

Одобрен
Объединенной комиссией
По качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «18» августа 2017 года
Протокол №26

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
E25.0	Врожденные адреногенитальные нарушения, связанные с дефицитом ферментов

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2017 год.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АРП	—	активность ренина плазмы
ВДКН	—	врожденная дисфункция коры надпочечников
ДГЭА	—	дегидроэпиандростерон
ППР	—	преждевременное половое развитие
17-ОН П	—	17-оксипрогестерон

1.4 Пользователи протокола: эндокринологи, педиатры, врачи общей практики, инфекционисты.

1.5 Категория пациентов: дети и взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или

без фас-смад

	РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая клиническая практика.

1.7 Определение: Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром, врожденная надпочечниковая гиперплазия) – группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизола [1,2].

1.8 Классификация:

- простая вирильная форма (BW 51);
- сольтерящая вирилизирующая форма (BW 47);
- отсроченная вирильная (неклассическая, поздняя) форма (BW 14);
- гипертоническая форма.

Причины врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН):

- мутации гена, кодирующего белок StAR (липоидная гиперплазия коры надпочечников);
- дефицит 20,22-десмоловазы (11б-гидроксилазы);
- дефицит 17б-гидроксилазы/17,20-лиазы;
- дефицит 3б-гидроксистероиддегидрогеназы;
- дефицит 21-гидроксилазы; дефицит 11б-гидроксилазы;
- дефицит оксидоредуктазы.

NB! Появление того или иного дефекта ферментов, отвечающих за биосинтез стероидных гормонов, связано с мутациями, обусловленными патологией HLA-системы (BW 51, BW 47, BW 14).

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

Жалобы и анамнез

Возможные жалобы:

- неправильное строение наружных гениталий;
- ускоренное физическое и раннее половое развитие по мужскому типу;
- грубый голос;
- ранее появление acne vulgaris;
- высокая потребность в соли;
- повторные рвота и понос;
- бесплодие.

В анамнезе:

- случаи подобного заболевания у родственников;
- рождение в семье крупных детей;

бес ф-са

- повторные рвота и понос с госпитализацией в инфекционные стационары;
- случаи смерти детей в семье в первые месяцы жизни на фоне частой рвоты и срыгиваний;
- необычно тяжелое течение любых заболеваний.

Физикальное обследование

Существует четкая связь фенотипических проявлений дефицита ферментов, ответственных за биосинтез стероидов в коре надпочечников, с типом мутации.

При неглубоком дефекте 21-гидроксилазы, повреждающем лишь биосинтез глюкокортикоидов, (простая вирильная форма) при рождении:

- большой вес;
- у девочек – синдром ложного женского гермафродитизма;
- у мальчиков – макрогенитосомия (большие размеры полового члена и мошонки) при наличии уменьшенных в размерах тестис.

В последующем у детей обоего пола:

- ускорение темпов физического развития;
- ускорение темпов окостенения;
- преждевременное половое развитие (ППР):
 - у девочек – по гетеросексуальному;
 - у мальчиков – по изосексуальному типу.
- гиперпигментация кожных покровов, особенно в области наружных гениталий;
- в пубертатном периоде: гипогонадизм, иногда – истинное (гонадотропинзависимое) ППР.
- Во взрослом состоянии в нелеченых случаях отмечается низкорослость, у мужчин - гипоплазия яичек, бесплодие; у женщин – признаки гиперандрогении (гипертрихоз разной степени выраженности, грубый голос, нарушение менструального цикла вплоть до аменореи, бесплодие, чрезмерно развитая мускулатура).

При глубоком дефекте 21-гидроксилазы, повреждающем, наряду с биосинтезом глюкокортикоидов, образование минералокортикоидов (сольтерящая вирильная форма), происходит снижение выработки не только кортизола, но и альдостерона. Клинически у детей определяется «синдром потери соли» (рвота, понос, признаки обезвоживания, снижение ОЦК и АД), обусловленный снижением реабсорбции натрия, повышенная потребность в поваренной соли.

Кроме того:

- у девочек – синдром ложного женского гермафродитизма;
- у мальчиков – макрогенитосомия при наличии уменьшенных в размерах тестис;
- преждевременное половое развитие (ППР):
 - у девочек – по гетеросексуальному
 - у мальчиков – по изосексуальному типу.

Неклассическая форма ВДКН

без фер-сина

Характерны: ускорение роста у детей раннего возраста, ранний пубертат с появлением у девочек вирилизации наружных половых органов разной степени выраженности, обильных юношеских угрей. Во взрослом состоянии: низкий рост, у женщин признаки гирсутизма, в т.ч. фронтальное облысение, нерегулярные менструации, бесплодие; у мужчин гипоплазия яичек.

При дефекте 11β-гидроксилазы, приводящем к повышенному образованию 11-дезоксикортостерона и вследствие этого - избыточному синтезу альдостерона, формируется гипертоническая форма ВДКН.

Помимо артериальной гипертонии, у детей отмечаются симптомы гипокалиемии – мышечная слабость, полиурия, полидипсия.

Лабораторные исследования:

Генетическое обследование для выявления типа мутации (смотрите таблица – 1)

Таблица 1. Соответствие генетического дефекта клинической картине дефицита 21-гидроксилазы

Мутация	Клиническая форма
Del/large conversion	СТ
I2splice	СТ/ПВ
R356W	СТ/ПВ
Q318W	СТ
I172N	ПВ
V281L	НК
P30L	НК/ПВ

СТ – сольтериющая форма, ПВ – простая вирильная форма, НК – неклассическая форма.

Кариотипирование:

- обнаружение кариотипа 46,XX указывает на генетический женский пол и исключает у ребенка наличие тестис.

Биохимический анализ крови:

- гиперкалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, повышение активности ренина плазмы (АРП) – при сольтериющей форме;
- гипернатриемия, гипокалиемия, повышение активности АРП – при гипертонической форме.

Гормональный профиль*

- для ранней диагностики ВДКН – неонатальный скрининг в родильном доме путем определения 17 – ОН прогестерона в сухих пятнах крови новорожденного
- у детей и взрослых с ранее недиагностированным заболеванием – определение в крови уровней кортизола, АКТГ, 17 – ОН прогестерона, дигидроэпиандростерона (ДГЭА). При простой вирильной и сольтериющей вирильной формах наблюдается: сниженный или нормальный уровень кортизола, повышенный уровень АКТГ, 17 – ОН прогестерона, ДГЭА.

без фс-сигн

* Пренатальная диагностика ВДКН не получила широкого клинического применения. Тем не менее доказано, что назначение дексаметазона беременной женщине при положительном результате теста на ВДКН приводит к уменьшению или даже предотвращению вирилизации наружных половых органов у плода.

Инструментальные исследования

- УЗИ органов малого таза: при кариотипе 46,XX обнаруживаются яичники и матка;
- КТ надпочечников: двухсторонняя гиперплазия коры;
- рентгенография левой кисти: опережение темпов окостенения при простой вирильной и сольтеряющей вирильной формах;
- вагинография для уточнения наличия влагалища и его строения.

Показания для консультации специалистов:

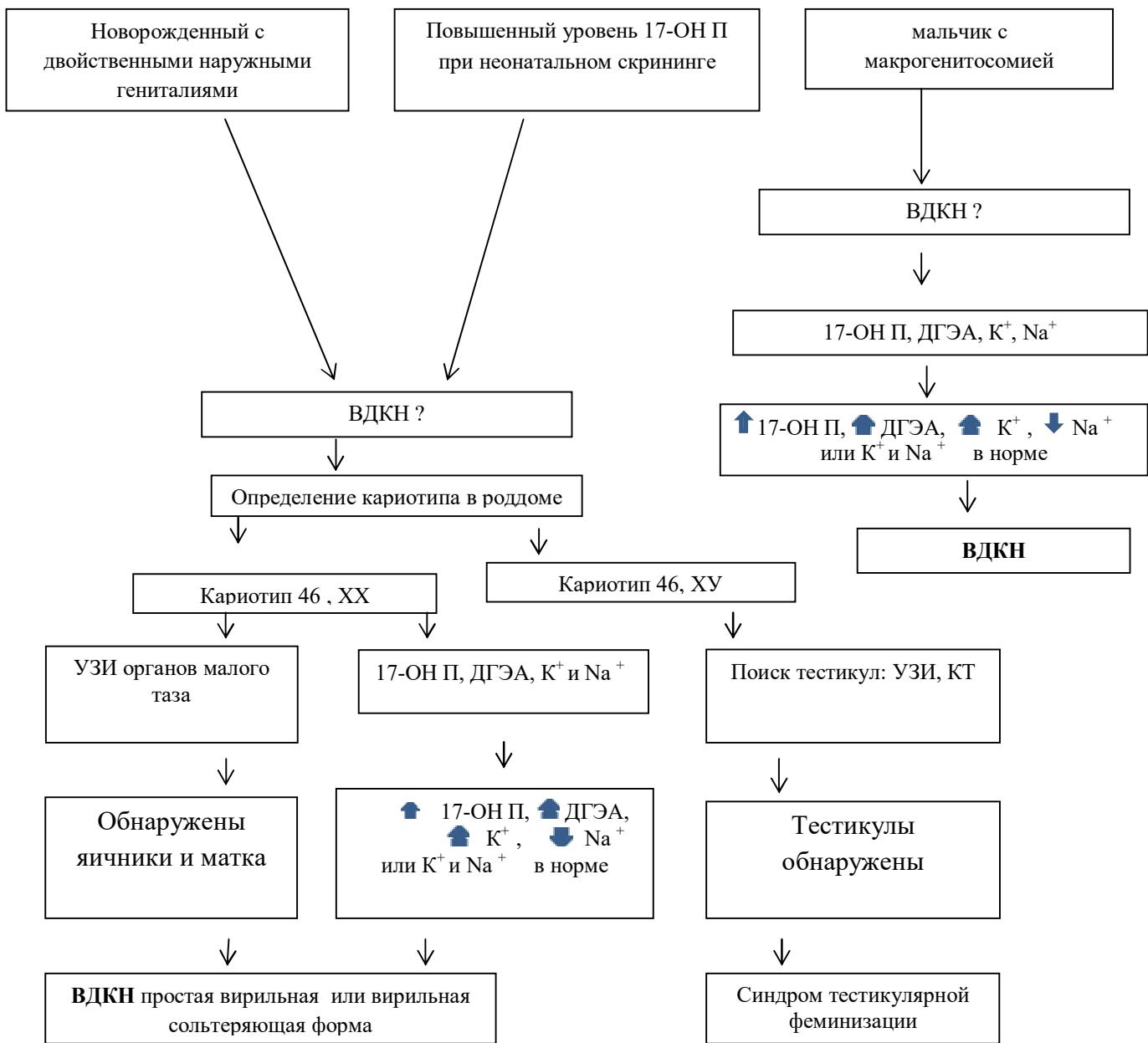
- консультация гинеколога – для оценки степени вирилизации наружных гениталий;
- консультация уролога (детский) – для решения вопроса о целесообразности коррекции наружных гениталий в соответствии с выбранным паспортным полом.
- генетическое консультирование родителей probanda, сибсов для идентификации CYP21A2.

NB! При гермафродитном строении наружных гениталий – консилиум в составе: генетик, психолог, гинеколог, уролог, эндокринолог для решения вопроса о выборе наиболее целесообразного паспортного пола.

Бел Дог-Сиад

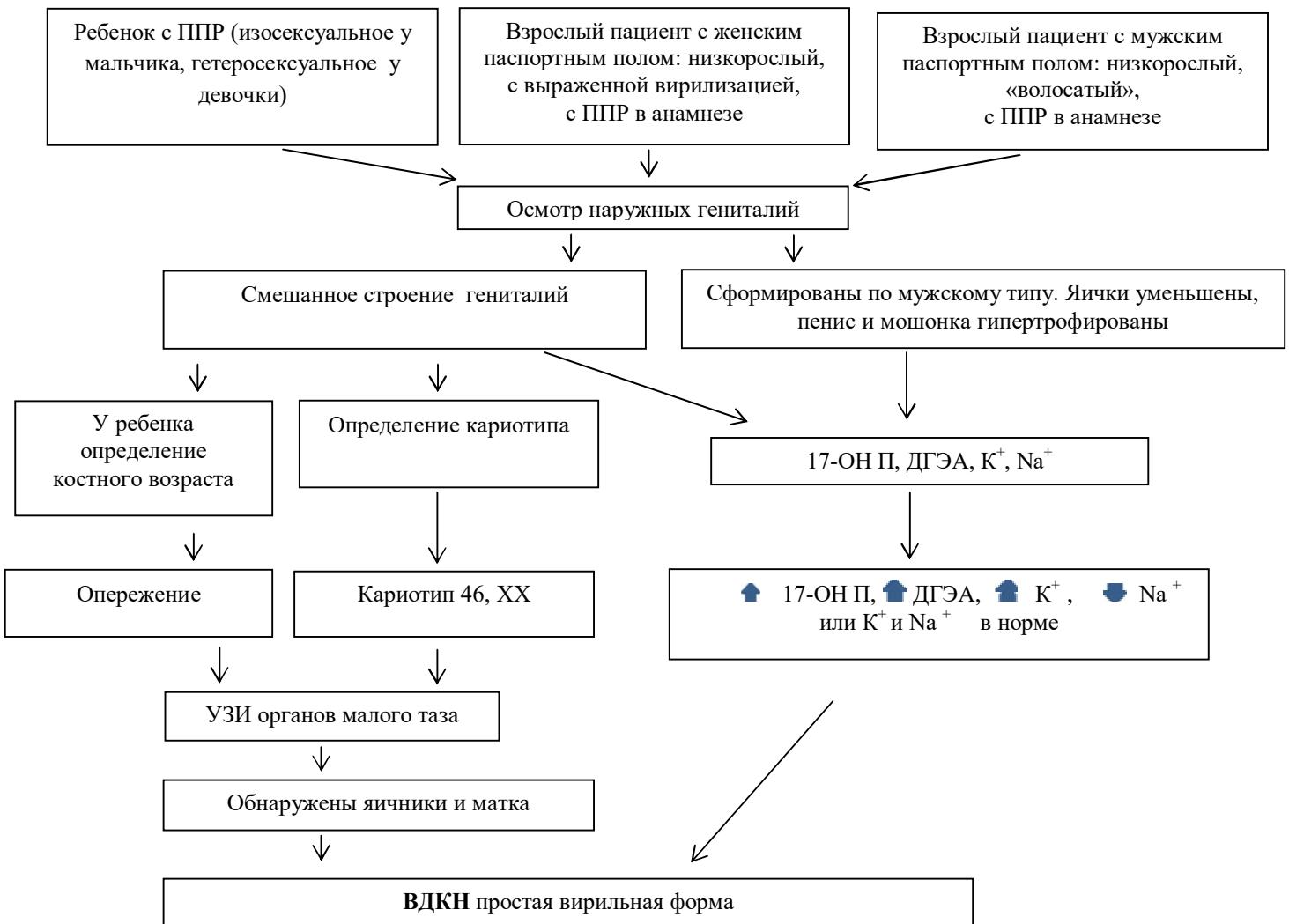
2.1 Диагностический алгоритм ВДКН в периоде новорожденности:

Схема – 1.



бес рис-черт

Схема – 2. Диагностический алгоритм ВДКН у детей допубертатного возраста и взрослых



2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследование	Критерии исключения диагноза
Истинное (гонадотропинзависимое) ППР	Признаки ППР	Обследование согласно алгоритма 2	Отсутствие лабораторных и инструментальных данных в пользу гонадотропинзависимого ППР
Лейдигома	Признаки ППР	Осмотр наружных гениталий. УЗИ тестис	Исключение одностороннего увеличения яичка

без фол-синтез

Андростерома	Признаки ППР (у девочек по гетеро-, у мальчиков по изосексуальному типу)	Визуализация надпочечников (УЗИ, КТ)	Отсутствие одностороннего увеличения надпочечника или образования в нем
--------------	--	--------------------------------------	---

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

Целью терапии при ВДКН является подбор минимальной эффективной дозы глюкокортикоидов. Ведение пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы требует постоянного поддержания равновесия между избытком глюкокортикоидов, приводящим к развитию медикаментозного синдрома Кушинга с подавлением роста, избытком веса, повышением АД, и их недостатком с развитием гиперандрогении, ускорения роста и костного возраста. Основой терапии при всех формах ВДКН является назначение глюкокортикоидов, которые позволяют восполнить дефицит кортизола и тем самым подавить избыточную секрецию АКТГ. В результате снижается продукция надпочечниками тех стероидов, которые в избытке синтезируются при данном ферментативном блоке. Существуют различные медикаментозные препараты, обладающие глюкокортикоидной активностью: гидрокortизон, преднизолон, дексаметазон.

Вне зависимости от строения наружных половых органов при дефиците 21-гидроксилазы целесообразно воспитание детей с кариотипом 46,XX соответственно женскому полу.

3.1 Немедикаментозное лечение:

Режим – 2

Стол № 15

При сольтеряющей форме – дополнительный прием 1-2 гр. поваренной соли.

3.2 Медикаментозное лечение:

Для детей с открытыми зонами роста, особенно младшего возраста, наиболее оптимальными препаратами следует считать таблетированные аналоги гидрокортисона. Первоначальная суточная доза гидрокортисона, необходимая для подавления избыточной секреции АКТГ у детей первого года жизни, может достигать $20 \text{ мг}/\text{м}^2$.

У детей старше года суточная доза гидрокортисона в среднем должна составлять $10\text{--}15 \text{ мг}/\text{м}^2$. Препарат дается три раза в сутки в равных дозах (в 7.00, 15.00 и 22.00).

Всем детям с сольтеряющей формой ВДКН показано дополнительное назначение флудрокортисона в дозе $0,05\text{--}0,2 \text{ мг}/\text{сут}$ в 1-2 приема, а также дополнительное введение в пищевой рацион 1-2 гр. поваренной соли.

У детей грудного возраста потребность в минералокортикоидах выше и может достигать $0,3 \text{ мг}/\text{сут}$ (дозу можно разделить на 3 приема).

У детей без клинических проявлений сольтеряющего синдрома может отмечаться субклинический дефицит минералокортикоидов, критерием которого

без фс-сигн

является повышенный уровень ренина. В таких случаях тоже показано назначение флудрокортизона.

У детей с закрытыми или близкими к закрытию зонами роста можно применять преднизолон или дексаметазон.

При выраженной низкорослости, сопровождающейся опережением костного возраста для улучшения прогноза роста необходимо использовать генно-инженерные препараты человеческого гормона.

При неклассической форме ВДКН используются малые дозы глюокортикоидов (например, 5-10 мг преднизолона в сутки на 2 приема).

- Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения);

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Глюокортикоиды	гидрокортизон	8-10 мг/м ² /сут 3-кратный прием	A
	преднизолон	внутрь 2 – 4 мг/м ² /сутки в 2 приема (1/3 дозы в 6ч и 2/3 – в 23ч)	A
	дексаметазон	внутрь 0,25 – 0,35 мг/м ² 1 раз в сутки вечером	A
Минералокортикоиды	флудрокортизон	Флудрокортизон 0,05 – 0,15 мг/сутки в 2 приема (6, 17 часов). У детей 1-го года жизни доза может достигать 0,3 мг/с в 3 приема (в 6ч – 1/2 сут. дозы, в 14 и 22ч – по ¼ сут. дозы) <i>В сочетании с поваренной солью (до 2 грамм в сутки)</i>	A

- Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения):

Симптоматическая терапия по показаниям.

3.3 Хирургическое вмешательство: нет.

без переломов

3.4 Дальнейшее ведение:

Протокол наблюдения за детьми первого года жизни

Кратность наблюдения 1 раз в 1-3 месяца:

- контроль уровня электролитов – ежемесячно (для подбора дозы флудрокортизона);
- уровень 17ОН П каждые 3 месяца (для подбора дозы гидрокортизона);
- динамика веса и уровень АД на каждом приеме.

NB! Следует отметить, что недостаточное подавление гиперандрогении на первом году жизни не приводит к существенной прогрессии костного возраста, тогда как передозировка глюкокортикоидов в этот период оказывает негативное влияние на конечный рост пациентов;

NB! Для АРП у детей младше 1 года не существует нормативов, поэтому данный показатель использовать для оценки адекватной заместительной терапии минералокортикоидами нецелесообразно.

Протокол наблюдения за детьми допубертатного возраста

Кратность наблюдения 1 раз в 6 месяцев:

- скорость роста, динамика веса, АД;
- оценка стадии полового развития по Таннеру;
- определение костного возраста;
- определение уровней 17ОН П, тестостерона, АРП; УЗИ надпочечников и яичек (при длительной декомпенсации).

NB! Для этой возрастной категории среди критериев адекватности терапии на первый план выходят кривая роста и динамика прогрессии костного возраста. Снижение скорости роста свидетельствует о передозировке глюкокортикоидов. Увеличение скорости роста по сравнению с возрастными нормами и опережение паспортного возраста костным более чем на год за 1 год говорят о недостаточной дозе глюкокортикоидов. Целевым уровнем 17ОН П является верхняя граница нормы или несколько выше.

Протокол наблюдения за подростками

Кратность наблюдения 1 раз в 3-6 месяцев:

- скорость роста, костный возраст (определяется 1 раз в 6 месяцев), динамика веса, полового развития, АД;
- уровни 17ОН П;
- АРП;
- у девочек – УЗИ органов малого таза и уровень тестостерона;
- у мальчиков – УЗИ яичек.

NB! У детей до начала пубертата и девочек – подростков информативным может быть определение уровня тестостерона, который отражает длительность

без фс-сигна

существующей гиперандрогении. Небольшое повышение уровня 17ОН П при нормальных уровнях тестостерона не требует повышения дозы гидрокортизона.

У взрослых

Мониторинг фертильности и метаболических рисков (вес, АД, липидный профиль, денситометрия); у мужчин – УЗИ или МРТ яичек каждые 3-5 лет.

3.5 Индикаторы эффективности лечения:

- адекватные антропометрические показатели, своевременное наступление пубертата, отсутствие кризовых состояний.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- необходимость в пластике наружных гениталий.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- острые надпочечниковые недостаточности.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

Феминизирующая пластика проводится на первом году жизни в специализированных стационарах, имеющих опыт проведения таких операций и специализированную команду хирургов, анестезиологов и эндокринологов. Для девочек с низкой степенью вирилизации (до 3 степени по классификации Прадера при низкой подсфинктерной форме урогенитального синуса) рекомендуется проведение одноэтапной пластики, включающей клиторопластику с сохранением сосудисто-нервного пучка и интровертопластику.

- карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента (*схемы, алгоритмы*) – нет.

5.1 немедикаментозное лечение: при солтеряющей вирильной форме дополнительный прием 1-2 гр. поваренной соли в день.

5.2 медикаментозное лечение при острой надпочечниковой недостаточности:

- до госпитализации: гидрокортизон 25—50 мг в/м (родители);
- в приемном покое – гидрокортизон (сuspension), 100 мг/м² – в/в струйно однократно.

В отделении эндокринологии (соматическом, терапевтическом), в ОРИТ:

- гидрокортизон 100-200 мг/м² /сут. инфузоматом или в/в капельно – 1-2 сут;
- NaCl, 0,9% + глюкоза, 5-10% в/в кап 450-500 мл/м² - 1 час, затем 2-3 л/м² /сут;
- контроль уровней калия, натрия, глюкозы;
- контроль АД, ЧСС каждые 2 ч;

без АД-сигна

- при нормализации уровней калия, натрия - переход на в/м введение гидрокортизона с постепенным снижением дозы и переходом на пероральные препараты;
- флудрокортизон назначают при дозе гидрокортизона < 50 мг/сут.
- Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Глюкокортикоиды	гидрокортизон	8-10 мг/м ² /сут 3-кратный прием	A
	преднизолон	внутрь 2 – 4 мг/м ² /сутки в 2 приема (1/3 дозы в 6ч и 2/3 – в 23ч)	B
	дексаметазон	внутрь 0,25 – 0,35 мг/м ² 1 раз в сутки вечером	A
Минералокортикоиды	флудрокортизон	<p>Флудрокортизон 0,05 – 0,15 мг/сутки в 2 приема (6, 17 часов)</p> <p>У детей 1-го года жизни доза может достигать 0,3 мг/с в 3 приема (в 6ч – 1/2 сут. дозы, в 14 и 22ч – по ¼ сут. дозы)</p> <p><i>В сочетании с поваренной солью (до 2 грамм в сутки)</i></p>	A

- Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения): лечение сопутствующих заболеваний, вызвавших криз надпочечниковой недостаточности.

5.3 Хирургическое вмешательство

Название оперативных вмешательств: клиторотомия, пластика влагалища.

Показания:

- хирургическая коррекция наружных гениталий у девочек с ВДКН должна производиться только при очевидно двойственных наружных половых органах (при II и выше степенях вирилизации по Prader A.M.);

без фо-снай

- с целью правильной психологической и социальной адаптации девочки клиторопластику (клиторотомию, но не клиторектомию) с частичным или полным рассечением урогенитального синуса следует проводить в раннем возрасте (до 2–2,5 лет);
- проведение второго этапа феминизирующей операции (пластика влагалища) целесообразно не ранее 15–17 лет, поскольку предшествующее лечение глюкокортикоидными препаратами само по себе способствует феминизации организма: развитию молочных желез, матки, влагалища, появлению менструаций. Соблюдение указанных сроков важно еще и потому, что в случае необходимости бужирования в послеоперационном периоде (необходимого для предотвращения стеноза) необходима мотивация пациентки.

Противопоказания: нет.

5.4 Дальнейшее ведение

Кратность наблюдения 1 раз в 1-3 мес:

- контроль уровня электролитов – ежемесячно;
- уровень 17ОНР каждые 3 месяца;
- динамика веса и уровень АД на каждом приеме.

NB! Критерием адекватности заместительной терапии у грудных детей, в первую очередь, является кривая набора веса. Удовлетворительный набор веса, отсутствие срыгиваний свидетельствуют об эффективном лечении.

- контроль электролитов крови – для подбора дозы флудокортизона;
- уровень 17ОНР определяют для подбора дозы гидрокортизона.

NB! Недостаточное подавление гиперандрогении на первом году жизни не приводит к существенной прогрессии костного возраста, тогда как передозировка глюкокортикоидов в этот период оказывает негативное влияние на конечный рост пациентов.

NB! Для АРП у детей младше 1 года не существует нормативов, поэтому данный показатель использовать для оценки адекватной заместительной терапии минералокортикоидами не целесообразно.

Протокол наблюдения за детьми допубертатного возраста.

Кратность наблюдения 1 раз в 6 месяцев:

- скорость роста, динамика веса, АД;
- оценка стадии полового развития по Таннеру;
- определение костного возраста;
- определение уровней 17ОН П, тестостерона, АРП; УЗИ надпочечников и яичек (при длительной декомпенсации).

NB! Для этой возрастной категории среди критериев адекватности терапии на первый план выходят кривая роста и динамика прогрессии костного возраста. Снижение скорости роста свидетельствует о передозировке глюкокортикоидов. Увеличение скорости роста по сравнению с возрастными нормами и опережение

без фс-сигн

паспортного возраста костным более чем на год за 1 год говорят о недостаточной дозе глюкокортикоидов. Целевым уровнем 17ОНР является верхняя граница нормы или несколько выше.

Протокол наблюдения за подростками.

Кратность наблюдения 1 раз в 3 – 6 месяцев:

- скорость роста
- определение костного возраста (1 раз в 6 месяцев);
- динамика веса, полового развития, АД, уровни 17ОН П, тестостерона (для девочек), АРП;
- УЗИ органов малого таза;
- УЗИ надпочечников и яичек (при длительной декомпенсации).

NB! У детей до начала пубертата и девочек-подростков информативным может быть определение уровня тестостерона, который отражает длительность существующей гиперандрогении. Небольшое повышение уровня 17ОНР при нормальных уровнях тестостерона не требует повышения дозы гидрокортизона.

6. Индикаторы эффективности лечения:

- адекватные антропометрические показатели;
- своевременное наступление пубертата;
- отсутствие кризовых состояний.

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

- 1) Базарбекова Римма Базарбековна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», председатель РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана»;
- 2) Досанова Айнур Касимбековна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», секретарь РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана»;
- 3) Смагулова Газиза Ажмагиевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней и клинической фармакологии РГП на ПХВ «Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. М. Оспанова».

7.1 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.2 Рецензент: Нурбекова Акмарал Асыловна – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии №2 РГП на ПХВ «Казахский медицинский университет им. С.Д.Асфендиярова».

7.3 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет и/или при появлении новых методов диагностики/ лечения с более высоким уровнем доказательности.

бз фз-снад

7.4 Список использованной литературы:

- 1) Z. Hochberg. Practical algorithms in pediatric endocrinology - Haifa, 2017.
- 2) Караева М.А. Федеральные клинические рекомендации – протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников, 2014.
- 3) Федеральные клинические рекомендации по ведению детей с эндокринными заболеваниями, под общей редакцией Дедова И.И., и Петерковой В.А., М, 2015.
- 4) Казахстанский Клинический протокол диагностики и лечения врожденной дисфункции коры надпочечников, 2014.
- 5) Детская эндокринология. Атлас (под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016 -240 стр.).
- 6) Базарбекова Р.Б. Руководство по эндокринологии детского и подросткового возраста – Алматы, 2014 -252 стр.
- 7) Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, Meyer-Bahlburg HF, Miller WL, Montori VM, Oberfield SE, Ritzen M, White PC; Endocrine Society. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. Available [online](#). 2010. Accessed 6-19-17.
- 8) Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Available [online](#). 2006. Accessed 6-19-17.
- 9) CARES Foundation. <http://www.caresfoundation.org/what-is-cah/> Accessed March 5, 2015.
- 10) Hormone Foundation. <http://www.hormone.org/> Accessed March 5, 2015.
- 11) Donohoue PA, Parker KL, Migeon CJ. Congenital adrenal hyperplasia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Vogelstein B, eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (OMMBID). Chap 159. New York, NY: McGraw-Hill. Available at www.ommbid.com Accessed March 5, 2015.
- 12) Nimkarn S, New MI. 21-Hydroxylase-Deficient Congenital Adrenal Hyperplasia. 2002 Feb 26 [Updated 2013 Aug 29]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1171/> Accessed March 5, 2015.
- 13) Wilson, TA. Congenital Adrenal Hyperplasia.Medscape. Updated: Apr 3, 2014. www.emedicine.com/ped/topic48.htm Accessed March 5, 2015.

без РС-чипов

for the man