

Сочетание врожденной дисфункции коры надпочечников с болезнью Виллебранда

Г.Р. Сагитова¹, А.А. Антонова^{1✉}, fduecn-2010@mail.ru, О.В. Давыдова¹, Н.Ю. Никулина², В.М. Середа³, П.М. Абдурахимова¹

¹ Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

² Областная детская клиническая больница имени Н.Н. Силищевой; 414011, Россия, Астрахань, ул. Медиков, д. 6

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Резюме

В настоящее время более 70% наследственных заболеваний можно считать редкими, поскольку их встречаемость в популяции составляет всего 2%. Регулярно проводимые эпидемиологические исследования показывают, что частота выявления в детской популяции наследственных заболеваний растет. В связи с такой тенденцией совершенствуется и диагностика. Врожденный дефицит коры надпочечников входит в неонатальный скрининг с 2006 г. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует сочетание наследственных заболеваний у одного пациента, в данном случае – врожденной дисфункции коры надпочечников и болезни Виллебранда. Описываемый клинический пример – итог наблюдения за ребенком с рождения до 15 лет, с особенностями сочетанного течения двух заболеваний, подбора лекарственной терапии. Диагноз врожденной дисфункции коры надпочечников выставлен с рождения и подтвержден генетически, ребенок получал терапию минерало- и глюкокортикоидами. В возрасте 8 мес. на фоне аддисонического криза выявлен дефицит 8-го фактора свертывания, в связи с чем к терапии добавлен препарат «Фактор 8», а с 13 лет – «Человеческий фактор свертывания крови VIII + фактор Виллебранда человеческий». Поскольку родители не придерживались врачебных рекомендаций, стойкой компенсации врожденной дисфункции коры надпочечников не было, поэтому в 13-летнем возрасте в НИИЦ эндокринологии г. Москвы скорректирована схема лечения гормонами. В 15 лет поступил в отделение эндокринологии ГБУЗ АО «ОДКБ им. Н.Н. Силищевой» с жалобами на головокружение, слабость и вялость. При обследовании выявлена анемия легкой степени, в связи с чем к терапии добавлено железо III гидроксид полимальтозат и фолиевая кислота. На фоне лечения у пациента отмечена положительная динамика, однако ребенок требует особого наблюдения в связи с угрозой по развитию криза надпочечниковой недостаточности на фоне стрессов и инфекции.

Ключевые слова: врожденная дисфункция коры надпочечников, сольтеряющая форма, болезнь Виллебранда, дети, неонатальный скрининг

Для цитирования: Сагитова ГР, Антонова АА, Давыдова ОВ, Никулина НЮ, Середа ВМ, Абдурахимова ПМ. Сочетание врожденной дисфункции коры надпочечников с болезнью Виллебранда. *Медицинский совет.* 2025;19(11):248–252. <https://doi.org/10.21518/ms2025-213>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Combination of congenital dysfunction of the adrenal cortex with von Willebrand disease

Gulnara R. Sagitova¹, Alyona A. Antonova^{1✉}, fduecn-2010@mail.ru, Oksana V. Davydova¹, Nadezhda Y. Nikulina², Vasily M. Sereda³, Patimat M. Abdurakhimova¹

¹ Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia

² Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva; 6, Medikov St., Astrakhan, 414011, Russia

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

Abstract

Currently, more than 70% of hereditary diseases can be considered rare, since their occurrence in the population is only 2%. Regular epidemiological studies show that the frequency of detection of hereditary diseases in the pediatric population is increasing. In connection with this trend, diagnostics is also improving. Congenital adrenal cortical deficiency has been included in neonatal screening since 2006. The presented clinical case demonstrates a combination of hereditary diseases in one patient, in this case, congenital dysfunction of the adrenal cortex and von Willebrand disease. The described clinical example is the result of observation of a child from birth to 15 years of age, with the features of the combined course of two diseases, the selection of drug therapy. The diagnosis of congenital dysfunction of the adrenal cortex was made from birth and confirmed genetically, the child received therapy with mineralocorticoids and glucocorticoids. At the age of 8 months, against the background of an Addisonian crisis, a deficiency of coagulation factor 8 was revealed, in connection with which the drug Factor 8 was added to the therapy, and from the age of 13 – Human coagulation factor VIII human factor von Willebrand. Since the parents did not adhere to medical recommendations, there was no stable compensation for congenital dysfunction of the adrenal cortex, so at the age of 13, the National Medical Research Center of Endocrinology in Moscow adjusted the treatment regimen with hormones. At the age of 15, he was admitted to the Department of Endocrinology of the N.N. Silishcheva Children's Clinical Hospital with complaints of dizziness, weakness and lethargy. The examination revealed

mild anemia, in connection with which iron III hydroxide polymaltose and folic acid were added to the therapy. Against the background of treatment, the patient showed positive dynamics, however, the child requires special monitoring due to the threat of developing a crisis of adrenal insufficiency against the background of stress and infection.

Keywords: congenital dysfunction of the adrenal cortex, salt-wasting form, von Willebrand disease, children, neonatal screening

For citation: Sagitova GR, Antonova AA, Davydova OV, Nikulina NYu, Sereda VM, Abdurakhimova PM. Combination of congenital dysfunction of the adrenal cortex with von Willebrand disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(11):248–252. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-213>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время более 70% наследственных заболеваний можно считать редкими, поскольку их встречаемость в популяции составляет всего 2%. Однако разнообразие наследственных заболеваний с учетом гетерогенности составляет более 800 нозологических форм. Регулярно проводимые эпидемиологические исследования показали, что частота выявления в детской популяции наследственных заболеваний растет [1–3]. В связи с такой тенденцией совершенствуется и диагностика. С января 2023 г. неонатальный скрининг в РФ расширился до 36 нозологий¹. Врожденный дефицит коры надпочечников входит в неонатальный скрининг с 2006 г. Распространенность классических форм дефицита 21-гидроксилазы составляет от 1:14000 до 1:18000 живых новорожденных в мире. По данным неонатального скрининга в РФ, распространенность заболевания в отдельных регионах составляет от 1:5000 до 1:12000, в целом по стране – 1:9638 живых новорожденных. Однако в практике врача может встречаться сочетание двух генетических заболеваний, что может создать определенные трудности в диагностике, ведении и лечении таких пациентов [4–7]. Затруднения в ведении таких пациентов могут быть обусловлены удлинением времени постановки диагноза из-за появления симптомов, нетипичных для отдельно взятой нозологии, необходимостью дополнительных исследований, возрастающей стоимостью диагностики и лечения, трудно прогнозируемыми эффектами от сочетания лекарственных препаратов [8–10]. В иностранной литературе представлены данные о генетических маркерах, течении, лечении врожденной недостаточности коры надпочечников и болезни Виллебранда у детей [11–15], однако клинические примеры сочетания этих патологий отсутствуют. Описываемый в статье случай из практики демонстрирует наблюдение редкого сочетания сольтеряющей формы врожденной дисфункции коры надпочечников и болезни Виллебранда у ребенка с рождения до 15 лет, сложность его ведения и подбора лекарственной терапии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик М., 15 лет, поступил в отделение эндокринологии ГБУЗ АО «ОДКБ им. Н.Н. Силищевой» летом 2022 г. с диагнозом «Врожденная дисфункция коры надпочечников, дефицит 21-гидроксилазы, сольтеряющая форма. Эктопия ткани надпочечника в яички. Болезнь Виллебранда.

¹ Приказ Минздрава России от 21.04.2022 №274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями» (зарегистрировано в Минюсте России 13.07.2022 №69251). Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=427671>.

Анемия легкой степени тяжести. Конституционально-экзогенное ожирение (SDS ИМТ + 2.0)».

При поступлении предъявлял жалобы на головокружение, вялость, слабость.

Ребенок рожден от второй беременности, протекавшей на фоне внутриутробной инфекции, хронической внутриутробной гипоксии, фетоплацентарной недостаточности, первых срочных родов. Масса тела при рождении 3796 г, длина тела при рождении 54 см. Из перенесенных заболеваний нечастые ОРВИ, двукратная краевая резекция ногтевой пластины I пальца обеих стоп под местной анестезией (2022 г.). Наследственный анамнез не отягощен. Из анамнеза заболевания установлено, что при рождении отмечалась гиперпигментация мошонки. На 4-е сут. жизни появились симптомы угнетения нервной системы, мышечной гипотонии, «мраморности» и иктеричности кожных покровов, кровоточивость из мест инъекций, тахикардия. При обследовании в биохимическом анализе крови выявлена гиперкалиемия – 6,7 ммоль/л, гипонатриемия – 114 ммоль/л, повышение 17-ОН-прогестерона – 204 нмоль/л (норма у новорожденных не более 6 нмоль/л). На основании сочетания клинических проявлений и лабораторных изменений был выставлен диагноз «Врожденная дисфункция коры надпочечников, дефицит 21-гидроксилазы, сольтеряющая форма». Диагноз подтвержден молекулярно-генетически, выявлен характерный ген CYP 21. Ребенок получал терапию глюко- и минералокортикоидами. В возрасте 8 мес. развился аддисонический криз, который был купирован в стационаре, тогда же при обследовании выявлен дефицит 8-го фактора свертывания. Фактор Виллебранда у ребенка составлял 18,5% при норме 50–150%. Повторный аддисонический криз произошел в возрасте 1 года 2 мес. на фоне дентации. С 8-месячного возраста регулярно наблюдался гематологом по поводу болезни Виллебранда, получал терапию «Фактором 8», с 13 лет – терапию «Человеческим фактором свертывания крови VIII + фактор Виллебранда человеческий».

Динамика уровней 17-ОН прогестерона в сыворотке крови на фоне лечения пациента представлена в *таблице*.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) яичек, выполненного в возрасте 12 лет, установлены изменения в виде неоднородности структуры яичек, наличия узловых изоэхогенных образований размерами от 1,0 до 1,7 см (в каждом не менее 3–4 узлов). В этом же возрасте появились жалобы на головокружение, цефалгию, потемнение в глазах. Проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, где выявлены признаки расширения периваскулярных пространств, внутренней неокклюзионной асимметричной гидроцефалии.

Следует указать, что родители ребенка не придерживались рекомендаций по терапии. В связи с тем, что стойкой компенсации заболевания за годы лечения не отмечалось, а также учитывая сохраняющийся высокий уровень 17-ОН прогестерона, обнаруженную при УЗИ неоднородность структуры тестикул, в обоих узловых изоэхогенные образования (эктопия ткани надпочечника), высокую дозу глюкокортикостероидов (гидрокортизон назначался в дозе 60 мг/сут = 37,5 мг/м²/сут), для коррекции терапии в возрасте 13 лет был направлен в НИИЦ эндокринологии г. Москвы. Лечение скорректировано: гидрокортизон заменен на преднизолон в дозе 7,5 мг/сут и Кортинефф в дозе 0,15 мг/сут. В дальнейшем коррекция дозы препаратов проводилась амбулаторно.

При осмотре в стационаре параметры физического развития: рост 165 см, масса тела 68 кг. ИМТ = 24,98 кг/м², SDS ИМТ = 1,66, SDS роста 0,77. Физическое развитие среднее, дисгармоничное. Состояние средней степени тяжести по заболеванию. Гиперстенический тип телосложения, диспропорциональное (укорочение нижнего сегмента) развитие. Кожные покровы бледные, умеренной влажности, гипертрихоза нет, стрии – мелкие розовые на латеральных поверхностях туловища, «белесые» на ягодицах, коленях, на лице угревая сыпь. Подкожно-жировой слой развит достаточно, распределен равномерно. Щитовидная железа пальпаторно не увеличена, клинически эутиреоз. Дыхание через нос свободное, частота дыхания 19 в минуту. Аускультация: в легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Сердечно-сосудистая система: область сердца визуально не изменена, границы сердца в пределах возрастной нормы. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД 100/60–120/70 мм рт. ст. ЧСС 80 в минуту. Сатурация крови 98%. Живот обычной формы, при пальпации мягкий, безболезненный во

всех отделах. Гепатомегалии нет. Область желчного пузыря при пальпации безболезненна. Селезенка не пальпируется. Область почек визуально не изменена, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул регулярный, оформленный, обычной окраски. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Половое развитие по мужскому типу, по возрасту, G14Ax3Pb4 – по шкале Таннера 4-й ст.

При проведении лабораторного обследования, по данным гемограммы, выявлена анемия легкой степени (Hb 10⁹ г/л), тромбоцитоз (Тг 776 × 10⁹/л). Следует отметить, что с годовалого возраста у ребенка постоянно низкий уровень гемоглобина (100 г/л), только в возрасте 3 лет уровень Hb на цифрах 122–152 г/л.

В общем анализе мочи без патологических изменений. Общепринятые показатели биохимического анализа крови без патологических изменений. В липидном спектре крови отмечалась гипохолестеринемия (холестерин 1,53 ммоль/л). Выявлена гиперкальциемия (кальций 2,9 ммоль/л).

По данным коагулограммы, изменения в виде: повышение протромбинового времени – 15,6 с и активированного частичного тромбопластинового времени – 72,8 с. Изменения были и в гормональном профиле в виде повышенного уровня лютеинизирующего гормона – 8,9 мЕд/мл, гиперкортизолемии (1321 нмоль/л при норме 650 нмоль/л), повышенного уровня 17-ОН прогестерона (9,6 нмоль/л при норме 6 нмоль/л). По данным ЭКГ, существенных изменений не было выявлено: синусовая аритмия (дыхательная), ЧСС = 71–60 уд/мин, вертикальное положение ЭОС.

По данным эхографии органов брюшной полости, изменения в виде увеличения показателя индекса I сегмента печени – 20% (норма до 33%), структура однородная, эхогенность нормальная, сосудистый рисунок без особенностей. Диаметр V. Portae 0,8 см. Холедох не расширен

- **Таблица.** Динамика уровня 17-ОН прогестерона (нг/мл) в сыворотке крови на фоне глюкокортикоидной терапии
- **Table.** Dynamics of 17-OH progesterone level (ng/ml) in blood serum during glucocorticoid therapy

| Дата | АКТГ | 17-ОН-прогестерон (нмоль/л) | Na (ммоль/л) | K (ммоль/л) | KB (лет) | Терапия |
|---|-----------|-----------------------------|--------------|-------------|----------|---|
| 26.11.2006 г. | - | 204 | 114 | 6,7 | - | Преднизолон, Кортинефф |
| 22.11.2010 г. | - | - | - | - | - | Гидрокортизон 14 мг/сут, Кортинефф 0,1 мг/сут |
| Октябрь 2011 г., стационар (5 лет) | 200 пг/мл | 29 нг/мл | 138 | 5,2 | 2 | Кортеф 21 мг/м ² , Кортинефф 0,05 мг/сут |
| Апрель 2014 г. | - | 72,85 | 134,5 | 5,36 | - | Кортеф 12,5 мг/сут, Кортинефф 0,05 мг по четным числам и по 0,025 мг по нечетным числам |
| Август 2015 г. | - | 70,6 | - | - | - | Кортеф 30 мг/сут, Кортинефф 0,05 мг/сут |
| Апрель 2017 г. | - | 2,05 мг/мл | 147,5 | 4,79 | - | Кортеф 30 мг/сут, Кортинефф 0,05 мг/сут |
| Август 2017 г. | - | 125,17 | - | - | - | - |
| Июль 2018 г. | - | 349,21 | 139 | 6,1 | - | Кортеф 30 мг/сут |
| Июль 2018 г. (11 лет 8 мес.), стационар | - | 116,58 | 144,6 | 4,3 | 12 | Кортеф 40 мг/сут (30 мг/м ²), Кортинефф 0,075 мг/сут |
| Май 2019 г. | - | 118,83 | - | - | - | |
| Июнь 2019 г., стационар (12,5 лет) | - | 75,4 | 144,6 | 4,79 | 15 | Кортеф 52,5 мг/сут (37,5 мг/м ²), Кортинефф 0,15 мг/сут |
| Август 2020 г. | - | 52,6 | - | - | - | |
| Ноябрь 2021 г. | - | 512,2 | 141,3 | 4,67 | - | |

(размер 0,2 см), содержимое гомогенное. Желчный пузырь правильной формы, стенки не утолщены, гиперэхогенные, содержимое гомогенное. Поджелудочная железа неоднородной структуры, повышенной эхогенности, увеличена (в области хвоста): головка 1,8 см, тело 1,7 см, хвост 2,2 см. Селезенка увеличена 13,0 x 6,7 см, КМС 5,6 (норма от 2 до 4), однородной структуры, нормальной эхогенности. Петли кишечника вздуты. Надпочечники однородной структуры, нормальной эхогенности, не увеличены. Изменений щитовидной железы, по данным УЗИ, не отмечено. При диагностике (УЗИ) состояния тестикул выявлены очаговые образования обоих яичек, кисты придатка правого яичка, а именно яички лоцировались в мошонке, свободной жидкости в оболочках яичек не обнаружено. Вены гроздевидного сплетения не расширены. Правое яичко: размеры – 5,3 x 2,4 x 3,1 (объем 20,6 см³), контуры ровные, эхогенность нормальная, структура неоднородная, большая часть яичка представлена округлым образованием сниженной эхогенности, неоднородной структуры, размерами 3,7 x 1,9 x 2,3 см, придаток 1,2 x 0,9 см, в нем лоцировалось анэхогенное образование с четким ровным контуром размерами 0,8 см в диаметре. Левое яичко: размеры 5,2 x 2,3 x 3,4 (объем 21,3 см³), контуры ровные, эхогенность нормальная, структура неоднородная, в нем лоцировалось округлое образование сниженной эхогенности, неоднородной структуры, размерами 2,4 x 1,6 x 2,6 см, эхогенность нормальная; придаток 1,0 x 1,4 см. В режиме ЦДК отмечался интра- и перинодулярный кровоток. По данным рентгенографии кистей рук, костный возраст соответствовал возрасту 17,5 лет.

В стационаре проводилась терапия: основной вариант стандартной диеты, преднизолон 38,75 мг/сут (07:00 – 15 мг, 15:00 – 8,75 мг, 21:00 – 15 мг) + флудрокортизон 0,15 мг/сут (по 0,05 мг x 3 раза). После подбора терапии был выписан с рекомендациями: наблюдение эндокринолога, гематолога, гастроэнтеролога, прием преднизолона в дозе 38,75 мг/сут (07:00 – 15 мг, 15:00 – 8,75 мг, 21:00 – 15 мг) и флудрокортизона 0,15 мг/сут (по 0,05 мг x 3 раза).

Ребенок требует особого наблюдения в связи с угрозой по развитию криза надпочечниковой недостаточности.

В связи с этим родителям были даны рекомендации, в т. ч. и для участкового педиатра: в случае присоединения интентных инфекций, возникновения стрессовых ситуаций, повышения температуры выше 38 °С дозу преднизолона увеличивать в 2 раза на 2–3 дня. При кишечных инфекциях, травмах, рвоте показана экстренная госпитализация, введение гидрокортизона в/в или в/м в дозе 50 мг через каждые 4–6–8 ч. В части обследования были даны рекомендации по контролю уровня в крови АКТГ, 17-ОН прогестерона, тестостерона, активности ренина плазмы 1 раз в 3 мес. Для лечения анемии назначено железо III гидроксид полимальтозат по 100 мг (1 таб.) 1 раз в день в течение 1 мес. и фолиевая кислота по 1 мг (1 таб.) 1 раз в день – 1 мес. Контроль гемограммы через 1 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенностью данного случая является ранняя диагностика сочетанных заболеваний, т. е. до появления развернутой клинической картины и утяжеления общего состояния. После 15 мес. жизни ребенка на протяжении всего периода наблюдения отсутствовали клинические признаки минералокортикоидной недостаточности, не были зафиксированы сольтеряющие кризы при наличии высоких показателей стероидных гормонов. Однако течение данного случая нельзя назвать гладким, поскольку при последнем обследовании в стационаре выявлена анемия, обменные нарушения (гиперхолестеринемия, гиперкальциемия), изменения в коагулограмме в виде повышения протромбинового времени и активированного тромбoplastинового времени, а также в гормональном профиле (повышен лутенизирующий гормон, кортизол, уровень 17-ОН прогестерона). В совокупности они могут создать предпосылки для неблагоприятного течения обоих заболеваний, поэтому ребенок должен находиться под постоянным наблюдением специалистов, значимые биохимические параметры должны регулярно контролироваться.



Поступила / Received 15.02.2025
Поступила после рецензирования / Revised 05.03.2025
Принята в печать / Accepted 25.03.2025

Список литературы / References

1. Гирш ЯВ, Курикова ЕА. Врожденная дисфункция коры надпочечников: случай из практики. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2020;44(2):46–53. <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2020-2-46-53>.
2. Калинченко НЮ, Чистосува ГВ, Петров ВМ, Васильев ЕВ, Тюльпаков АН. Редкий вариант врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие доминантно-негативной мутации в гене STAR. *Проблемы эндокринологии*. 2017;64(3):157–159. <http://doi.org/10.14341/probl8644>.
3. Kalinchenko NY, Chistousova GV, Petrov VM, Vasiliev EV, Tyulpakov AN. The rare form of congenital adrenal hyperplasia caused by an autosomal dominant form of STAR deficiency. *Problemy Endokrinologii*. 2017;64(3):157–159. <http://doi.org/10.14341/probl8644>.
4. Мокрышева НГ, Мельниченко ГА, Адамян ЛВ, Трошина ЕА, Молашенко НВ, Сазонова АИ и др. Клинические рекомендации «врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром)». *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(3):345–382. <https://doi.org/10.14341/omet12787>.
5. Mokrysheva NG, Melnichenko GA, Adamyan LV, Troshina EA, Molashenko NV, Sazonova AI et al. Russian clinical practice guidelines «congenital adrenal hyperplasia». *Obesity and Metabolism*. 2021;18(3):345–382. <https://doi.org/10.14341/omet12787>.
6. Отто НЮ, Сагитова ГР, Никулина НЮ, Ледяев МЯ. Частота метаболического синдрома и других осложнений ожирения в практике детского эндокринолога. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2018;3(3):93–98. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/xztutr>.
7. Otto NYu, Sagitova GR, Nikulina NYu, Ledyayev MYa. Frequency of metabolic syndrome and other complications of obesity in the practice of a pediatric endocrinologist. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2018;3(3):93–98. [Available at: https://www.elibrary.ru/xztutr](https://www.elibrary.ru/xztutr).
8. Пишак ВП, Ризничук НА. Аденогенитальный синдром: молекулярные механизмы развития. *Международный эндокринологический журнал*. 2017;13(2):195–202. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/ynupar>.
9. Pishak VP, Riznichuk NA. Adrenogenital syndrome: molecular mechanisms of development. *Mezhdunarodnyy Endokrinologicheskiy Zhurnal*. 2017;13(2):195–202. [Available at: https://www.elibrary.ru/ynupar](https://www.elibrary.ru/ynupar).
10. Райгородская НЮ, Новикова ЕП, Тюльпаков АН, Карева МА, Николаева НА, Болотова НВ. Врожденная дисфункция коры надпочечников, обусловленная дефицитом 11β-гидроксилазы: поздняя диагностика и смена пола у ребенка двух лет. *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(5):53–57. <https://doi.org/10.14341/probl12749>.
11. Raygorodskaya NYu, Novikova EP, Tyulpakov AN, Kareva MA, Nikolaeva NA, Bolotova NV. Congenital dysfunction of the adrenal cortex caused by

- 11 β -hydroxylase deficiency: late diagnosis and sex reassignment in a two-year-old child. *Problemy Endokrinologii*. 2021;67(5):53–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12749>.
7. Рыкова ОВ. Неклассическая врожденная гиперплазия коры надпочечников вследствие дефицита 21-гидроксилазы: лабораторные критерии диагностики и контроля эффективности лечения. *Международный эндокринологический журнал*. 2019;15(5):396–401. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/uepnly>.
Rykova OV. Non-classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: laboratory criteria for diagnosis and monitoring of treatment effectiveness. *Mezhdunarodnyy Endokrinologicheskij Zhurnal*. 2019;15(5):396–401. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/uepnly>.
 8. Сагитова ГР, Давыдова ОВ, Антонова АА, Ильенко ТЛ. Ранняя манифестация младенческой формы болезни Помпе (случай из практики). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(3):143–153. <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2022-6-3-143-153>.
Sagitova GR, Davydova OV, Antonova AA, Ilyenko TL. Early manifestation of infantile Pompe disease (case report). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(3):143–153. (In Russ.) <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2022-6-3-143-153>.
 9. Сагитова ГР, Антонова АА, Никулина НЮ, Столыпина МВ. Структура низкорослости у детей Астраханской области. *Главный врач Юга России*. 2022;2(83):47–49. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/pyuhab>.
Sagitova GR, Antonova AA, Nikulina NYu, Stolypina MV. Structure of stunting in children Astrakhan Region. *Glavnyy Vrach Yuga Rossii*. 2022;2(83):47–49. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/pyuhab>.
 10. Ставцева СН, Колесникова ЮГ, Зубцова ТИ, Кирсанова ВА, Андреева НИ. Аденогенитальный синдром. 10 лет скрининга в Орловской области. *Итоги. Здоровье и образование в XXI веке*. 2018;20(3):84–88. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/yshoyw>.
Stavtseva SN, Kolesnikova YuG, Zubtsova TI, Kirsanova VA, Andreeva NI. Adrenogenital syndrome. 10 years of screening in the Oryol region. Results. *Health and Education Millennium*. 2018;20(3):84–88. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/yshoyw>.
 11. Buonocore F, Achermann JC. Primary adrenal insufficiency: New genetic causes and their long-term consequences. *Clin Endocrinol*. 2020;92(1):11–20. <https://doi.org/10.1111/cen.14109>.
 12. 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):58–594. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02649-6>.
 13. Roucher-Boulez F, Mallet-Motak D, Tardy-Guidollet V, Menassa R, Goursaud C, Plotton I, Morel Y. News about the genetics of congenital primary adrenal insufficiency. *Ann Endocrinol*. 2018;79(3):174–181. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.03.016>.
 14. Dupervil B, Abe K, O'Brien SH, Oakley M, Kulkarni R, Thornburg CD et al. Characteristics, complications, and sites of bleeding among infants and toddlers less than 2 years of age with VWD. *Blood Adv*. 2021;5(8):2079–2086. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020004141>.
 15. Siboni SM, Biguzzi E, Caiani V, Mistretta C, Bucciarelli P, Peyvandi F. Baseline factor VIII plasma levels and age at first bleeding in patients with severe forms of von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2016;22(4):564–569. <https://doi.org/10.1111/hae.12900>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Г.Р. Сагитова, В.М. Середя
 Написание текста – А.А. Антонова, О.В. Давыдова,
 П.М. Абдурахимова
 Сбор и обработка материала – Н.Ю. Никулина, А.А. Антонова
 Редактирование – Г.Р. Сагитова, Н.Ю. Никулина
 Утверждение окончательного варианта статьи –
 Г.Р. Сагитова, А.А. Антонова, О.В. Давыдова, Н.Ю. Никулина,
 В.М. Середя

Contribution of authors:

Concept of the article – Gulnara R. Sagitova, Vasily M. Sereda
 Text development – Alyona A. Antonova, Oksana V. Davydova,
 Patimat M. Abdurakhimova
 Collection and processing of material – Nadezhda Y. Nikulina,
 Alyona A. Antonova
 Editing – Gulnara R. Sagitova, Nadezhda Y. Nikulina
 Approval of the final version of the article – Gulnara R. Sagitova,
 Alyona A. Antonova, Oksana V. Davydova, Nadezhda Y. Nikulina,
 Vasily M. Sereda

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Сагитова Гульнара Рафиковна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; <https://orcid.org/0000-0002-8377-6212>; sagitova-gulnara04@yandex.ru
Антонова Алена Анатольевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; <https://orcid.org/0000-0003-2581-0408>; fduecn-2010@mail.ru
Давыдова Оксана Владимировна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; <https://orcid.org/0000-0001-5616-7342>; oksada2009@yandex.ru
Никулина Надежда Юрьевна, заведующая отделением эндокринологии, Областная детская клиническая больница имени Н.Н. Силищевой; 414011, Россия, Астрахань, ул. Медиков, д. 6; nikulina555@gmail.com
Середя Василий Михайлович, д.м.н., профессор, профессор кафедры социальной педиатрии и организации здравоохранения, Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; seredavm@mail.ru
Абдурахимова Патимат Магомедрасуловна, студент педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; <https://orcid.org/0000-0001-8593-8601>; seredavm@mail.ru

Information about the authors:

Gulnara R. Sagitova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8377-6212>; sagitova-gulnara04@yandex.ru
Alyona A. Antonova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2581-0408>; fduecn-2010@mail.ru
Oksana V. Davydova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5616-7342>; oksada2009@yandex.ru
Nadezhda Y. Nikulina, Head of the Endocrinology Department, Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva; 6, Medikov St., Astrakhan, 414011, Russia; nikulina555@gmail.com
Vasily M. Sereda, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Social Pediatrics and Healthcare Organization, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8593-8601>; seredavm@mail.ru
Patimat M. Abdurakhimova, Student of the Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4381-7155>; p.abdurakhimova@inbox.ru