпочечники и различные генетические синдромы, например X-сцепленную аденолейкодистрофию² [8, 17, 20, 32, 33]. Злокачественные новообразования (только после удаления обоих надпочечников) и аутоиммунные состояния (болезнь Аддисона) также рассматриваются в качестве важных причин ПНН³ [29, 30]. Приводятся данные, что аутоиммунный аденолит (болезнь Аддисона) составляет примерно 15 % случаев ПНН у детей и подростков [8, 20].

Тяжелая дегидратация с гипонатриемией, гипогликемией и метаболическим ацидозом в неонатальном периоде представляет собой наиболее распространенное проявление врожденной ПНН [19]. Редкие генетические заболевания, либо поражающие исключительно

¹ Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / Е. А. Андрианова, О. Б. Безлепкина, О. В. Васюкова [и др.] ; под общ. ред. И. И. Дедова и В. А. Петерковой. М. : Практика, 2014. 442 с. EDN: <https://elibrary.ru/zrvvgjv>.

² Там же.

³ Там же. ; Первичная надпочечниковая недостаточность : клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ / Рос. ассоц. эндокринологов. 2021. URL: <https://clck.ru/3Ce7Lr> (дата обращения: 14.05.2024).

но надпочечники, либо имеющие системное поражение, в настоящее время признаны важными причинами ПНН в педиатрической практике [3]. Считается, что ОНН наиболее часто связана именно с ПНН [14]. Сообщается, что частота ОНН у детей и подростков с ПНН составляет около 8 % [34].

ВНН

Наиболее распространенной причиной ВНН является низкий уровень АКТГ вследствие ятрогенного подавления кортикотрофов гипофиза при длительном применении пероральных ГК, обычно назначаемых для лечения заболеваний, таких как бронхиальная астма, гематологические и (или) онкологические заболевания, воспалительные заболевания кишечника, ревматологические состояния, нефротический синдром, неврологические расстройства, постнейрохирургические состояния, трансплантация кроветворных органов и др. [17]. По мнению большинства авторов, ВНН обычно обусловлена внутричерепной патологией и может быть связана с изолированным дефицитом АКТГ в сочетании с другими гормональными дефицитами гипофиза (гипопитуитаризм)¹ [5, 8, 10, 29, 30].

Подавление АКТГ, приводящее к развитию НН, также рассматривается как результат экзогенного применения высоких доз ГК [10]. Известно, что при ВНН снижение продукции АКТГ приводит к атрофии пучковой зоны коры надпочечников, тогда как продукция МК сохраняется за счет ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [8, 9, 17, 19].

Патофизиология ОНН

Согласно современным научным данным, патофизиология формирования ОНН до конца еще не изучена [5, 24]. Точно известно, что при ОНН у детей и подростков возникает несоответствие между потребностью и доступностью кортизола [8, 17, 24, 35]. Физиологические последствия острого дефицита последнего огромны и сопровождаются широким спектром симптомов, возникающих уже после нескольких часов депривации кортизола из-за короткого периода полураспада уровня этого гормона, составляющего всего 90 минут [14]. Известные биологические эффекты кортизола обуславливают то, что у взрослых пациентов с НН это urgentное состояние обычно развивается в течение нескольких часов, а у детей еще быстрее (менее 1 часа) [16].

Дефицит кортизола приводит к утрате синергического действия такого гормона с катехоламинами на реактивность сосудов, что вызывает вазодилатацию и АГ [5, 19, 36]. Следовательно, АГ при ОНН возникает вторично по отношению как к гиповолемии, так и гипокортицизму [36]. Дефицит кортизола также влияет на функцию печени и метаболизм, вызывая гипогликемию вследствие нарушения глюконеогенеза [5, 19].

Воздействие стрессоров при ОНН у детей и подростков провоцирует активное высвобождение воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа и интерлейкины 1 и 6, которые активируют ось «гипоталамус — гипофиз — надпочечники» [37]. Хорошо известно, что повышенная секреция кортизола оказывает противовоспалительный эффект за счет снижения лейкоцитарной реакции и блокирования выработки цитокинов, а в ситуациях резкого дефицита кортизола при ОНН этот клеточный иммунитет снижается [24]. При дефиците гормона на фоне рассматриваемого экстренного состояния теряется нормальный супрессивный контроль эндогенных глюкокортикостероидов за воспалительными цитокинами, что приводит к усиленному высвобождению цитокинов в со-

¹ Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. EDN: <https://elibrary.ru/zrvvgjv> ; Первичная надпочечниковая недостаточность. URL: <https://clck.ru/3Ce7Lr> (дата обращения: 14.05.2024).

четании с повышенной чувствительностью к их токсическому действию [5]. Показано, что этот обширный выброс цитокинов ответственен за системную воспалительную реакцию во время ОНН, которая проявляется у детей лихорадкой, анорексией и выраженным болевым синдромом [14, 16, 19]. Дефицит кортизола также влияет на клетки иммунной системы, вызывая нейтропению, эозинофилию и лимфоцитоз [19].

При ПНН процесс усиливается за счет нарушения выведения натрия и жидкости в результате наличия сопутствующего дефицита МК [36, 38]. При ПНН у детей будут повышенные уровни АКТГ и ренина, а также низкий уровень альдостерона [9]. Приводятся данные, что дефицит последнего приводит к выведению большого количества натрия (потеря соли) и задержке калия [7, 17, 19, 39]. Доказано, что истощение объема циркулирующей крови (ОЦК) в детском возрасте может еще больше усиливаться из-за рвоты и диареи, что в целом объясняет электролитные нарушения во время ОНН [5]. Гиповолемия и повышенные концентрации калия в сыворотке стимулируют высвобождение МК (альдостерона) из клубочковой зоны надпочечников под воздействием ренин-ангиотензиновой оси II [40]. Альдостерон действует на дистальные почечные каналы, вызывая задержку натрия и воды и усиливая выведение калия с мочой [40]. Таким образом, гормон выполняет важнейшую функцию, поддерживая нормальный уровень общего содержания натрия и воды в организме, защищая организм от гиперкалиемии, экзикоза и гиповолемического шока [41].

Ярким признаком дефицита МК в любом возрасте, особенно у обезвоженных детей, является полиурия [40]. Кортикотропин-рилизинг-фактор КРФ высвобождается из гипоталамуса во время стресса или гипогликемии и стимулирует высвобождение АКТГ из гипофиза [41]. АКТГ активизирует пучковую зону надпочечников, которая секретирует гидрокортизон и выполняет защитную функцию организма против гипогликемии и гиповолемического шока [41]. ОНН приводит к невозможности ребенка поддерживать электролитный баланс, снижению ОЦК, АД и уровня глюкозы в крови во время «стресса надпочечников», что может привести к летальному исходу [42].

Клинические проявления ОНН

Из-за постепенного начала и неспецифичности первичных симптомов НН у детей и подростков является типичным заболеванием с поздней и зачастую неверной диагностикой, в связи с чем правильный клинический диагноз часто может быть не установлен, что может привести к летальному исходу¹ [1, 43–45]. На практике ОНН часто ошибочно принимают за другие неотложные состояния (например, септический шок, не поддающийся лечению инотропами, или острый хирургический абдоминальный синдром) [28, 39, 47]. У детей клиника ОНН может имитировать проявления острой кишечной инфекции [39, 47]. Показано, что ПНН и ВНН — недостаточно распознаваемые состояния среди пациентов детского возраста отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), которые диагностируются только у 10–20 % детей в критическом состоянии на фоне НН [39]. Несвоевременное выявление симптоматики ОНН, характеризующейся АГ, электролитными нарушениями, нарушением сознания и острыми абдоминальными симптомами, может привести к летальному исходу [2, 17–19, 23, 48, 49].

В связи с этим диагностика ОНН является сложной задачей, поскольку клинические признаки у ребенка неспецифичны, к тому же могут незаметно прогрессировать с течением времени [17, 30]. Признаками дефицита ГК являются слабость, анорексия и потеря

¹ Первичная надпочечниковая недостаточность. URL: <https://clck.ru/3Ce7Lr> (дата обращения: 14.05.2024).

веса [11]. Родители детей младшего возраста или сами дети более взрослого возраста при появлении ОНН часто жалуются на сильное недомогание, утомляемость, тошноту, рвоту, боль в животе и мышечную боль [4, 5, 8, 11, 15–17]. Болезненность в животе может привести к ошибочному диагнозу острого абдоминального синдрома и необоснованному хирургическому вмешательству без необходимого назначения ГК [8, 16, 19]. Тяжелая гипогликемия при ОНН вызывает у ребенка слабость, бледность, гипергидроз и нарушение сознания (оглушение → сопор → кома), а также судорожный синдром [8, 11, 20, 36, 50].

Лихорадка у детей часто является клиническим проявлением ОНН, поскольку многие эпизоды НН спровоцированы бактериальной или вирусной инфекцией и повышенным уровнем воспалительных цитокинов [8, 36]. Лихорадка обычно вызвана острым инфекционным процессом и является вторичной по отношению к гипокортизолемии [1, 8]. Однако эта системная воспалительная реакция может быть замаскирована резким уменьшением ОЦК и даже привести к гипотермии [5].

При обезвоживании у ребенка могут наблюдаться снижение тургора кожи, запавшие глаза, отсутствие слез и слюней, сухость слизистых оболочек, симптом наполнения капилляров ≥ 3 секунд [40]. Снижение ОЦК может усиливаться рвотой и диареей [14]. Обезвоживание у детей и подростков часто приводит к АГ, синусовой тахикардии, гиповолемическому шоку и метаболическому ацидозу [2, 5, 6, 8, 16, 19, 20, 45, 51].

Лабораторные изменения при ОНН

Комбинированный дефицит ГК и МК на фоне ОНН в детском возрасте может привести к выраженному электролитному дисбалансу: гипонатриемии, гиперкалиемии, гипогликемии [5, 8, 11, 14, 18, 20, 30, 40]. На фоне ОНН основные лабораторные критерии: гиперкалиемия в сочетании с гипонатриемией, которые присутствуют у всех пациентов [2]. Однако не так редко при ОНН у детей не выявляется никаких электролитных нарушений, что может быть диагностической ловушкой и приводить к установлению ошибочного диагноза [5].

Гипонатриемия

Гипонатриемия — наиболее специфический и важный биохимический маркер ОНН, т. к. нарушение в выработке натрия затрагивается чаще всего [11, 19]. В первую очередь это состояние может наблюдаться у детей и подростков при ВНН из-за неадекватного увеличения секреции или действия вазопрессина в ответ на АГ, вызванную дефицитом кортизола, с последующей неспособностью выводить жидкость из клеток [19]. Более того, низкие уровни циркулирующего кортизола приводят к увеличению гипоталамической секреции кортикотропного релизинг-гормона, который действует как прямой стимулятор секреции антидиуретического гормона [19]. Известно, что гипонатриемия представляет собой особую проблему у детей грудного и раннего возраста с ПНН вследствие незрелости функции почечных канальцев [53]. В связи с этим у детей с ПНН может наблюдаться выраженная гипонатриемия, которая требует тщательного регулирования баланса жидкости для восстановления уровня электролитов до нормального уровня [18].

Гиперкалиемия

Приводятся данные, что гиперкалиемия присутствует примерно у 50 % детей с ПНН и может быть связана с гиперкальциемией и метаболическим ацидозом [17, 19, 52]. При ВПП это состояние у пациентов детского и подросткового возраста обычно отсутствует [19]. Гиперкалиемия на фоне ОНН у детей может быть особенно тяжелой и связана с опасными для жизни сердечными аритмиями [18]. Однако нельзя забывать о том, что отсутствие по-

вышенного содержания калия в крови на фоне тяжелой гипонатриемии не может исключать ОНН у детей и подростков с НН [8].

Гипогликемия и гиперкальциемия

Гипогликемия чаще встречается у детей и реже у взрослых с ОНН, может возникнуть из-за снижения глюконеогенеза [37]. Показано, что гипогликемия нередко встречается у новорожденных и детей грудного возраста независимо от типа НН [17–19]. Гипогликемия может быть более выраженной в контексте ОНН при врожденных состояниях, таких как ВГН, из-за проблем с недоразвитием надпочечников и выработкой адреналина [53]. Острая гипогликемия может быть связана с судорогами, которые могут привести к долгосрочным неврологическим последствиям и даже летальному исходу [18].

Гиперкальциемия вызвана снижением экскреции кальция на фоне повышенной резорбцией из костной ткани во время ОНН и может усугубляться при снижении ОЦК [18]. Кроме того, в результате гиповолемии может наблюдаться острая почечная недостаточность различной степени тяжести, а также гипогликемия вследствие снижения процесса глюконеогенеза [5].

Другие лабораторные отклонения при ОНН в детском возрасте включают в себя легкую нормоцитарную анемию, увеличение маркеров воспаления (С-реактивного белка) и изменение популяций иммунных клеток, таких как нейтропения, лимфоцитоз или эозинофилия [2, 5, 14, 19, 36].

Интенсивная терапия ОНН в детском возрасте

В настоящее время уже не вызывает сомнения тот факт, что ОНН является опасным для жизни состоянием у детей и подростков, интенсивное лечение при котором эффективно, если его начать своевременно [2, 8, 11, 17]. Однако научные данные свидетельствуют о том, что интенсивная терапия при ОНН часто бывает недостаточной, что способствует повышению уровня смертности среди пациентов детского и подросткового возраста [54]. Ранняя диагностика, заместительное лечение ГК и регидратация являются важными краеугольными камнями интенсивной терапии в педиатрической практике, без проведения которых могут возникнуть катастрофические последствия, включая летальный исход [1, 17]. Приводятся данные, что ОНН чаще возникает у детей именно с ПНН, поскольку основным провоцирующим фактором в таком случае является недостаточность МК, приводящая к нарушению баланса электролитов и жидкости (отсюда и название — надпочечниковый криз, а не гипофизарный) [2].

Неотложную помощь при ОНН необходимо осуществлять в ОРИТ при поступлении ребенка в стационар, сразу необходимо обеспечить периферический венозный доступ [39, 55]. В случае наличия гиповолемического шока и нестабильности сердечно-сосудистой деятельности следует рассмотреть вопрос о постановке центрального венозного катетера [39, 54]. Как показывают многочисленные практические наблюдения, комбинация внутривенных ГК и изотонического физиологического раствора почти всегда приводит к быстрому купированию симптомов ОНН у детей и подростков в течение нескольких дней после госпитализации [8, 16, 18, 45, 49]. При госпитализации в ОРИТ у ребенка необходимо взять кровь на сывороточный кортизол, АКТГ, ионы натрия и калия, креатинин, мочевины, глюкозу и другие анализы на возможные провоцирующие триггеры (бактериальные или вирусные инфекции) [13, 55].

Глюкокортикостероиды

Лечение ОНН следует начинать за счет экстренного внутривенного болюсного введения ГК [54]. В ОРИТ внутривенное введение у ребенка является предпочтительным, однако,

если венозный доступ не может быть обеспечен по техническим сложностям, первоначальную («стрессовую») дозу ГК следует вводить внутримышечно [10, 11, 17]. Следует отметить, что рекомендуемые дозы ГК при купировании ОНН в педиатрической практике не основаны на каких-либо фактических данных или рандомизированных контролируемых исследованиях, а являются чисто эмпирическими [13, 35, 54]. К тому же дозы ГК у детей и подростков при таком экстренном состоянии могут быть индивидуализированы из-за широкой вариабельности чувствительности к ГК, обусловленной полиморфизмами к глюкокортикоидным рецепторам [54].

Гидрокортизон

Гидрокортизона натрия сукцинат («Солу-Кортеф») оказывает выраженный противовоспалительный, противошоковый, десенсибилизирующий, антитоксический и антитабалический эффекты [19]. В высоких дозах этот ГК оказывает мощное минералокортикоидное действие, поэтому пероральную базисную терапию флудрокортизоном (которую, например, получал ребенок при ВНН до стадии обострения) можно прекратить, пока ему назначают стрессовые дозы гидрокортизона и инфузионную терапию [19]. До госпитализации пациент (или его родители) самостоятельно вводит гидрокортизон 25–50 мг внутримышечно (2–5 мг/кг массы тела)¹.

В стационаре вводят гидрокортизон («Солу-Кортеф») 100 мг/м² поверхности тела внутривенно болюсно² [8]. Одновременно начинают инфузию растворов и гидрокортизона: физиологического раствора с 5–10 %-й глюкозой 450–500 мл/м² в течение первого часа; объем инфузионной терапии за первые сутки — $\geq 2,0$ л/м² под контролем гемодинамики и электролитов крови³ [8, 11, 16–19, 28, 54]. Гидрокортизон («Солу-Кортеф») в дозе 100–200 мг/м² в сутки продолжают вводить внутривенно капельно в течение 1–2 суток под контролем уровня калия, натрия и глюкозы в крови каждые 2 часа⁴ [8, 11, 16, 28]. При нормализации состояния ребенка и уровня электролитов переходят на внутримышечное введение гидрокортизона (каждые 4, 6, 8 часов в зависимости от состояния больного по 25, 50, 75 мг на инъекцию) с постепенным снижением дозы и переходом на пероральные препараты. «Кортеф» (таблетированный гидрокортизон) назначают при дозе гидрокортизона менее 50 мг в сутки и сочетают с приемом «Кортинеффа» (флудрокортизона). Европейская справочная сеть по редким эндокринным заболеваниям (*англ.* European Reference Network on Rare Endocrine Conditions) предлагает альтернативную схему болюсного стресс-дозирования гидрокортизона в зависимости от возраста и веса пациента, согласно которой дозы этого ГК для детей <15 кг (0–2 года) — 25 мг; 15–25 кг (2–6 лет) — 50 мг; >25 кг (>6 лет) — 100 мг [19, 49].

Таким образом, постоянные стрессовые дозы гидрокортизона обычно вводятся парентерально в течение первых 24–48 часов в условиях ОРИТ, а затем, если позволяет состояние ребенка, при положительной динамике переходят на пероральный прием ГК [13, 17, 36]. Необходимо помнить, что пероральный гидрокортизон является заместительной терапией

¹ Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. EDN: <https://elibrary.ru/zrvvgjv>; Первичная надпочечниковая недостаточность. URL: <https://clck.ru/3Ce7Lr> (дата обращения: 14.05.2024).

² Там же; Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. EDN: <https://elibrary.ru/zrvvgjv>.

³ Там же; Первичная надпочечниковая недостаточность. URL: <https://clck.ru/3Ce7Lr> (дата обращения: 14.05.2024).

⁴ Там же; Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. EDN: <https://elibrary.ru/zrvvgjv>.

ей первого выбора у детей с ОНН из-за его короткого периода полувыведения, быстрого пика концентрации в плазме и минимального количества побочных эффектов, чем у преднизолона и дексаметазона [56]. Согласно практическим рекомендациям, первую и самую большую дозу гидрокортизона следует принять при пробуждении ребенка, следующую — во второй половине дня, чтобы избежать нарушений сна [28].

Другие глюкокортикостероиды при купировании ОНН

При рассмотрении других ГК следует отметить, что дексаметазон в дозе 1,5–2,0 мг/кг используется при ВНН внутривенно болюсно (только в случае отсутствия гидрокортизона и преднизолона), однако он не пригоден для лечения ПНН у детей, поскольку не оказывает минералокортикоидного эффекта [17]. Если по каким-либо причинам гидрокортизон в стационаре недоступен, метилпреднизолон в дозе 10–25 мг/кг внутримышечно можно использовать для лечения ОНН, хотя он обладает меньшей минералокортикоидной активностью, чем гидрокортизон [54, 57]. Переход на флудрокортизон следует начинать у детей с ПНН, когда доза гидрокортизона снизится до <50 мг в сутки и пациенты могут принимать ГК перорально¹ [8, 13, 54]. Флудрокортизон в настоящее время является единственным доступным МК, детям его назначают в дозировке 0,05–0,10 мг в сутки перорально [36, 54]. Приводятся данные, что лечение флудрокортизоном эффективно только при достаточном потреблении ребенком соли (1–2 г в сутки или 17–34 мэкв Na) [54].

Согласно современным рекомендациям, эффективность лечения ГК при ОНН у детей и подростков обязательно следует контролировать клинически (АД, вес, АКТГ, уровни ренина, предшественников андрогенов, электролиты и уровень глюкозы в сыворотке крови натошак у ребенка в зависимости от этиологии НН) [54].

Особенности инфузионной терапии

Основными клиническими проявлениями ОНН у детей являются нестабильность гемодинамических показателей (АГ, тахикардия), связанная с уменьшением ОЦК [36]. В связи с этим неотложное лечение ОНН у ребенка в ОРИТ должно быть направлено на быстрое восстановление тканевой перфузии и коррекцию дегидратации [5, 39, 53]. Для купирования АГ следует вводить болюсно физиологический раствор в дозе 20 мл/кг в течение 30–60 минут; однако, согласно многочисленным рекомендациям, при гемодинамическом шоке болюс у ребенка должен быть увеличен до 60 мл/кг [8, 10, 11, 13, 17–19, 40, 54]. Если АГ, первоначально вызванная ОНН, не купируется после парентеральной инфузии ГК, необходимо исключить наличие других состояний, связанных с АГ, таких как сепсис или острая кровопотеря [14]. При дальнейшей (поддерживающей) инфузионной терапии используются в основном кристаллоидные растворы (глюкозо-солевые) из расчета 20 мл/кг в сутки [8, 10, 18, 54]. Согласно практическим рекомендациям, внутривенное введение кристаллоидных инфузионных сред на скорости 20 мл/кг в сутки следует продолжать в течение следующих 24–48 часов, пока ребенок не станет гемодинамически стабильным [8, 13].

Коррекция гиперкалиемии

У детей с ПНН может наблюдаться гиперкалиемия из-за дефицита МК [10]. Показано, что неотложное лечение ОНН с помощью внутривенного введения ГК и инфузионной терапии (физиологический раствор) приведет к снижению уровня калия в клетке [10]. Необходимо помнить, что гиперкалиемия потенциально опасна для жизни ребенка и может

¹ Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. EDN: <https://elibrary.ru/zrvvgjv>; Первичная надпочечниковая недостаточность. URL: <https://clck.ru/3Ce7Lr> (дата обращения: 14.05.2024).

привести к серьезным сердечным аритмиям, поэтому следует рассмотреть возможность применения дополнительных мер, которые могут привести к снижению содержания калия в крови, таких как внутривенное введение глюконата кальция, инсулина и глюкозы или бикарбоната, назначение ингаляционного сальбутамола [58]. Инсулин и глюкоза в дозе 0,1 ед/кг и 0,5 г/кг соответственно внутривенно вводятся для снижения уровня калия в сыворотке крови при тщательном мониторинге уровня глюкозы в крови [54]. Если гиперкалиемия связана с электрокардиографическими изменениями, может потребоваться использование натрий-калиевой обменной смолы, например, полистиролсульфоната натрия [54].

Коррекция гипонатриемии

Физиологический раствор и 5 %-я глюкоза являются стандартным выбором для стартовой инфузионной терапии у ребенка с ОНН, если клиническая и биохимическая картины демонстрируют, что низкий уровень натрия возник в первую очередь из-за потери соли [10]. При ПНН дефицит МК вызывает гипонатриемию из-за почечных потерь [10]. При ВНН дефицит кортизола может привести к отсутствию клиренса свободной воды, что может способствовать гипонатриемии [10]. При ее наличии (менее 130 ммоль/л) рекомендуют болюсное введение 150 мл гипертонического физиологического раствора для повышения уровня натрия в сыворотке крови на 5 ммоль/л в течение первого часа интенсивной терапии [59]. При тяжелых проявлениях (уровень натрия менее 120 ммоль/л) следует вводить болюсно 100 мл 3 %-го физиологического раствора в течение 10 минут и при необходимости повторять до трех раз в зависимости от клинико-лабораторных показателей ребенка [60].

Коррекция гипогликемии

Гипогликемия (менее 3,0 ммоль/л) требует срочного лечения внутривенным введением 10 %-го раствора глюкозы (детям до 12 лет — 5–10 мл/кг, старше — 0,5–1,0 г/кг) с постоянным мониторингом гликемического профиля (каждые 30 минут)¹ [17, 18, 27, 40]. При отсутствии периферического или центрального венозного доступа необходимо рассмотреть возможность внутримышечного введения глюкагона [4]. Если у ребенка имеется гипогликемия, но он находится в сознании, ему следует давать перорально быстродействующие углеводы, такие как сладкие соки, а затем углеводы длительного действия, например печенье [4].

Профилактика ОНН в детском возрасте

Обучение лиц (родителей, родственников, опекунов), осуществляющих уход за детьми с НН младшего детского возраста, и пациентов в подростковом возрасте имеет решающее значение для предотвращения ОНН [11, 24, 61]. Ухаживающие лица должны вовремя уметь распознавать признаки и симптомы криза надпочечников у ребенка и четко знать алгоритмы неотложной помощи по изменению схемы назначения глюкокортикостероидов при рассматриваемой ургентной ситуации [11, 24]. Детские эндокринологи, осуществляющие лечение детей и подростков с НН, должны предусмотреть наличие у пациентов дополнительных пероральных ГК и провести инструктаж по адекватную экстренному самостоятельному введению гидрокортизона со стороны ухаживающих лиц [11]. Пациентам и их родственникам рекомендуется брать с собой дополнительный гидрокортизон при поездке за границу, а также письменные рекомендации эндокринолога [24]. Дети и подростки с НН

¹ Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. EDN: <https://elibrary.ru/zrvvjv> ; Первичная надпочечниковая недостаточность. URL: <https://clck.ru/3Ce7Lr> (дата обращения: 14.05.2024).

всегда должны иметь при себе дополнительные таблетки гидрокортизона, флакон с инъекционным гидрокортизоном и шприц [2]. Подростки, родители или родственники детей младшего детского возраста должны быть обучены парентеральному введению гидрокортизона при экстренном появлении клинических признаков ОНН [2].

Стратегии профилактики ОНН в педиатрической практике также включают в себя персонализированный и периодически обновляемый план назначения пероральных стрессовых доз со стороны эндокринолога и рекомендации по парентеральному (внутримышечному или подкожному) введению гидрокортизона в домашних условиях, если пероральный гидрокортизон по каким-то причинам невозможно принимать регулярно [19].

Основным шагом в предотвращении ОНН служит поддержание адекватной заместительной терапии ГК [19]. В детском возрасте гидрокортизон, молекула которого идентична эндогенному кортизолу, является единственным ГК, рекомендуемым для лечения НН [19]. Другие ГК длительного действия, такие как дексаметазон и преднизолон, не назначаются, главным образом из-за их подавляющего эффекта на рост ребенка [19].

После острого приступа надпочечникового криза рекомендуется регулярный осмотр детского эндокринолога в течение нескольких месяцев после обострения, а затем динамическое наблюдение 1 раз в 3–6 месяцев¹ [24]. Пациентам и их родителям (родственникам, опекунам) необходимо предоставить возможность вносить соответствующие коррективы в принимаемые ими лекарства в отсутствие эндокринолога и адаптировать дозу ГК в соответствии с индивидуальными потребностями ребенка [24]. Дополнительную дозу гидрокортизона можно рассмотреть в ситуациях тяжелого и длительного психологического стресса или изнурительных физических нагрузок [24]. В случае нахождения ребенка в условиях жаркого климата или сильного потоотделения необходимо для компенсации увеличить дозу флудрокортизона (0,1–0,2 мг в сутки) или прием соли [24].

Во время любого интеркуррентного заболевания, такого как простуда, грипп или инфекция, которое протекает с повышением температуры $>37,5^{\circ}\text{C}$ или вызывает общее недомогание, суточную дозу гидрокортизона ребенку следует удвоить и тщательно контролировать гидратацию [62]. Необходимо помнить, что две трети ОНН и неотложных госпитализаций в педиатрической практике связаны именно с желудочно-кишечными расстройствами [33], поэтому детям и подросткам следует с осторожностью подходить к удвоению дозы гидрокортизона, если у них развивается диарея [2]. После эпизода рвоты ребенку следует немедленно принять двойную обычную пероральную дозу гидрокортизона, а если рвота продолжится в течение 30 минут после приема этой дозы, то оправдана внутримышечная инъекция гидрокортизона [63]. Необходимо усилить обучение пациентов и их родителей в контексте экстренной госпитализации и попытаться выявить любые упущенные возможности, которые могли бы предотвратить ОНН [2].

Заключение

ОНН у детей и подростков является экстренной эндокринологической неотложной ситуацией, которая имеет тяжелые клинические проявления, с риском летального исхода. Из-за неспецифической симптоматики состояние ОНН в педиатрической практике часто не диагностируется с последующей ошибочной терапевтической тактикой, что приводит

¹ Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. EDN: <https://elibrary.ru/zrvvgjv> ; Первичная надпочечниковая недостаточность. URL: <https://clck.ru/3Ce7Lr> (дата обращения: 14.05.2024).

к фатальным последствиям. Четкое понимание клинико-диагностических критериев ОНН и знание алгоритмов экстренной помощи при рассматриваемом состоянии позволяют улучшить качество оказания экстренной помощи этому контингенту пациентов.

Список источников | References

1. Shaikh S, Nagendra L, Shaikh S, Pappachan JM. Adrenal failure: An evidence-based diagnostic approach. *Diagnostics*. 2023;13(10):1812. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13101812>.
2. Pazderska A, Pearce SH. Adrenal insufficiency — recognition and management. *Clinical Medicine*. 2017;17(3):258–262. DOI: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-3-258>.
3. Hasenmajer V, Ferrigno R, Minnetti M, Pellegrini B, Isidori AM, Lenzi A, et al. Rare forms of genetic paediatric adrenal insufficiency: Excluding congenital adrenal hyperplasia. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2023;24(2):345–363. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-023-09784-7>.
4. Lee SC, Baranowski ES, Sakremath R, Saraff V, Mohamed Z. Hypoglycaemia in adrenal insufficiency. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1198519. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1198519>.
5. Claessen KMJA, Andela CD, Biermasz NR, Pereira AM. Clinical unmet needs in the treatment of adrenal crisis: Importance of the patient's perspective. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:701365. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.701365>.
6. Rushworth RL, Torpy DJ. The changing epidemiology of adrenal insufficiency: Iatrogenic factors predominate. *Journal of the Endocrine Society*. 2023;7(3):17. DOI: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvad017>.
7. Martin-Grace J, Dineen R, Sherlock M, Thompson CJ. Adrenal insufficiency: Physiology, clinical presentation and diagnostic challenges. *Clinica Chimica Acta*. 2020;505:78–91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.01.029>.
8. Bowden SA, Henry R. Pediatric adrenal insufficiency: Diagnosis, management, and new therapies. *International Journal of Pediatrics*. 2018;2018:1739831. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/1739831>.
9. Holmberg NH, Haagensen AL. Akutt binyrebarksvikt hos et barn [Adrenal crisis in a child]. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2023;143(2). (In Norw.). DOI: <https://doi.org/10.4045/tidsskr.22.0354>.
10. Mushtaq T, Ali SR, Boulos N, Boyle R, Cheetham T, Davies JH, et al. Emergency and perioperative management of adrenal insufficiency in children and young people: British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes consensus guidance. *Archives of Disease in Childhood*. 2023;108(11):871–878. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2022-325156>.
11. Nisticò D, Bossini B, Benvenuto S, Pellegrin MC, Tornese G. Pediatric adrenal insufficiency: Challenges and solutions. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2022;18:47–60. DOI: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S294065>.
12. Elshimy G, Chippa V, Kaur J, Jeong JM. Adrenal crisis. In: *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: <https://pubmed.gov/29763143>.
13. Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, Kämpe O. Adrenal insufficiency. *The Lancet*. 2021;397(10274):613–629. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00136-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00136-7).
14. Rushworth RL, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal crisis. *The New England Journal of Medicine*. 2019;381(9):852–861. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1807486>.
15. Beun JG, Burman P, Kämpe O, Husebye ES, Hahner S, Kristensen J, et al. Doctors, teach your adrenal insufficiency patients well: Provide them with a European Emergency Card! *Endocrine Connections*. 2022;12(1):e220345. DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-22-0345>.
16. Allolio B. Adrenal crisis. *European Journal of Endocrinology*. 2015;172(3):R115–R124. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0824>.
17. Miller BS, Spencer SP, Geffner ME, Gourgari E, Lahoti A, Kamboj MK, et al. Emergency management of adrenal insufficiency in children: Advocating for treatment options in outpatient and field settings. *Journal of Investigative Medicine*. 2020;68(1):16–25. DOI: <https://doi.org/10.1136/jim-2019-000999>.
18. Rushworth RL, Torpy DJ, Stratakis CA, Falhammar H. Adrenal crises in children: Perspectives and research directions. *Hormone Research in Paediatrics*. 2018;89(5):341–351. DOI: <https://doi.org/10.1159/000481660>.
19. Bizzarri C, Capalbo D, Wasniewska MG, Baronio F, Grandone A, Cappa M. Adrenal crisis in infants and young children with adrenal insufficiency: Management and prevention. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1133376. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1133376>.
20. Abrigo E, Munarin J, Bondone C, Tuli G, Castagno E, de Sanctis L, et al. Adrenal insufficiency management in the pediatric emergency setting and risk factors for adrenal crisis development. *Italian Journal of Pediatrics*. 2023;49(1):63. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01475-y>.

21. Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, Drechsler C, Milovanovic D, Fassnacht M, et al. Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: The need for new prevention strategies. *European Journal of Endocrinology*. 2010;162(3):597–602. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0884>.
22. Eyal O, Levin Y, Oren A, Zung A, Rachmiel M, Landau Z, et al. Adrenal crises in children with adrenal insufficiency: Epidemiology and risk factors. *European Journal of Pediatrics*. 2019;178(5):731–738. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03348-1>.
23. Kirkgoz T, Guran T. Primary adrenal insufficiency in children: Diagnosis and management. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018;32(4):397–424. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.05.010>.
24. Dineen R, Thompson CJ, Sherlock M. Adrenal crisis: Prevention and management in adult patients. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2019;10:2042018819848218. DOI: <https://doi.org/10.1177/2042018819848218>.
25. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(9):4133–4160. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2631>.
26. Buonocore F, McGlacken-Byrne SM, Del Valle I, Achermann JC. Current insights into adrenal insufficiency in the newborn and young infant. *Frontiers in Pediatrics*. 2020;8:619041. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.619041>.
27. Guran T. Latest insights on the etiology and management of primary adrenal insufficiency in children. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2017;9(Suppl 2):9–22. DOI: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.2017.S002>.
28. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An Endocrine Society Clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(2):364–389. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1710>.
29. Park J, Didi M, Blair J. The diagnosis and treatment of adrenal insufficiency during childhood and adolescence. *Archives of Disease in Childhood*. 2016;101(9):860–865. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdis-child-2015-308799>.
30. Rushworth RL, Chrisp GL, Bownes S, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal crises in adolescents and young adults. *Endocrine*. 2022;77(1):1–10. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03070-3>.
31. Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, et al. Congenital adrenal hyperplasia-current insights in pathophysiology, diagnostics, and management. *Endocrine Reviews*. 2022;43(1):91–159. DOI: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab016>.
32. Flück CE. Genetic disorders of primary adrenal insufficiency beyond CAH. *Revista Española Endocrinología Pediátrica*. 2022;13(Suppl 2):59–68. DOI: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatri.pre2022.Apr.742>.
33. Regelman MO, Kamboj MK, Miller BS, Nakamoto JM, Sarafoglou K, Shah S, et al. Adrenoleukodystrophy: Guidance for adrenal surveillance in males identified by newborn screen. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018;103(11):4324–4331. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00920>.
34. White K, Arlt W. Adrenal crisis in treated Addison's disease: A predictable but under-managed event. *European Journal of Endocrinology*. 2010;162(1):115–120. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0559>.
35. Van den Berghe G, Boonen E, Walker BR. Reduced cortisol metabolism during critical illness. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369(5):479–481. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1306703>.
36. Lousada LM, Mendonca BB, Bachega TASS. Adrenal crisis and mortality rate in adrenal insufficiency and congenital adrenal hyperplasia. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2021;65(4):488–494. DOI: <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000392>.
37. Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Möller K, Pedersen BK. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *American Journal of Physiology — Endocrinology and Metabolism*. 2003;285(2):433–437. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00074.2003>.
38. Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, Arlt W. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015;3(3):216–226. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70142-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70142-1).
39. Cutright A, Ducey S, Barthold CL, Kim J. Recognizing and managing adrenal disorders in the emergency department [digest]. *Emergency Medicine Practice*. 2017;19(9 Suppl Points & Pearls):S1–S2. PMID: <https://pubmed.gov/28933807>.
40. Kim SY. Endocrine and metabolic emergencies in children: Hypocalcemia, hypoglycemia, adrenal insufficiency, and metabolic acidosis including diabetic ketoacidosis. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2015;20(4):179–186. DOI: <https://doi.org/10.6065/apem.2015.20.4.179>.
41. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *The New England Journal of Medicine*. 2003;349(8):776–788. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra021561>.
42. Langer M, Modi BP, Agus M. Adrenal insufficiency in the critically ill neonate and child. *Current Opinion in Pediatrics*. 2006;18(4):448–453. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.mop.0000236397.79580.85>.

43. Bleicken B, Hahner S, Ventz M, Quinkler M. Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: A cross-sectional study in 216 patients. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2010;339(6):525–531. DOI: <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181db6b7a>.
44. Erichsen MM, Løvås K, Fougner KJ, Svartberg J, Hauge ER, Bollerslev J, et al. Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death. *European Journal of Endocrinology*. 2009;160(2):233–237. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0550>.
45. Lentz S, Collier KC, Willis G, Long B. Diagnosis and management of adrenal insufficiency and adrenal crisis in the emergency department. *The Journal of Emergency Medicine*. 2022;63(2):212–220. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2022.06.005>.
46. Halpin KL, Paprocki EL, McDonough RJ. Utilizing health information technology to improve the recognition and management of life-threatening adrenal crisis in the pediatric emergency department: Medical alert identification in the 21st century. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2019;32(5):513–518. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0566>.
47. Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *The Lancet*. 2014;383(9935):2152–2167. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61684-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61684-0).
48. Dörr HG, Wollmann HA, Hauffa BP, Woelfle J; German Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. Mortality in children with classic congenital adrenal hyperplasia and 21-hydroxylase deficiency (CAH) in Germany. *BMC Endocrine Disorders*. 2018;18(1):37. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0263-1>.
49. Nowotny H, Ahmed SF, Bensing S, Beun JG, Brösamle M, Chifu I, et al. Therapy options for adrenal insufficiency and recommendations for the management of adrenal crisis. *Endocrine*. 2021;71(3):586–594. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02649-6>.
50. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *The Lancet*. 2003;361(9372):1881–1893. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13492-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13492-7).
51. Webb EA, Krone N. Current and novel approaches to children and young people with congenital adrenal hyperplasia and adrenal insufficiency. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;29(3):449–468. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.04.002>.
52. Hsieh S, White PC. Presentation of primary adrenal insufficiency in childhood. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(6):E925–E928. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0015>.
53. Falhammar H. Skeletal fragility induced by overtreatment of adrenal insufficiency. *Endocrine*. 2018;59(2):239–241. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1501-4>.
54. Uçar A, Baş F, Saka N. Diagnosis and management of pediatric adrenal insufficiency. *World Journal of Pediatrics*. 2016;12(3):261–274. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12519-016-0018-x>.
55. Huecker MR, Bhutta BS, Dominique E. Adrenal Insufficiency. In: *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: <https://pubmed.gov/28722862>.
56. Patti G, Guzzeti C, Di Iorgi N, Allegri AEM, Napoli F, Loche S, et al. Central adrenal insufficiency in children and adolescents. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018;32(4):425–444. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.03.012>.
57. Paragliola RM, Papi G, Pontecorvi A, Corsello SM. Treatment with synthetic glucocorticoids and the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(10):2201. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18102201>.
58. Rubens M, Kanaris C. Fifteen-minute consultation: Emergency management of children presenting with hyperkalaemia. *Archives of Disease in Childhood — Education and Practice*. 2022;107(5):344–350. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-322080>.
59. Ball S, Barth J, Levy M; Society for Endocrinology Clinical Committee. Society for Endocrinology Endocrine Emergency guidance: Emergency management of severe symptomatic hyponatraemia in adult patients. *Endocrine Connections*. 2016;5(5):G4–G6. DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-16-0058>.
60. Dineen R, Thompson CJ, Sherlock M. Hyponatraemia — presentations and management. *Clinical Medicine*. 2017;17(3):263–269. DOI: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-3-263>.
61. Chapman SC, Llahana S, Carroll P, Horne R. Glucocorticoid therapy for adrenal insufficiency: Nonadherence, concerns and dissatisfaction with information. *Clinical Endocrinology*. 2016;84(5):664–671. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.12991>.
62. Husebye ES, Allolio B, Arlt W, Badenhoop K, Bensing S, Betterle C, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *Journal of Internal Medicine*. 2014;275(2):104–115. DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.12162>.
63. Andrioli M, Pecori Giraldi F, Cavagnini F. Isolated corticotrophin deficiency. *Pituitary*. 2006;9:289–295. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11102-006-0408-5>.

Информация об авторах

Юрий Витальевич Быков — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия.

E-mail: yubykov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Александр Николаевич Обедин — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия.

E-mail: volander@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9990-7272>

Василий Владимирович Фишер — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия.

E-mail: vvfisher26@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1494-1613>

Евгений Владимирович Волков — кандидат медицинских наук, доцент, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия.

E-mail: volkov26@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9841-6930>

Иван Викторович Яцук — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия.

E-mail: yatsukiv@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5482-8581>

Алла Анатольевна Муравьёва — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия.

E-mail: muravyeva81@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4460-870X>

Олег Васильевич Зинченко — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия.

E-mail: regionar2008@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4729-5101>

Information about the authors

Yuri V. Bykov — Candidate of Sciences (Medicine), Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

E-mail: yubykov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Alexander N. Obedin — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

E-mail: volander@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9990-7272>

Vasily V. Fischer — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

E-mail: vvfisher26@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1494-1613>

Evgeny V. Volkov — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

E-mail: volkov26@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9841-6930>

Ivan V. Yatsuk — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

E-mail: yatsukiv@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5482-8581>

Alla A. Muravyeva — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

E-mail: muravyeva81@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4460-870X>

Oleg V. Zinchenko — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

E-mail: regionar2008@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4729-5101>

Рукопись получена: 30 января 2024. Одобрена после рецензирования: 8 апреля 2024. Принята к публикации: 8 августа 2024.

Received: 30 January 2024. Revised: 8 April 2024. Accepted: 8 August 2024.