

# Детская эндокринология.

## *Атлас*

Год издания 2016

[Электронный ресурс] / под ред. И. И. Дедова, В. А. Петерковой. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. -  
<http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970436141.html>

Авторы И. И. Дедов, В. А. Петеркова

Издательство ГЭОТАР-Медиа

Прототип Электронное издание на основе: Детская эндокринология. Атлас / под ред. И. И. Дедова, В. А. Петерковой. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 240 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-3614-1.

## Содержание

<a href="#">Предисловие</a>	4
<a href="#">Участники издания</a>	4
<a href="#">Список сокращений и условных обозначений</a>	5
<a href="#">1. Врожденный гипотиреоз (О.А. Чикулаева)</a>	6
<a href="#">2. Диффузно-токсический зоб (болезнь Грейвса) (О.А. Чикулаева)</a>	10
<a href="#">3. Сахарный диабет 1-го типа (А.О. Емельянов, Е.В. Титович, Т.Л. Кураева)</a>	12
<a href="#">4. Сахарный диабет 2-го типа в детском возрасте (Л.И. Зильберман, А.О. Емельянов, Т.Л. Кураева)</a>	30
<a href="#">5. Моногенные формы сахарного диабета (Л.И. Зильберман, А.О. Емельянов, Т.Л. Кураева)</a>	46
<a href="#">6. Соматотропная недостаточность (Е.В. Нагаева)</a>	70
<a href="#">7. Синдромальная низкорослость (Е.В. Нагаева, Т.Ю. Ширяева)</a>	46
<a href="#">8. Задержка внутриутробного развития (Е.В. Нагаева)</a>	
<a href="#">9. Остеохондродисплазии (Е.В. Нагаева, Т.Ю. Ширяева)</a>	
<a href="#">10. Преждевременное половое развитие (М.А. Карева)</a>	
<a href="#">11. Врожденная дисфункция коры надпочечников (дефицит 21-гидроксилазы) (М.А. Карева)</a>	
<a href="#">12. Гипогонадизм (М.А. Карева)</a>	
<a href="#">13. Синдром Клайнфельтера (Н.Ю. Калинченко)</a>	
<a href="#">14. Синдром Кальмана (Н.Ю. Калинченко)</a>	
<a href="#">15. Гинекомастия (Н.Ю. Калинченко, М.А. Карева)</a>	
<a href="#">16. Множественная эндокринная неоплазия (Е.М. Орлова)</a>	70
<a href="#">17. Гипопаратиреоз (Е.М. Орлова)</a>	71
<a href="#">18. Хроническая надпочечниковая недостаточность (Е.М. Орлова)</a>	74
<a href="#">19. Полигlandулярные синдромы (Е.М. Орлова)</a>	79
<a href="#">20. Соматотропинома (СТГ-секретирующая аденома гипофиза) (Н.А. Стребкова)</a>	86
<a href="#">21. Пролактинома (пролактин-секретирующая аденома гипофиза) (Н.А. Стребкова)</a>	87
<a href="#">22. Краниофарингиома (Н.А. Стребкова)</a>	88
<a href="#">23. Рахитоподобные заболевания (А.Н. Тюльпаков, Н.Ю. Калинченко, К.С. Куликова )</a>	89
<a href="#">24. Ожирение (П.Л. Окороков)</a>	95
<a href="#">25. Синдром Прадера-Вилли (Е.А. Богова )</a>	102
<a href="#">26. Функциональные и лабораторные тесты в детской эндокринологии</a>	108

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Дорогие коллеги!

Перед вами необычный атлас - в нем обобщен 25-летний уникальный клинический опыт Института детской эндокринологии Федерального эндокринологического центра Министерства

здравоохранения России. Все эти годы в институте работала большая команда ученых, чьи имена известны не только в России, но и в международных кругах.

Бурное и широкомасштабное развитие медицинской науки, совершенствование методов диагностики и лечения произвели настоящую революцию в детской эндокринологии. Современному врачу просто необходимо иметь высочайший уровень подготовки, чтобы ориентироваться в этой отрасли и в буквальном смысле ежедневно спасать наших юных соотечественников.

Знание клинических проявлений является основой правильного диагноза. Большинство эндокринных заболеваний у детей являются орфанными, поэтому даже опытный врач может встретиться с ними впервые. Важно «распознать» болезнь, а для этого необходимо хотя бы однажды увидеть, как заболевание проявляется клинически. Эта потребность и привела нас к созданию атласа, который вы держите в руках.

В книге представлены наиболее показательные клинические случаи как по частым, так и по редким и очень редким заболеваниям. Все фотографии сделаны сотрудниками института, в который с последней надеждой съезжаются за помощью больные со всей нашей огромной страны и даже из-за рубежа. Выход атласа приурочен к 75-летнему юбилею академика РАН Ивана Ивановича Дедова, под чьим непосредственным руководством осуществлялась эта работа. Коллектив Института детской эндокринологии с благодарностью посвящает ему настоящую книгу.

*Чл.-кор. РАН В.А. Петеркова*

Создание Атласа осуществлено при содействии российской благотворительной программы помощи детям с заболеваниями эндокринной системы «Альфа-Эндо». Программа «Альфа-Эндо» финансируется АО «Альфа-Банк» и проводится Фондом поддержки и развития филантропии «КАФ» совместно с ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

## УЧАСТНИКИ ИЗДАНИЯ

Главные редакторы

Дедов И.И. - акад. РАН, директор ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

Петеркова В.А. - д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, директор Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

Авторский коллектив

Сотрудники ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России:

Богова Е.А. - канд. мед. наук, научный сотрудник;

Емельянов А.О. - канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник;

Зильberman Л.И. - канд. мед. наук, старший научный сотрудник;

Калинченко Н.Ю. - канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник;

Карева М.А. - канд. мед. наук, зав. отделением;

Колодкина А.А. - канд. мед. наук, научный сотрудник;

Куликова К.С. - аспирант;

Кураева Т.Л. - д-р мед. наук, зав. отделением;

Меликян М.А. - канд. мед. наук, научный сотрудник;

Нагаева Е.В. - канд. мед. наук, зав. отделением;

Окороков П.Л. - канд. мед. наук, научный сотрудник;

Орлова Е.М. - канд. мед. наук, старший научный сотрудник;  
Титович Е.В. - канд. мед. наук, научный сотрудник;  
Тюльпаков А.Н. - д-р мед. наук, зав. отделением;  
Стребкова Н.А. - канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник;  
Ширяева Т.Ю. - канд. мед. наук, зав. отделением;  
Чикулаева О.А. - канд. мед. наук, зам. главного врача.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

\* - торговые наименования лекарственных средств  
° - лекарственные средства, не зарегистрированные в РФ  
АД - артериальное давление  
АДГ - антидиуретический гормон  
АДФ - аденоzinдинифосфат  
АЗН - атрофия зрительного нерва  
АКТГ - адренокортикотропный гормон  
АТФ - аденоzinтрифосфорная кислота  
Г-6-Р - глюкозо-6-фосфат  
ГнРГ - гонадотропин-рилизинг-гормон  
ГР - гормон роста  
ГТТ - глюкозотолерантный тест  
ДР - диабетическая ретинопатия  
ЗВУР - задержка внутриутробного развития  
ИДГР - изолированный дефицит гормона роста  
ИМТ - индекс массы тела  
ИРИ - иммунореактивный инсулин  
ИРФ-1 - инсулиноподобный ростовой фактор 1  
ИРФСБ - ИРФ-связывающий белок  
КТ - компьютерная томография  
ЛГ - лютеинизирующий гормон  
МАУ - микроальбуминурия  
МДГА - множественный дефицит гормонов adenогипофиза  
МРТ - магнитно-резонансная томография  
МЭН - множественные эндокринные неоплазии  
НД - несахарный диабет  
НГН - нарушение гликемии натощак  
НСД - неонатальный сахарный диабет  
НТГ - нарушение толерантности к глюкозе  
ОГТТ - оральный глюкозотолерантный тест  
ПГА - первичный гиперальдостеронизм  
ППР - преждевременное половое развитие  
ПСМ - препараты сульфонилмочевины  
ПССП - пероральные сахароснижающие препараты  
ПЦР - полимеразная цепная реакция  
ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография

св.Т<sub>3</sub> - свободный трийодтиронин  
св.Т<sub>4</sub> - свободный тироксин  
СД - сахарный диабет  
СНТ - сенсорная тухоухость  
СРР - средний рост родителей  
СТГ - соматотропный гормон  
Т<sub>3</sub> - трийодтиронин  
Т<sub>4</sub> - тироксин  
ТРГ - тиреотропин-рилизинг-гормон  
ТТГ - тиреотропный гормон  
УЗИ - ультразвуковое исследование  
ФСГ - фолликулостимулирующий гормон  
ХГЧ - хорионический гонадотропин человека  
ЦНС - центральная нервная система  
ЦР - целевой рост  
ЩЖ - щитовидная железа  
ЩФ - щелочная фосфатаза

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

5-АРП - 5-альфа-редуктаза II типа  
17-ОНП - 17-гидроксипрогестерон CGMS (continuous glucose monitoring system) - система постоянного мониторирования глюкозы  
HbA<sub>1c</sub> - гликированный гемоглобин  
HLA - основной комплекс гистосовместимости  
SD (standard deviation) - стандартное отклонение  
SDS (standard deviation score) - коэффициент стандартного отклонения VEGF (vascular endothelial growth factor) - сосудистый эндотелиальный фактор роста

## 1. ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ

### Частота

От 1 случая на 3000-4000 новорожденных в Европе и Северной Америке до 1 случая на 6000-7000 новорожденных в Японии.

### Этиология и патогенез

- ♦ Дисгенезия щитовидной железы (ЩЖ) - агенезия, гипоплазия, дистопия - 85-90%.
- ♦ Дисгормоногенез [дефекты - рецептора тиреотропного гормона (ТТГ), транспорта йода, пероксидазной системы, синтеза тиреоглобулина] - 5-10%.
- ♦ Вторичный, третичный гипотиреоз, периферическая резистентность к тиреоидным гормонам, транзиторный гипотиреоз - 3-4%.

### Генетика врожденного гипотиреоза

В настоящее время все причины формирования дисгенезии ЩЖ и врожденного зоба не определены. При нарушении в закладке, формировании и миграции ЩЖ доказаны дефекты генов *PAX8*, *TTF1* (*NKX2.1*), *TTF-2* (*FOXE1*), *TSHr*. Причины врожденного зоба - различные

нарушения транспорта или органификации йода, синтеза тиреоглобулина или реутилизации моно- и дийодтирозинов и, как следствие, нарушение синтеза тиреоидных гормонов [дефекты генов *NIS* (*SLC5A5*), *TPO*, *SLC26A4*, *DUOX1* (*THOX1*), *DUOX2* (*THOX2*), *DUOXA2*, *TG*, *DEHAL1*].

#### Клиническая картина

- ◆ Сухость, бледность, мраморность кожного покрова.
- ◆ Большой язык.
- ◆ Гипотермия (холодные кисти, стопы).
- ◆ Мышечная гипотония.
- ◆ Амимия.
- ◆ Ломкие, сухие, тусклые волосы.
- ◆ Позднее закрытие родничков.
- ◆ Задержка роста.
- ◆ Глухость сердечных тонов, брадикардия.
- ◆ Запоры.
- ◆ Поздняя смена зубов.

#### Диагностика

- ◆ Данные неонатального скрининга (уровень ТТГ  $>20,0$  мкЕд/мл).
- ◆ Исследование гормонов в сыворотке крови [повышение уровня ТТГ; снижение уровня свободного тироксина (св.Т<sub>4</sub>)].
- ◆ Ультразвуковое исследование (УЗИ): аплазия, гипоплазия, эктопияЩЖ; многоузловой зоб.

#### Лечение

##### Препараты левотироксина натрия:

- ◆ доношенным новорожденным - 10,0-15,0 мкг/кг/сут или 150200 мкг/м<sup>2</sup> поверхности тела;
- ◆ недоношенным новорожденным - 8,0-10,0 мкг/кг/сут;
- ◆ детям старше 1 года - 100-150 мкг/м<sup>2</sup> поверхности тела.

##### Осложнения гипотиреоза при отсутствии лечения

- ◆ Задержка умственного развития.
- ◆ Выраженная задержка физического развития с хондродистрофическими пропорциями.
- ◆ Анемия.
- ◆ Выпотной перикардит.
- ◆ Гиперплазия гипофиза.
- ◆ Микседема.



а



б

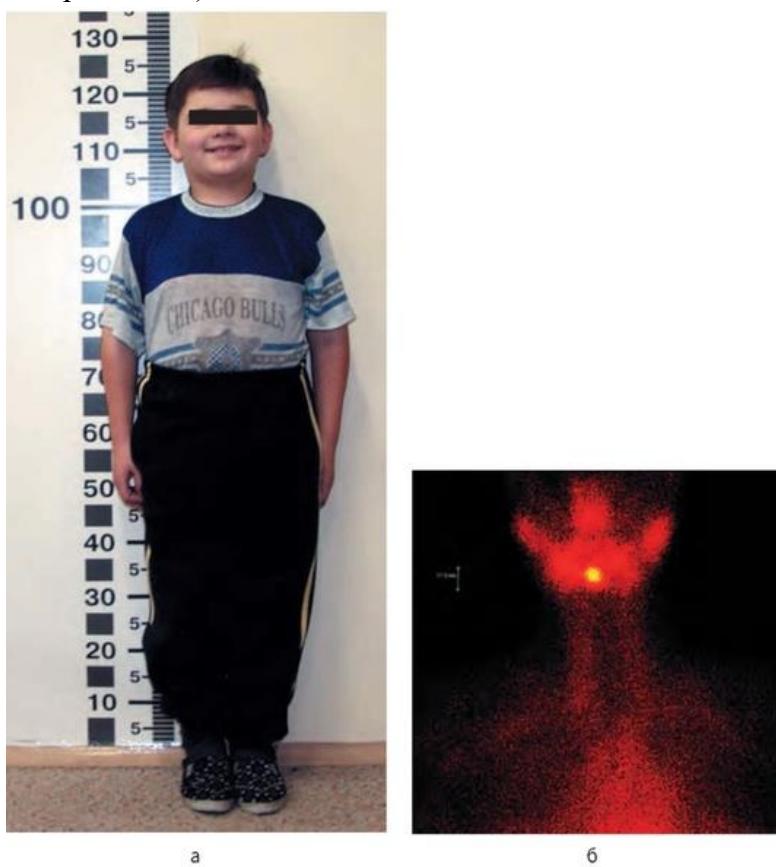
Рис. 1.1. Ребенок в возрасте 10 дней с диагнозом: врожденный гипотиреоз, паренхиматозный многоузловой зоб II степени (а). Он же в 18 лет (б)



Рис. 1.2. Пациентка Н., 3 года. Диагноз: врожденный гипотиреоз (аплазия щитовидной железы), впервые выявленный. Задержка психомоторного развития. Задержка роста (SDS роста--2,5). Железодефицитная анемия средней степени тяжести



Рис. 1.3. Пациентка А. Возраст 11,3 года, SDS роста--6,07, костный возраст - 1,5 года (до лечения L-тироксином)



а

б

Рис. 1.4. Пациент С., 16 лет. Диагноз: врожденный гипотиреоз (эктопия щитовидной железы в подчелюстную область), поздняя диагностика (в 15,5 лет). Задержка умственного развития. SDS роста--6,31, костный возраст - 3 года (а). Сканограммы щитовидной железы: подъязычная дистопия щитовидной железы (б)

## 2. ДИФФУЗНО-ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ (БОЛЕЗНЬ ГРЕЙВСА)

### Частота

В 95% случаев причиной гипертиреоза у детей (как и у взрослых) является болезнь Грейвса.

### Этиология и патогенез

Системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору ТТГ.

### Клиническая картина

- ◆ Похудение (часто на фоне повышенного аппетита).
- ◆ Потливость.
- ◆ Тахикардия.
- ◆ Внутреннее беспокойство, нервозность, дрожание рук, а иногда и всего тела.
- ◆ Общая и мышечная слабость, быстрая утомляемость.
- ◆ Классическая триада - зоб, тахикардия и экзофталм - встречается примерно у 50% пациентов.
- ◆ На первое место могут выходить проявления эндокринной офтальмопатии (выраженный экзофталм, иногда несимметричный), диплопия, слезотечение, ощущение «песка в глазах», отечность век.

### Диагностика

- ◆ Повышение уровня св.Т<sub>4</sub> и/или св.Т<sub>3</sub> и снижение уровня ТТГ.
- ◆ Патогномоничный признак - повышенный уровень антител к рецептору ТТГ.
- ◆ УЗИ ЩЖ: диффузное увеличение ЩЖ, снижение ее эхогенности, усиление кровотока.

### Дифференциальная диагностика:

- ◆ заболевания, протекающие с деструктивным тиреотоксикозом (тиреотоксическая фаза аутоиммунного тиреоидита, безболевой тиреоидит);
- ◆ редкие неаутоиммунные причины тиреотоксикоза.

### Лечение

- ◆ Медикаментозная терапия:
  - антитиреоидные средства (тиамазол, пропилтиоурацил): у детей и подростков доза обычно составляет 0,2-0,5 мг/кг/сут (0,11,0 мг/кг/сут, максимально - 40 мг/сут);
  - β-адреноблокаторы (атенолол, пропранолол, метопролол) в дозах, соответствующих возрасту ребенка, до нормализации пульса.
- ◆ Хирургическое лечение (тотальная или субтотальная тиреоидэктомия).
- ◆ Терапия радиоактивным йодом (<sup>131</sup>I).

### Осложнения

- ◆ Побочные действия тиреостатиков: агранулоцитоз (в 95% случаев - в первые 100 сут терапии).
- ◆ Аллергические реакции в виде кожной сыпи.
- ◆ Реже - миалгии и артриты, желтуха.
- ◆ Хирургические осложнения у детей отмечают чаще, чем у взрослых: гипопаратиреоз транзиторный и стойкий (менее 2%); более частые осложнения - образование келоидного рубца (2,8%), паралич возвратного гортанного нерва (2%).



а



б

Рис. 2.1. Пациентка А., 4,5 года. Диагноз: диффузно-токсический зоб II степени, стадия субклинического тиреотоксикоза. Двусторонняя эндокринная офтальмопатия (неактивная, легкой степени тяжести) (а-б)

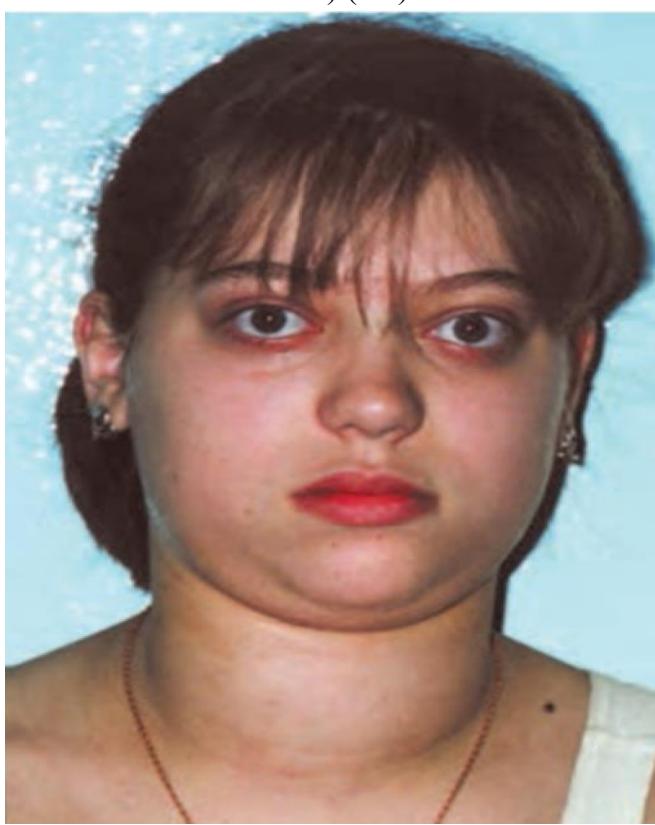


Рис. 2.2. Пациентка 14 лет. Диагноз: диффузно-токсический зоб. Двусторонняя эндокринная офтальмопатия



a



б

Рис. 2.3. Пациентка А., 17 лет. Диагноз: Диффузно-токсический зоб. Объем щитовидной железы - 93,0 мл (а, б)

### 3. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1-го ТИПА

Частота и распространенность

Сахарный диабет (СД) 1-го типа составляет до 90% всех случаев СД у детей.

Распространенность: в РФ к 2012 г. - 72,4 на 100 тыс. детского населения, заболеваемость - 12,5 на 100 тыс., прирост заболеваемости за 10 лет - 2,8%.

Этиология и патогенез

Автоиммунная деструкция  $\beta$ -клеток, развивающаяся у генетически предрасположенных лиц под действием факторов окружающей среды (токсины, вирусы, инородные белки).

Классификация

Этиологическая классификация нарушений гликемии (ISPAD, 2009, с сокращениями).

- ◆ СД 1-го типа.
- ◆ СД 2-го типа.
- ◆ Неиммунные формы СД.
  - Генетические дефекты  $\beta$ -клеточной функции (MODY, неонатальный СД, митохондриальный СД и др.).
  - Генетические дефекты в действии инсулина (лепречеаунизм, синдром Рабсона-Менденхолла, липоатрофический диабет и др.).
  - Другие генетические синдромы, сочетающиеся с СД (синдром Вольфрама, атаксия Фридрейха, синдром Дауна и др.).

На рубеже ХХ-ХХI вв. впервые за всю историю человечества у детей и подростков стали регистрировать случаи СД 2-го типа.

Клиническая картина

- ◆ Полиурия, полидипсия, потеря массы тела.

Лечение

◆ Инсулин в базисно-бюллюсном режиме человеческими инсулинами или инсулиновыми аналогами (вводят шприц-ручками или с помощью инсулиновых помп).

◆ Диета.

◆ Самоконтроль.

◆ Физические нагрузки.

Осложнения

◆ Диабетический кетоацидоз. Кетоацидотическая кома.

◆ Гиперосмолярная кома.

◆ Гипогликемия и гипогликемическая кома.

◆ Диабетическая ретинопатия.

◆ Диабетическая нефропатия.

◆ Сенсорно-моторная периферическая нейропатия.

◆ Атрофические и гипертрофические формы липодистрофии.

◆ Аллергия на инсулин.

◆ Инсулиновые отеки.

◆ Ограничение подвижности суставов.

◆ Липоидный некробиоз.

◆ Синдром Мориака.

Классификация диабетической ретинопатии (ДР).

◆ 1-я стадия - непролиферативная ДР - асимптоматические геморрагии и экссудаты. Снижение остроты зрения наблюдают только в случаях поражения макулярной области.

◆ 2-я стадия - препролиферативная ДР - множественные экссудаты (сухие и влажные), крупные ретинальные геморрагии, венозные аномалии.

◆ 3-я стадия - пролиферативная ДР - неоваскуляризации вследствие ретинальной ишемии, приводящие к образованию витреоретинальных тяжей, тракционной отслойке сетчатки и слепоте. У детей эту стадию встречают крайне редко.

Профилактика

Специфическая первичная профилактика отсутствует. Хороший метаболический контроль и своевременная диагностика начальных проявлений осложнений предупреждают их развитие или прогрессирование.



Рис. 3.1. Современные инсулиновые помпы, применяемые в РФ



**Ребенок с СД 1 типа получает  
около 2000 инъекций в год  
(4 и более инъекций в день)**



- ◆ При использовании инсулиновой помпы это количество сокращается до 120 (1 инъекция в 3 дня)
- ◆ Общее число инъекций сокращается более чем в 15 раз

Рис. 3.2. Способы ношения инсулиновых помп



Рис. 3.3. Использование помповой инсулинотерапии при занятиях спортом. Мальчик В., 18 лет (болен СД с 6 лет), чемпион Московской области по айкидо

Скорость введения

инсулина, Ед/ч

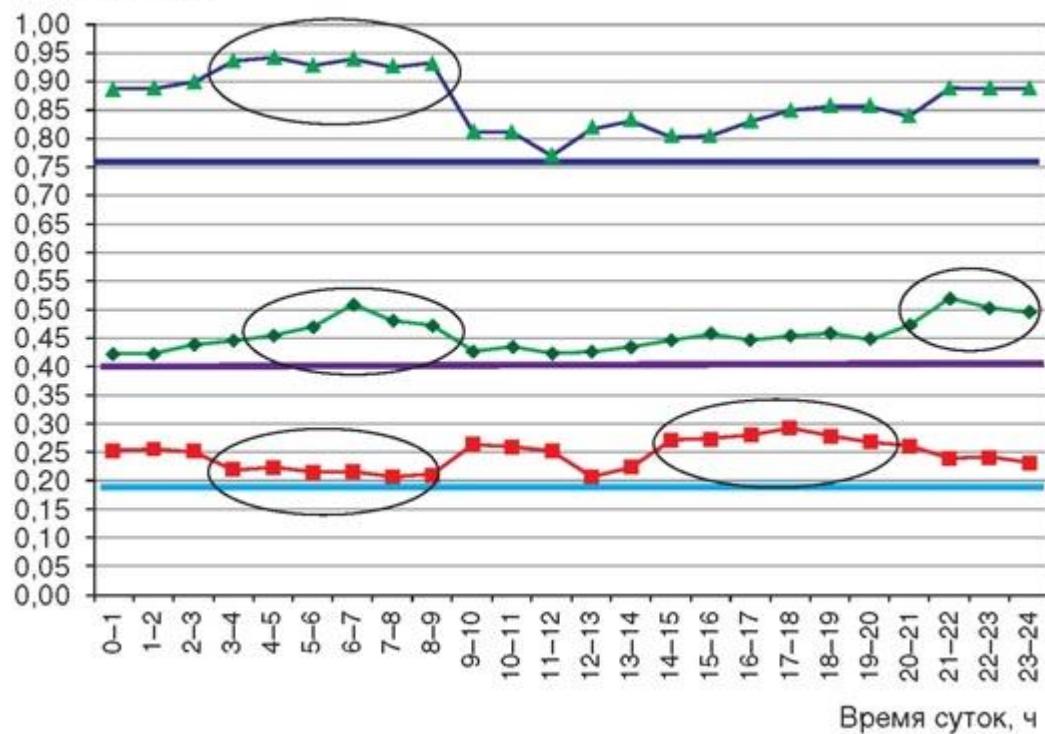


Рис. 3.4. Преимущество помповой терапии в возможности изменения скорости введения базисной дозы в разное время суток



Рис. 3.5. Диабетическая ретинопатия 1-й стадии: микроаневризмы, единичные геморрагии, сухие экссудаты

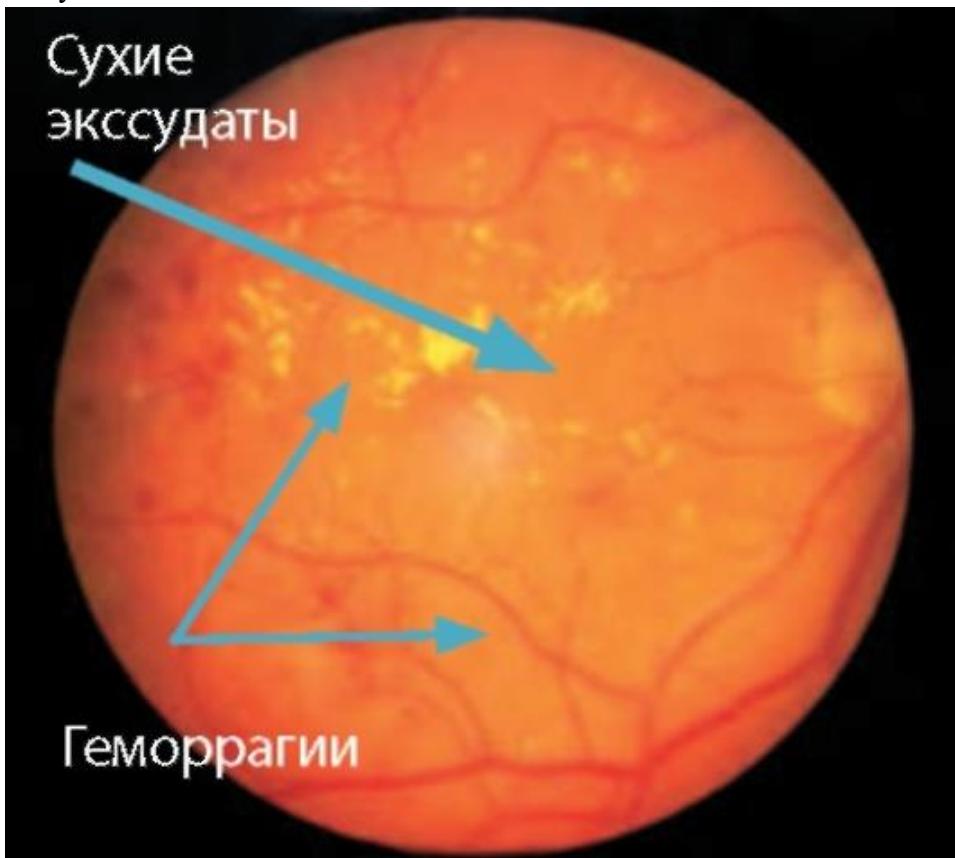


Рис. 3.6. Диабетическая ретинопатия 2-й стадии: микроаневризмы, множественные геморрагии, сухие экссудаты

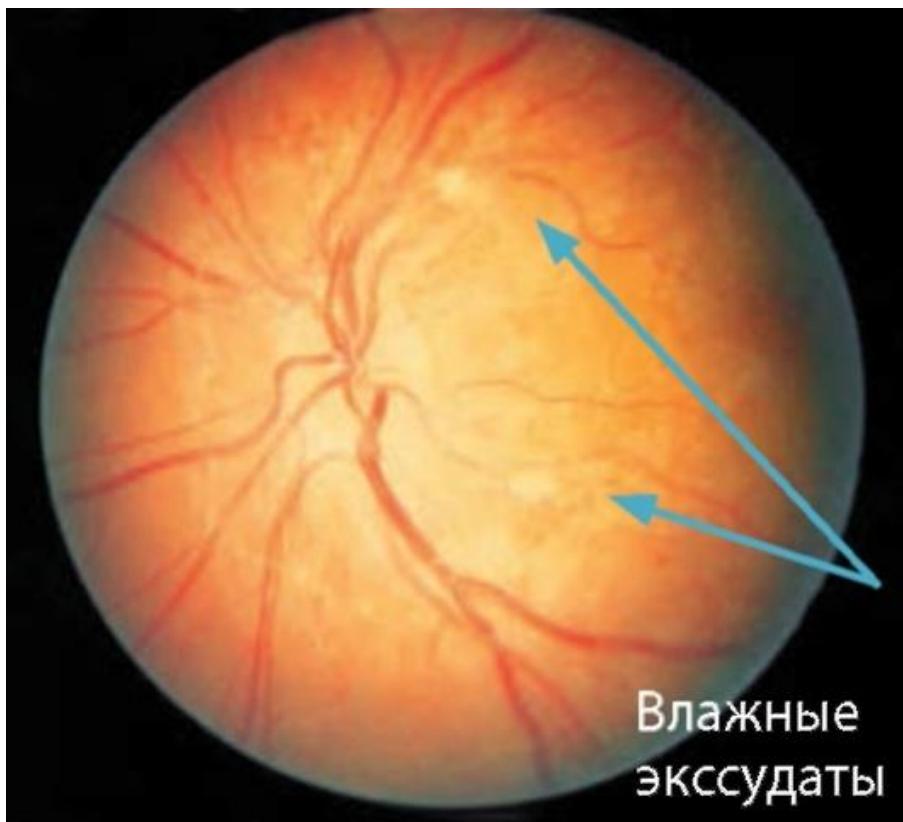


Рис. 3.7. Диабетическая ретинопатия 2-й стадии: влажные экссудаты

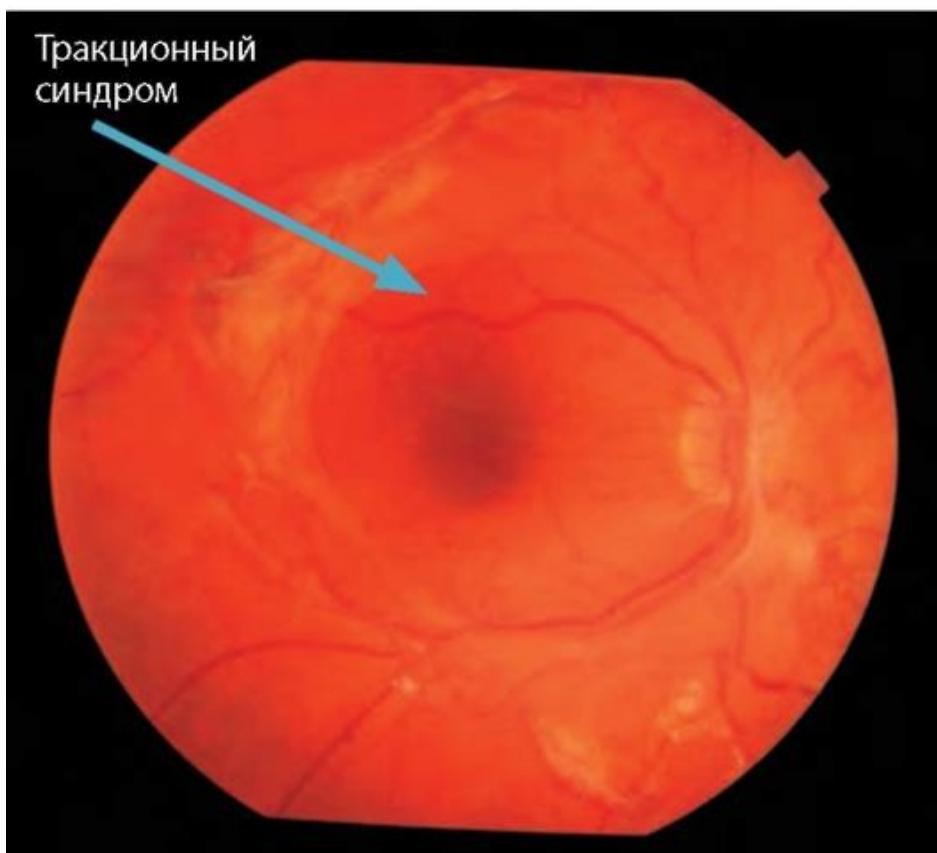


Рис. 3.8. Диабетическая ретинопатия 3-й стадии: неоваскуляризация, фиброзные тяжи по ходу темпоральных сосудов с элементами натяжения (тракционный синдром)

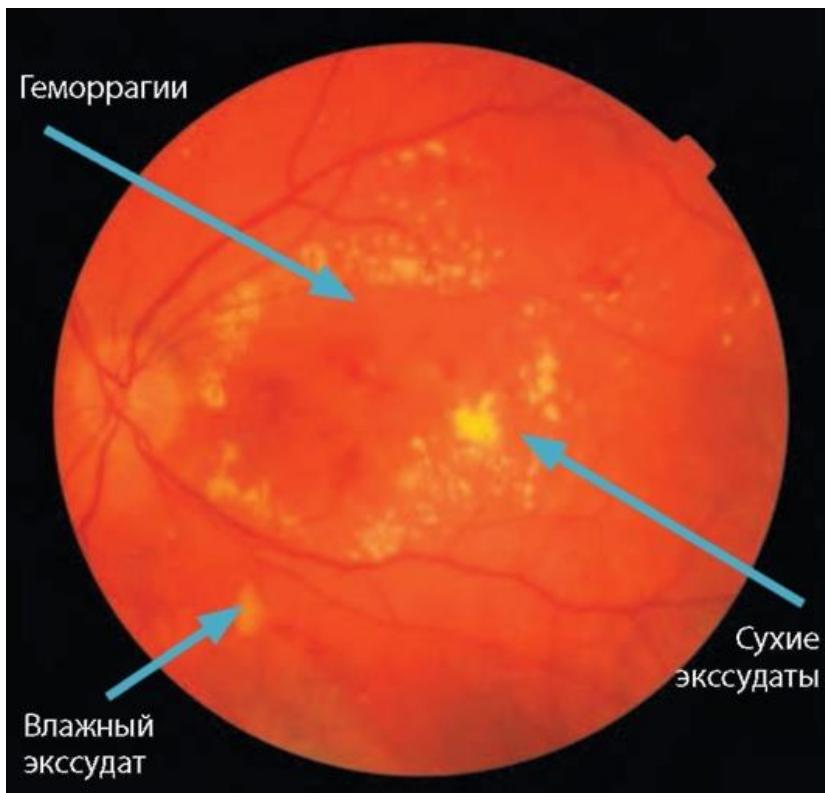


Рис. 3.9. Глазное дно левого глаза до введения anti-VEGF-препарата (блокатор фактора роста эндотелия сосудов): множественные ретинальные геморрагии, твердый экссудат в макуле и парамакулярно; по ходу нижнего темпорального сосуда имеется очаг влажного экссудата



Рис. 3.10. Глазное дно левого глаза того же больного после введения anti-VEGFпрепарата: значительное уменьшение количества ретинальных геморрагий; границы твердого экссудата более четкие; влажный экссудат уменьшился в объеме



Рис. 3.11. Глазное дно правого глаза до введения anti-VEGF-препарата: диабетическая ретинопатия 3-й стадии, определяются локусы неоваскуляризации по ходу темпорального сосуда

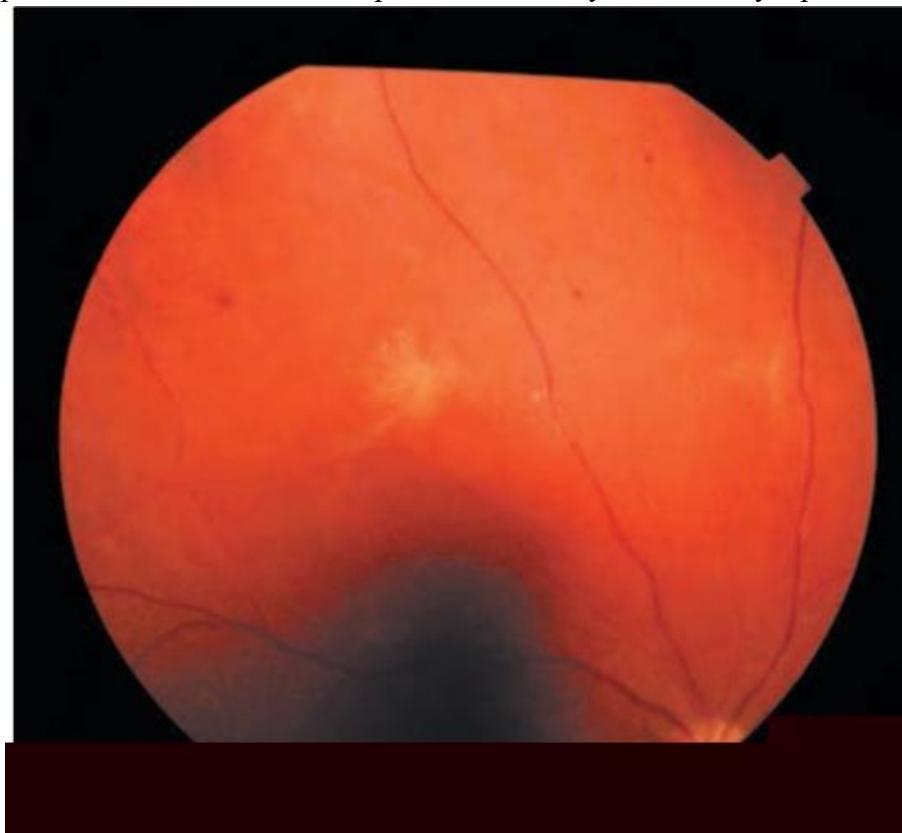


Рис. 3.12. Глазное дно правого глаза того же больного после введения anti-VEGFпрепарата: регресс неоваскуляризации

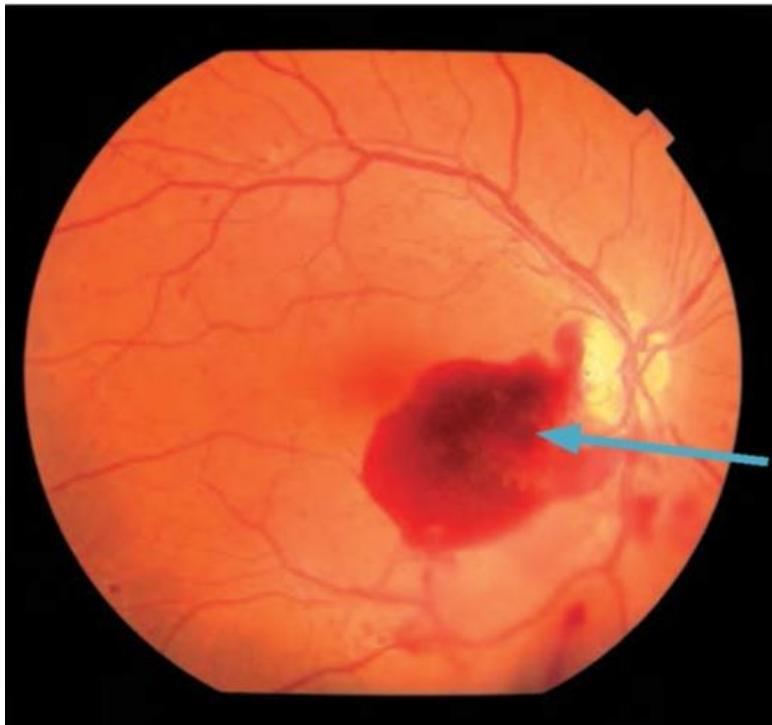


Рис. 3.13. Глазное дно правого глаза пациентки 21 года, страдающей СД 12 лет, до лазерной коагуляции. После резкого снижения  $\text{HbA}_{1c}$  с 12,0 до 5,4% с частыми гипогликемиями произошло выраженное преретинальное кровоизлияние из новообразованных сосудов диска зрительного нерва. Множественные геморрагии по всем полям зрения (указаны стрелкой)



Рис. 3.14. Глазное дно той же пациентки, 6 мес после проведения панретинальной лазерной коагуляции: исчезновение геморрагий, запустевание новообразованных сосудов



а



б

Рис. 3.15. Пациент, 20 лет. Болен СД 1-го типа с 5 лет. На протяжении всех лет - отсутствие компенсации СД, нерегулярное лечение инсулином. Осложнения диабета: а, б - выраженная задержка физического и полового развития



г



в

Рис. 3.15. Продолжение. Тяжелая диабетическая нейропатия со снижением тактильной и температурной чувствительности,

следствием которой являются множественные ожоги: в - рубцы на задней поверхности бедер на местах ожога от батареи; г - ампутация пальцев на местах резаных травм



а



б

Рис. 3.16. Ограничение подвижности суставов (хайропатия) у двух подростков с СД 1-го типа (а, б)



В



Г

Рис. 3.16. Продолжение. Отпечатки кистей рук у подростков без (в) и с ограничением подвижности суставов (г)



а



б

Рис. 3.17. Изменения кожи при липоидном некробиозе: бляшки неправильной округлой формы, часто с фестончатыми краями, приграничной инфильтрацией кожи по периферии и желтым, нередко блестящим центральным атрофичным участком (а-г)



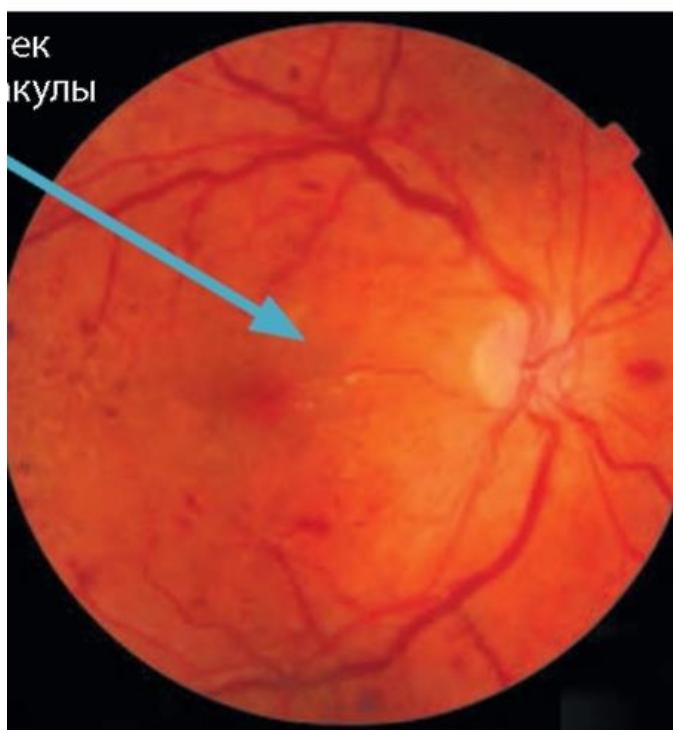
а



б



г



б

Рис. 3.17. Продолжение

Рис. 3.18. Больной К.Д., 18 лет, СД 1-го типа с 11 лет (HbA<sub>1c</sub> - 15,7%), задержка роста и полового развития (а). Ограничение подвижности суставов плечевого пояса, нижнечелюстных суставов, шейного отдела позвоночника. Диабетическая ретинопатия 3-й стадии (множественные микрогеморрагии, микроаневризмы, неоваскуляризация), макулярный отек (б). Диабетическая нефропатия на стадии МАУ (896 мг/сут



Рис. 3.19. Местная аллергическая реакция на инсулин



a



б

Рис. 3.20. Липодистрофии по гипертрофическому типу на передней брюшной стенке в местах постоянных инъекций инсулина (а-б)



Рис. 3.21. Липодистрофии по атрофическому типу (редкие в настоящее время) в области ягодицы при постоянной установке инфузационной системы инсулиновой помпы в одно и то же место

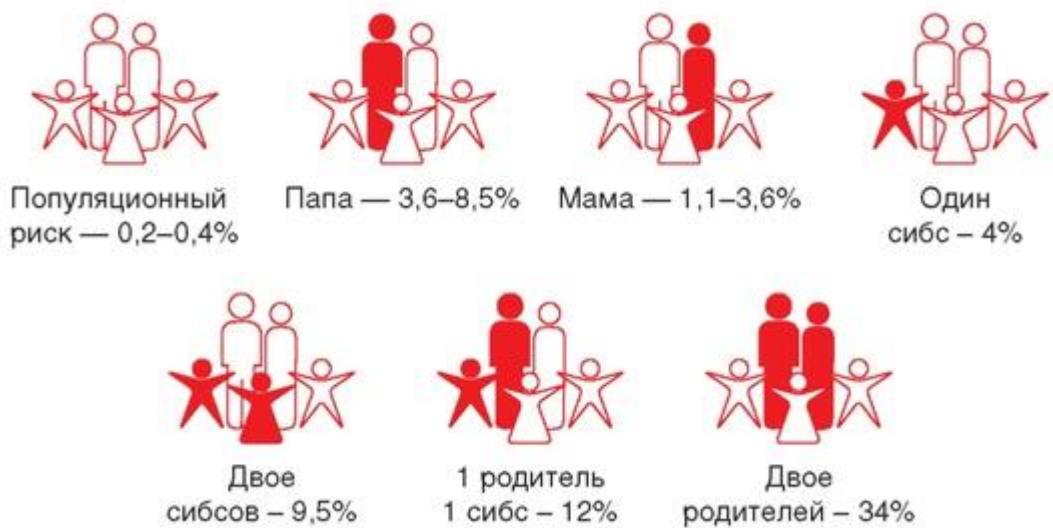
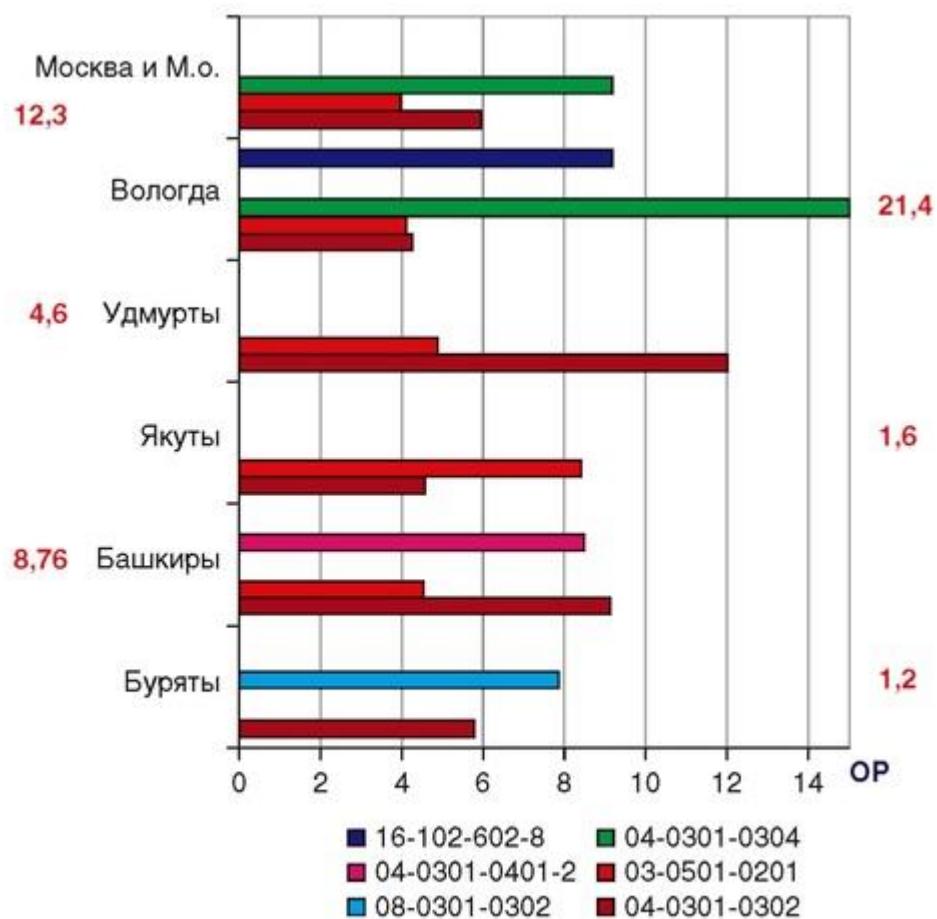


Рис. 3.22. Риск развития СД 1-го типа для конкретной семьи в зависимости от количества больных родственников



Рис. 3.23. Ядерная семья с СД 1-го типа. Девочки-близнецы, 8 лет. Манифестация СД в 2 и 3 года



ОР – относительный риск

Рис. 3.24. Предрасполагающие (обозначены зеленым цветом) и протективные (обозначены коричневым и красным) HLA-гаплотипы 1-го типа в этносах с разным уровнем заболеваемости СД 1-го типа (красным цветом отображена заболеваемость на 100 тыс. детского населения)



Рис. 3.25. Индивидуализация риска развития СД 1-го типа

Таблица 3.1. Предрасполагающие HLA-гаплотипы в русской популяции (достоверно чаще встречаются в группе больных)

## 5. МОНОГЕННЫЕ ФОРМЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА

### NDH-синдром

#### Этиология

Этиология NDH-синдрома (Neonatal Diabetes and congenital Hypothyroidism) связана с мутацией в гене *GLIS3*, кодирующем фактор транскрипции.

#### Клиническая картина

- ◆ Дисгенезия поджелудочной железы с развитием НСД.
- ◆ Врожденный гипотиреоз.
- ◆ Тяжелая атония желчного пузыря с гепатомегалией, колит, хроническая диарея.
- ◆ Гемолитическая анемия, тромбоцитопения.
- ◆ Частые инфекции.

#### Лечение

- ◆ Инсулиновтерапия в интенсифицированном режиме.
- ◆ Препараты левотироксина.
- ◆ Симптоматическая терапия.

### MODY тип диабета

MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young - диабет зрелого типа у молодых) - гетерогенная группа заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования. Известно более 15 подтипов.

#### Частота

2-5% всех случаев СД у детей. Наиболее часто встречаются MODY 2 и MODY 3.

#### Этиология

Мутации в генах, приводящие к дисфункции  $\beta$ -клеток: гликогенитический энзим глюкокиназы (GCK); гены, кодирующие факторы транскрипции, - печеночные ядерные факторы HNF-1a, HNF-4a, HNF-1(3; инсулиновый промоторный фактор (IPF1) и др.

#### Клиническая картина

- ◆ В большинстве случаев - умеренная гипергликемия натощак (5,58 ммоль/л), обычно не прогрессирует десятилетия. При оральном глюкозотолерантном teste (ОГTT) - нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или СД. Гликированный гемоглобин (HbA<sub>1c</sub>) - в пределах нормы или слегка повышен.

- ◆ Симптомы заболевания чаще отсутствуют.
- ◆ Диагноз может быть установлен в любом возрасте.
- ◆ Отягощенная наследственность: родители с известными нарушениями углеводного обмена (СД, НТГ, нарушение гликемии натощак - НГН) либо требуется их активное обследование (ОГTT).

#### Диагностика

Верификация диагноза - молекулярно-генетическая.

#### Лечение

- ◆ Диета.
- ◆ Пероральные сахароснижающие препараты, реже - инсулин.

#### Осложнения

Частота специфических осложнений зависит от типа и степени компенсации.

#### Профилактика

- ◆ Своевременная диагностика.
- ◆ Адекватная терапия.

- ◆ Обследование родственников.

### DIDMOAD-синдром (синдром Вольфрама)

Тяжелое дегенеративное наследственное заболевание с аутосомнорецессивным типом наследования и прогрессирующим течением.

#### Этиология

Мутация в гене Вольфрамина (*WFS1*).

#### Клиническая картина

- ◆ Полная форма - СД (инсулинопотребный), несахарный диабет, атрофия зрительных нервов и сенсоневральная тугоухость, развивающиеся в течение первого-второго десятилетия жизни.
- ◆ Часто встречаемый компонент - поражение мочевыделительной (атония мочевыделительной системы) и центральной нервной систем (стволовая атаксия, миоклональные судороги, тяжелые апноэ центрального генеза и слабоумие), чаще диагностируемые в 3-4-м десятилетии.

#### Лечение

- ◆ Инсулиновтерапия в интенсифицированном режиме.
- ◆ Симптоматическая терапия составляющих синдрома.

#### Синдром Альстрема

Тяжелое прогрессирующее заболевание, передающееся аутосомнорецессивным путем.

#### Распространенность

Менее 1:100 000.

#### Этиология

Мутация в гене *ALMS1*.

#### Клиническая картина

- ◆ Нистагм и светобоязнь (вследствие прогрессирующей дистрофии колбочек сетчатки) наблюдаются с 6-месячного возраста и прогрессируют до полной потери зрения во втором десятилетии жизни.

◆ Сенсоневральная тугоухость (обычно с 6 лет).

◆ Ранний дебют ожирения (к первому году жизни).

◆ СД с выраженным гиперинсулинизмом и инсулинерезистентностью после 10 лет.

◆ Кардиомиопатия в любом возрасте с возможным исходом в острую сердечную недостаточность.

◆ Патология печени, гиперлипидемия.

◆ Гипогонадотропный гипогонадизм.

◆ Нефропатия, развивающаяся к 16-летнему возрасту.

#### Лечение

- ◆ Препараты бигуанидов при сохранных функциях печени, при отсутствии должной компенсации заболевания - инсулиновтерапия.

◆ Симптоматическое.

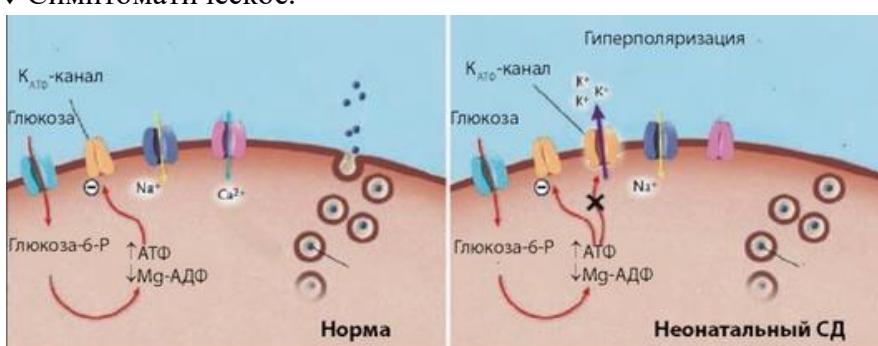
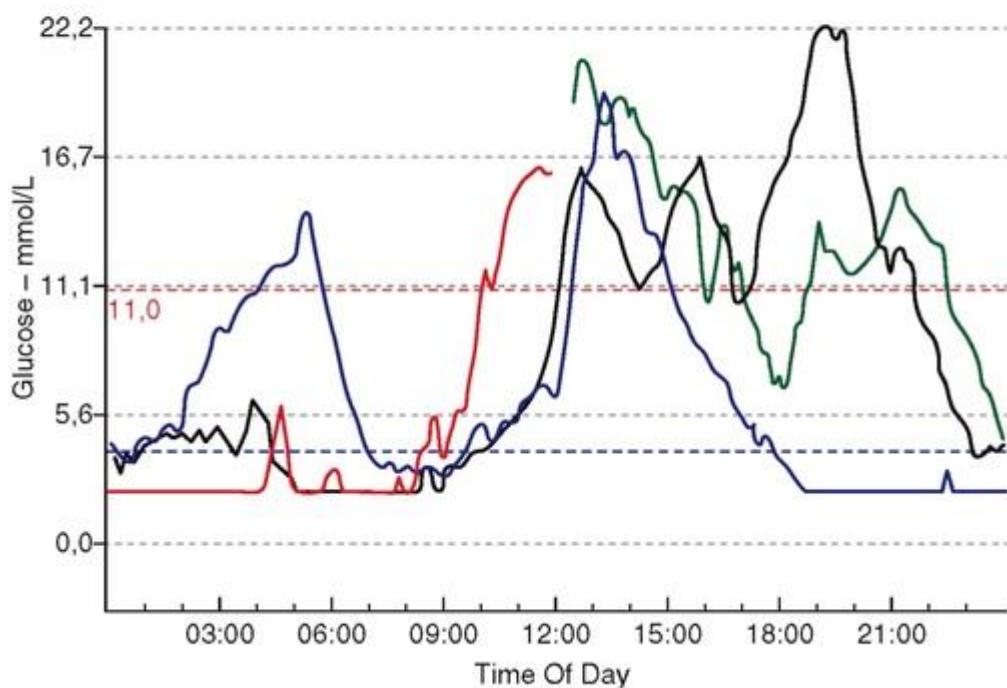


Рис. 5.1. Патогенез СД при дефектах в *KCNJ11*- и *ABCC8*-генах, кодирующих Kir 6.2 и SUR1-субъединицы АТФ-зависимых калиевых каналов. Поступление глюкозы в клетку обеспечивается глюкозным транспортером. Далее глюкоза под влиянием глюкокиназы превращается в глюкозо-6-фосфат (Г-6-Р), который в процессе гликолиза переходит в пируват, поступающий в митохондрии. Пируват метаболизируется до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ ; образующаяся при этом энергия используется для превращения АДФ в АТФ. Увеличение соотношения АТФ/АДФ у здоровых людей закрывает АТФ-зависимые калиевые каналы, происходит деполяризация мембраны и активация кальциевых каналов. В результате кальций входит в клетку, что активирует секрецию инсулина. При нарушении структуры Kir 6.2- и SUR1-субъединиц калиевые каналы остаются открытыми, независимо от наличия гипергликемии, что прекращает выделение инсулина  $\beta$ -клетками (по Gribble et Reimann, 2004, с изменениями)



a



6

Рис. 5.2. Новорожденному с НСД, развившимся на 3-й день жизни, установлена система CGMS (а). Введение инсулина через инфузомат, выраженные колебания гликемии с длительными гипогликемиями (б)



а

Рис. 5.3. Девочка 1,6 года, НСД с 2-недельного возраста (а). Мутация R201H в гене KCNJ11. В 1 год 7 мес: HbA<sub>1c</sub> - 10,0% на терапии новорапид<sup>®</sup> + лантус<sup>®</sup> 7,5 Ед/сут (0,6 Ед/кг/сут). Переведена на терапию глибенкламидом - 1,2 мг/кг/сут (HbA<sub>1c</sub> - 5,6%). Представлены данные CGMS до (б) и после (в) перевода на терапию препаратами сульфонилмочевины



Рис. 5.3. Продолжение. Гликемия по данным CGMS на инсулиновтерапии

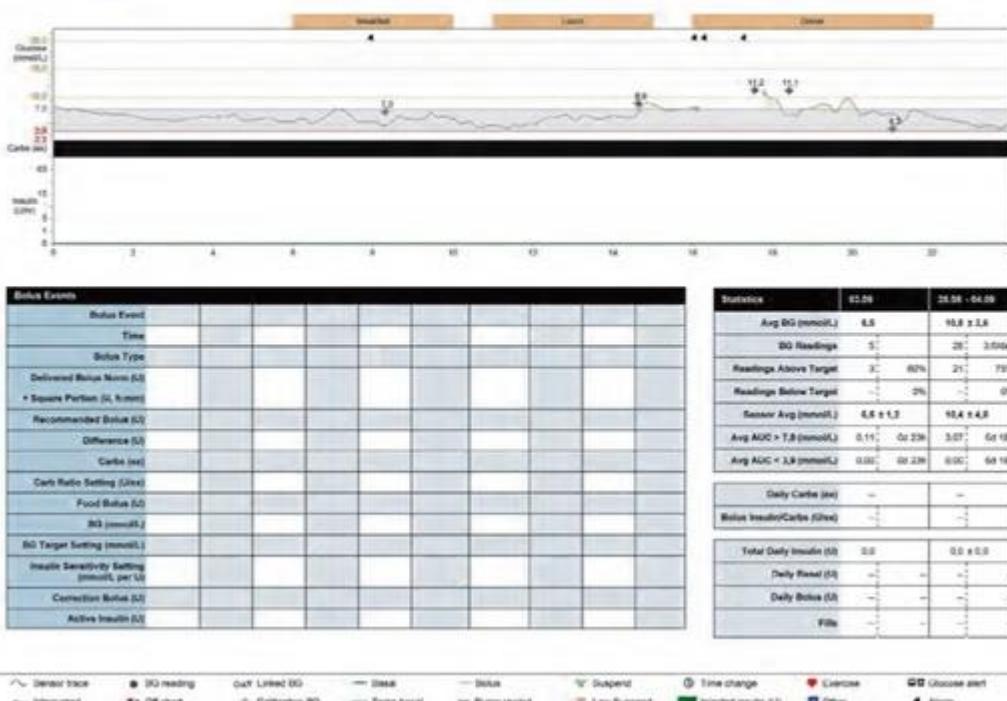


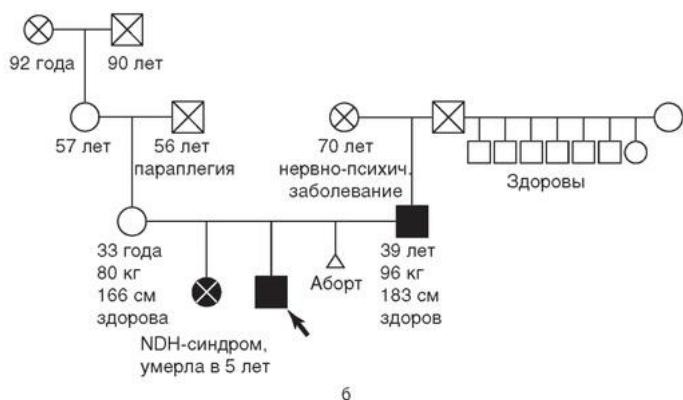
Рис. 5.3. Окончание. Гликемия по данным CGMS после назначения глибенкламида



Рис. 5.4. НСД, DEND-синдром. Мальчик, 1 год (наблюдение проф. О.А. Малиевского, Уфа). С 3 мес - судороги, в 6 мес - гликемия 8,6-14,5 ммоль/л, НbA<sub>1c</sub> - 14,4%. В 12 мес выявлена мутация в гене *KCNJ11* (E51A, A. Hattersley). Переведен с инсулина на глибенкламид



а



б

Рис. 5.5. NDH-синдром у мальчика, 2 года 8 мес (а). НСД, врожденный гипотиреоз, гепатосplenомегалия, атония желчного пузыря, задержка психомоторного развития, правосторонний гемипарез, деформация черепа. Найдена мутация d028insG в гене *GLIS3*.... (б)

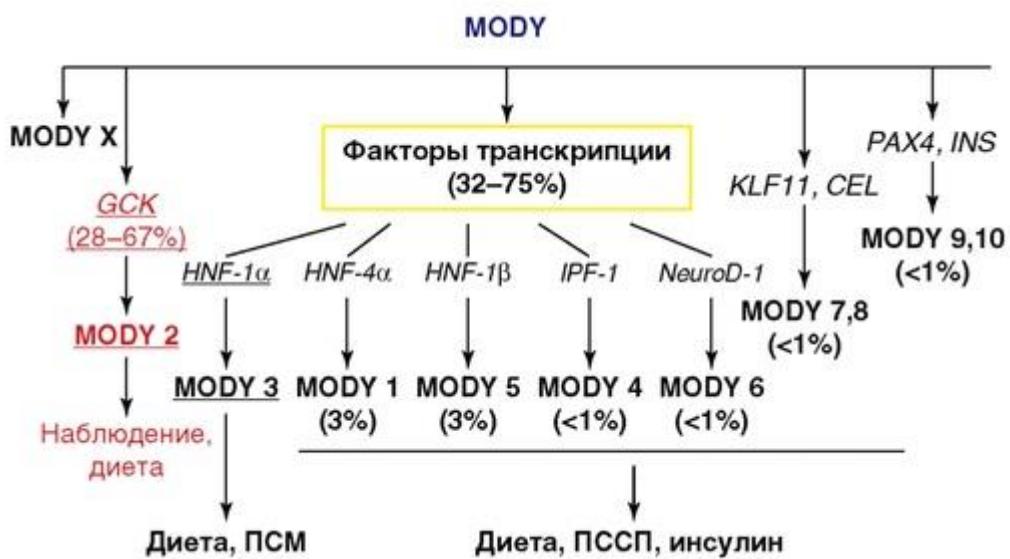


Рис. 5.6. Классификация MODY (ПСМ - производные сульфонилмочевины; ПССП - пероральные сахароснижающие препараты)

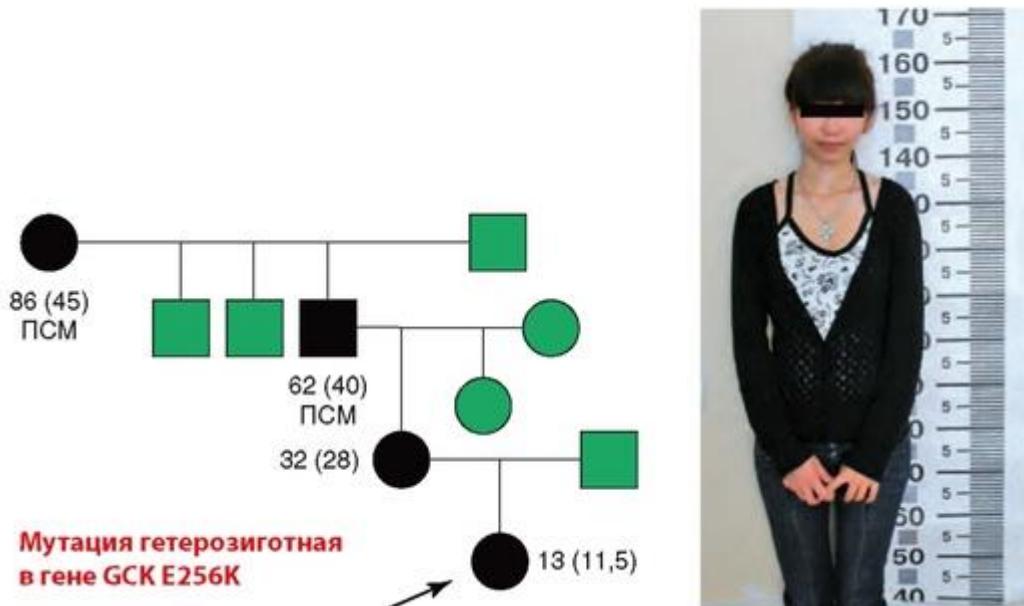


Рис. 5.7. Семья К. с MODY 2. Девочка 13 лет, НТГ и НГН с 11,5 лет, диагностика случайная в 7,5 лет, HbA<sub>1c</sub> - 6,3-6,6%, диетотерапия. Мать 32 года, НТГ с 28 лет, HbA<sub>1c</sub> - 6,1-6,5%, диетотерапия. Дедушка 62 года, ПССП



Рис. 5.8. Морбидное ожирение у мальчика с синдромом Прадера-Вилли, 11 лет

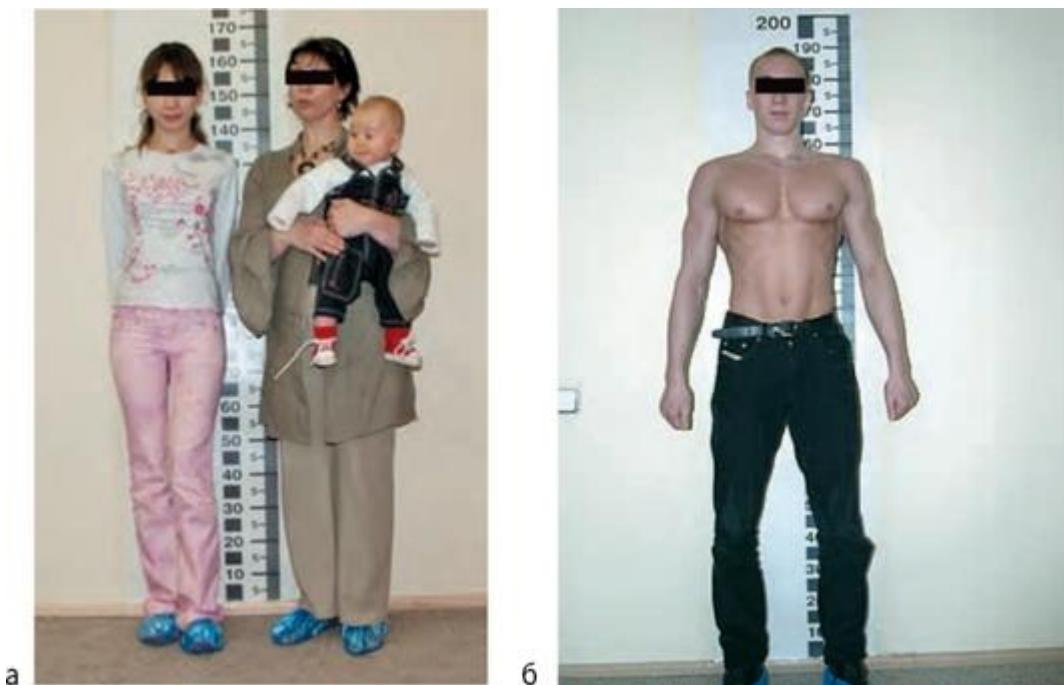


Рис. 5.9. Семья С. с MODY 2, гетерозиготная мутация в 7-м экзоне Asp(GAC) 274Asn(AAC) в гене *GCK* (а, б). Мать - гестационный СД. Сын (29 лет) и дочь (23 года) - СД у обоих с первых лет жизни, инсулин с 6 лет, но потребность в 20 лет - 9-17 Ед/сут. HbA<sub>1c</sub> - 6,8%. Младший сын (полусибс), гипергликемия с 1 года, в 2 года - HbA<sub>1</sub> - 6,7%

Для пациентов, имеющих мутации *POU1F1* (*PIT1*), характерен выраженный дефицит СТГ/пролактин, при этом степень выраженности недостаточности ТТГ может варьировать.

Наиболее часто встречают патологию *PROPI*. В отличие от лиц с дефектом *POU1F1* (*PIT1*) пациенты с мутацией *PROPI* имеют сопутствующие гипогонадизм и гипокортицизм. Приблизительно у 20% пациентов с мутациями *PROPI* на МРТ выявляют гиперплазию аденогипофиза. Подобная МРТ-картина у ребенка любого возраста с дефицитом СТГ/Прл/ТТГ - показание для молекулярной диагностики, в первую очередь для анализа гена *PROPI*.

Патология гена *HESX-1* (Homeobox Gene Expressed in Embryonic Stem Cells) описана у детей с гипопитуитаризмом, сочетанным с септооптической дисплазией (синдром de Morsier).

Синдром de Morsier подразумевает триаду врожденных аномалий среднего мозга, зрительного анализатора и гипофиза:

- ◆ гипоплазия зрительных нервов и хиазмы;
- ◆ агенезия/гипоплазия прозрачной перегородки и мозолистого тела;
- ◆ гипоплазия гипофиза и гипопитуитаризм.

Приобретенный дефицит СТГ

Наиболее частая причина приобретенной недостаточности ГР - опухоли ЦНС различной этиологии, в первую очередь затрагивающие гипоталамо-гипофизарную область. После проведенного лечения таких опухолей (операция, лучевая терапия, химиотерапия), как правило, проявления гипопитуитаризма нарастают.

Краинифарингиома, развивающаяся из остатков эпителия кармана Ратке, - наиболее частая опухоль гипоталамо-гипофизарной области, встречающаяся в детском возрасте. Более редкие опухоли - аденома гипофиза, герминома, гамартома.

Прогрессивный рост или проводимое лечение объемных образований (например, глиома зрительных нервов, астроцитома), анатомически не связанных с гипофизом, но локализующихся

в непосредственной близости к гипоталамо-гипофизарной области, также могут осложняться недостаточностью СТГ.

Дефицит СТГ у детей в ряде случаев наблюдают после общего облучения при пересадке костного мозга, у пациентов, получающих химиотерапию по поводу онкологических заболеваний.

Приобретенный дефицит СТГ независимо от причин его возникновения в большинстве случаев сочетается с дефицитом других тропных гормонов, при этом «выпадение» гипофизарных гормонов происходит постепенно.

#### Клиническая картина

- ◆ Постнатальное отставание в росте.
- ◆ Прогрессирующее снижение темпов роста. Заподозрить генетическую основу дефицита СТГ можно при:

- ◆ раннем начале отставания в росте;
- ◆ отягощенном семейном анамнезе в отношении низкорослости или близкородственном браке;
- ◆ росте ниже -3 SD (стандартного отклонения) среднего.

Фенотипические особенности дефицита СТГ.

- ◆ Выраженная низкорослость (более чем на 2 SD).
- ◆ Скорость роста более чем на 1SD ниже для соответствующего хронологического возраста и пола.

- ◆ Снижение SD роста более 0,5 в течение 1 года в возрасте старше 2 лет.
- ◆ Скорость роста за 1 год более чем на 2SD или за 2 года более чем на 1,5SD ниже средней при отсутствии низкорослости. Пропорциональное телосложение.
- ◆ Мелкие черты лица в сочетании с преобладанием мозгового черепа над лицевым, запавшая переносица.

- ◆ Длительная желтуха, неонатальный холестаз в постнатальном периоде.
- ◆ Гипогликемии у детей младшего возраста.
- ◆ Задержка костного созревания: позднее закрытие большого родничка, позднее прорезывание зубов, запоздалая смена зубов, задержка спонтанного пубертата при ИДГР.
- ◆ Истончение кожи, выраженная венозная сеть на волосистой части головы.
- ◆ Высокий голос.
- ◆ Медленный рост волос и ногтей.
- ◆ Микропенис у мальчиков.
- ◆ Симптоматика МДГА.
- ◆ Нормальное интеллектуальное развитие.

#### Диагностика

- ◆ Низкий ответ СТГ на фоне стимуляционных тестов.
- ◆ Низкий уровень или нижняя граница нормы ИРФ-1. Нормальный кариотип (46XX у девочек, 46XY у мальчиков).

- ◆ Отставание костного созревания от хронологического возраста на 2-3 года и более.
- ◆ МРТ-особенности.

- Гипоплазия adenohypophysis, «пустое» турецкое седло, гипоплазия/aplasia гипоталамо-гипофизарной ножки, эктопия нейрогипофиза.

- При синдроме De Morsier: гипоплазия/aplasia хиазмы зрительных нервов, гипоплазия/aplasia прозрачной перегородки и/или мозолистого тела.

- При дефекте *Prop-1* -гена: гиперплазия adenohypophysis.

- ◆ Подтверждение наличия мутации гена, обуславливающего развитие ИДГР или МДГА.

#### Лечение

- ◆ Заместительная терапия рекомбинантным ГР из расчета 0,033 мг/ кг/сут ежедневно подкожно в вечернее время.

- ◆ Соответствующая заместительная гормональная терапия другой имеющейся тропной недостаточности.

#### Осложнения

- ◆ Осложнения во время лечения:

- доброкачественная внутричерепная гипертензия;
- артрит;
- отеки;
- препубертатная гинекомастия.

- ◆ Осложнения при отсутствии лечения:

- карликовость;
- ожирение;
- гиперхолестеринемия;
- диспротеидемия;
- остеопороз;
- снижение толерантности к физическим нагрузкам;
- уменьшение продолжительности жизни.

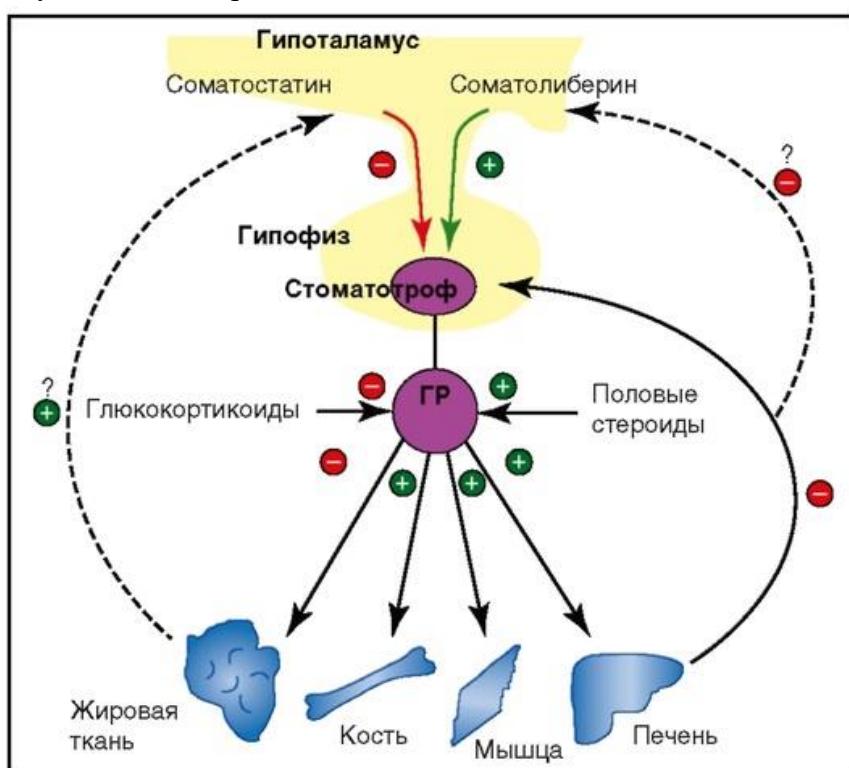
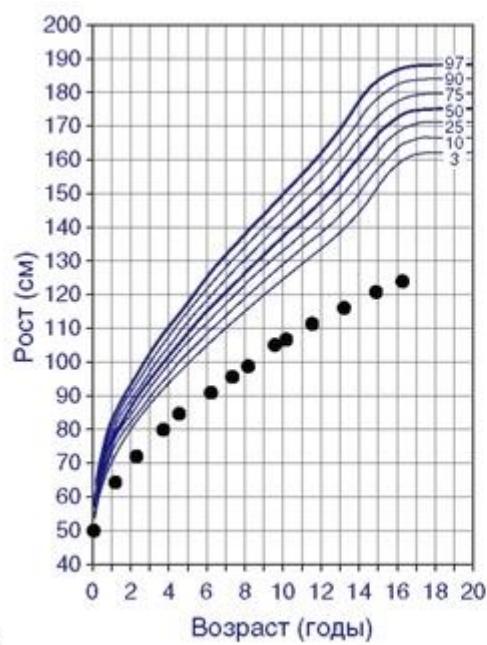


Рис. 6.1. Схема секреции и действия гормона роста



а



б

Рис. 6.2. Кривые роста: а - при врожденном СТГ-дефиците; б - при приобретенном СТГ-дефиците



Рис. 6.3. Пациент в возрасте 4 лет, рост - 81,0 см, SDS роста--5,69. Диагноз: врожденный гипопитуитаризм (СТГ-дефицит, вторичный гипотиреоз: ТТГ - 2,7 мЕд/л, св. Т<sub>4</sub> - 4,7 пмоль/л). Значительное отставание костного созревания: костный возраст соответствует 12 мес



Рис. 6.4. Пациент в возрасте 14,5 лет, рост - 100,8 см, SDS роста--7,74. Диагноз: врожденный гипопитуитаризм (СТГ-дефицит, вторичный гипотиреоз). Костный возраст - 3 года



Рис. 6.5. Фенотипические особенности врожденного гипопитуитаризма: преобладание мозгового черепа над лицевым, большой лоб, запавшая переносица

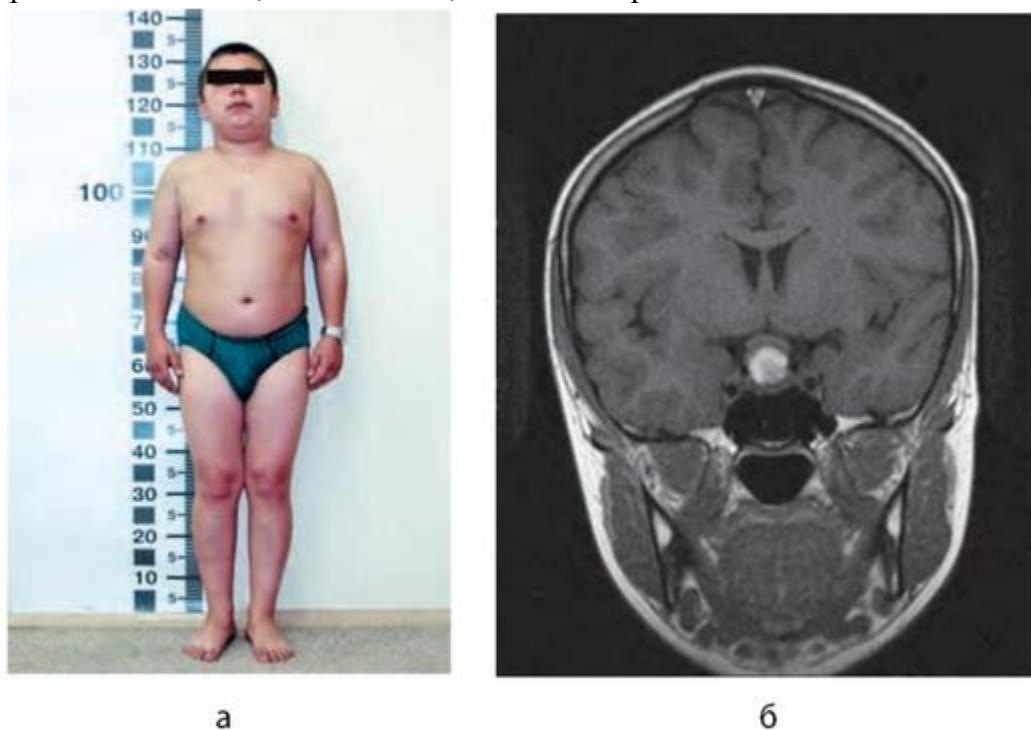
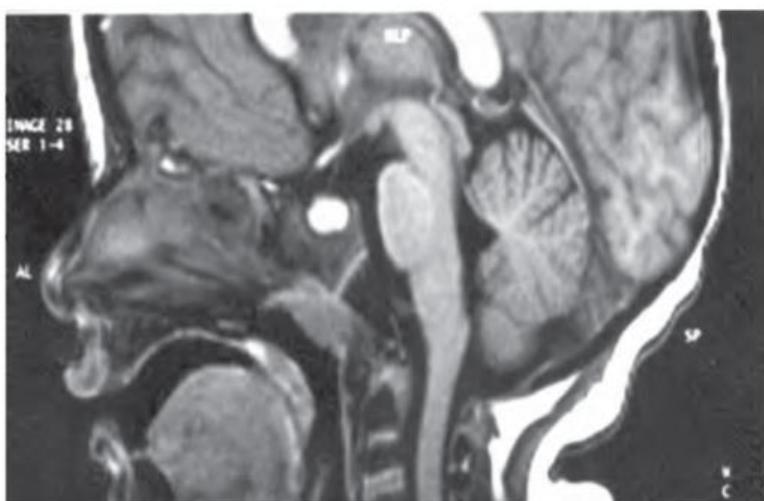


Рис. 6.6. Пациент в возрасте 15 лет, рост - 134,0 см, SDS роста--5,69. Диагноз: приобретенный гипопитуитаризм (СТГ-дефицит, вторичный гипотиреоз, несахарный диабет), развившийся после оперативного удаления эндоселлярной кортикотропиномы (а, б)

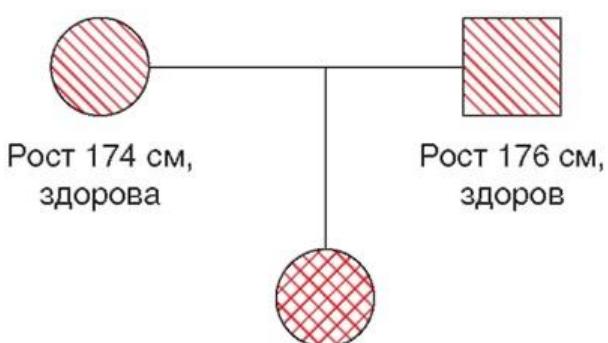


а



б

Мутация *PROP 1*  
 $\Delta$  GA 301/302; Ser107ter      Мутация *PROP 1*  
 в гетерозиготном положении      в гетерозиготном положении



Гомозиготная мутация *PROP 1*  
 $\Delta$  GA 301/302; Ser107ter

Рис. 6.7. Пациентка 5 лет с диагнозом: гипопитуитаризм (дефицит СТГ, ТТГ) (а). Гиперплазия гипофиза (б). Мутация *PROP-1-гена* (в)



Рис. 6.8. МРТ-картина гипоталамо-гипофизарной области. Наиболее часто встречающаяся патология при врожденном СТГ-дефиците: а - дистопия нейрогипофиза (расположение в области хиазмы), частично «пустое» турецкое седло, гипоплазия воронки гипофиза; б - гипоплазия аденохипофиза

## 7. СИНДРОМАЛЬНАЯ НИЗКОРОСЛОСТЬ

Синдром Ларона (Laron)

Частота

Крайне редкая.

Тип наследования

Аутосомно-рецессивный.

Этиология и патогенез

Заболевание, вызываемое резистентностью к гормону роста на уровне тканей-мишеней вследствие патологии рецептора СТГ.

Клиническая картина

- ◆ Дефицит роста при рождении (38-48 см при доношенной беременности).
- ◆ Выраженная постнатальная задержка роста.
- ◆ Склонность к гипогликемиям с частыми приступами гипогликемических состояний в раннем детстве.
- ◆ Врожденные пороки развития (часто): стеноз аорты, дегенерация головки бедренной кости, нистагм, катаракта, укорочение фаланг пальцев.
- ◆ Малая окружность головы.
- ◆ Недоразвитие нижней челюсти.
- ◆ Выступающий лоб.
- ◆ Запавшая переносица.
- ◆ Голубые склеры.
- ◆ Патологически маленькие кисти, стопы, подбородок.
- ◆ Множественный кариес зубов.
- ◆ Истончение волос.
- ◆ Медленный рост ногтей.
- ◆ Высокий голос вследствие узкой гортани.
- ◆ Отставание костного созревания на 1-2 года от паспортного возраста.
- ◆ Возможна задержка моторного и умственного развития различной степени.
- ◆ Задержка полового созревания.
- ◆ Отсутствие (в большинстве случаев) пубертатного ускорения темпов роста.
- ◆ Сохранная fertильность.
- ◆ Ожирение.
- ◆ Гиперлипидемия (развивается прогрессивно до выраженной степени).
- ◆ Относительная гиперинсулинемия и инсулинорезистентность.
- ◆ В ряде случаев - НТГ вплоть до развития СД.
- ◆ Конечный рост: у мужчин - 119-142 см, у женщин - 108-136 см, что составляет -4...-10 SDS.
- ◆ Мышечная слабость и остеопороз в зрелом возрасте.
- ◆ Низкий социальный статус.
- ◆ Отсутствие эффекта от лечения гормоном роста.

Диагностика

- ◆ Концентрации СТГ (базальные и стимулированные) повышенны или нормальные.
- ◆ Крайне низкие уровни ИРФ-1, ИРФСБ-3.
- ◆ Отсутствие подъема ИРФ-1 на стимуляцию СТГ (тест на генерацию).

Лечение

Рекомбинантный ИРФ-1.

## Осложнения

### ◆ Осложнения во время лечения:

- быстрое образование антител к вводимому ИРФ-1;
- прекращение эффекта от лечения.

### ◆ Осложнения без лечения:

- карликовость;
- ожирение;
- гиперхолестеринемия;
- диспротеидемия.

## Синдром Шерешевского-Тернера

### Частота

1:2000-1:2500 новорожденных девочек.

### Этиология и патогенез

Аномалия X-хромосомы: моносомия (кариотип 45X) или различные варианты мозаичизма - 45X/46XX, 45X/46XI(Xq), 45X/46Xdel(X), 45X/46XY и др.

### Клиническая картина

#### Ключевые клинические особенности.

- ◆ Низкорослость (ассоциирована с SHOX-геном), средний конечный рост на 20 см меньше, чем средний рост здоровых женщин соответствующей популяции.
- ◆ Фенотипические особенности.
- ◆ Гипергонадотропный гипогонадизм.
- ◆ Характерная сопутствующая патология.

Низкорослость при синдроме Шерешевского-Тернера встречается в 98%.

### Особенности динамики роста при синдроме Шерешевского-Тернера

- ◆ При рождении: умеренная задержка внутриутробного развития (средняя длина и масса тела новорожденных на 1SD ниже среднепопуляционных).
- ◆ Первые 3 года: жизни темпы роста незначительно отличаются от нормы.
- ◆ 3-14 лет: постепенное и прогрессивное снижение темпов роста, задержка костного созревания.
- ◆ Старше 14 лет: низкая скорость роста, отсроченное закрытие зон роста.

### Фенотипические особенности синдрома Шерешевского-Тернера

- ◆ Лимфатические отеки кистей/стоп при рождении.
- ◆ Короткая шея с крыловидными кожными складками различной степени выраженности.
- ◆ Низкий рост волос на шее сзади.
- ◆ Птоз век (чаще двусторонний), эпикант, миопия, нистагм.
- ◆ Микрогнатия, готическое нёбо. Деформация ушных раковин.
- ◆ Бочкообразная грудная клетка, широко расставленные «втянутые» соски.
- ◆ Вальгусная девиация локтевых суставов, деформация Маделунга.
- ◆ Укорочение и утолщение пальцев за счет укорочения метакарпальных костей, сколиоз, дисплазия ногтей.
- ◆ Множественные пигментные невусы.

### Характерная сопутствующая патология

- ◆ Врожденные пороки левых отделов сердца: коарктация аорты, двустворчатый аортальный клапан, аневризма аорты.
- ◆ Врожденные пороки почек и мочевыводящей системы: «подковообразная» почка, удвоение чашечно-лоханочной системы, вторичный пиелонефрит.

◆ Хронический аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз.

◆ НТГ.

◆ Частые средние отиты, тугоухость.

◆ Витилиго, алопеция.

◆ Остеопороз.

Гипергонадотропный гипогонадизм

◆ Отсутствие вторичных половых признаков. Отсутствие менструаций.

◆ Отсутствие яичников на УЗИ (часто), недоразвитие матки.

◆ Бесплодие.

Диагностика

◆ Характерные клинические признаки.

◆ Кариотипирование.

Лечение

◆ Лечение кардиоваскулярной и почечной сопутствующей патологии: специфическая терапия и хирургическое лечение для коррекции пороков развития.

◆ Оптимизация роста в детстве, нормализация конечного роста: терапия рекомбинантным гормоном роста из расчета 0,05 мг/кг/сут.

◆ Формирование вторичных половых признаков, установление регулярного менструального цикла: терапия половыми стероидами.

Синдром Нунан (Noonan)

Частота

1:10 000-1:20 000 новорожденных.

Наследование

Возможны спорадические случаи или семейный вариант (аутосомнодоминантный тип наследования). Мужчины часто бесплодны вследствие аномалий мочеполовой системы, поэтому патологический ген практически всегда передается от матери - носителя гена.

Этиология и патогенез

Мутации гена *PTPN11*. Кариотип нормальный.

Клиническая картина

Фенотипические особенности

◆ Низкорослость (средний рост взрослого мужчины - 162,5 см, женщины - 153 см).

◆ Лимфостаз нижних конечностей.

◆ Крыловидные складки кожи на шее.

◆ Низкий рост волос на шее сзади.

◆ Гипертelorизм (широко расставленные глаза, антимонголоидный разрез глаз, птоз).

◆ Деформация и низкая посадка ушных раковин.

◆ Широкая переносица.

◆ Короткая шея.

◆ Врожденная деформация локтевых суставов (*cubitus valgus*), брахидаактилия.

◆ Готическое нёбо, нарушение прикуса.

Характерная сопутствующая патология

◆ Врожденные пороки правых отделов сердца: стеноз легочной артерии, дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, тетрада Фалло, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия.

◆ Гипо- и аплазия почек, гидронефроз, уропатия вследствие обструкции.

- ◆ Задержка умственного развития разной степени выраженности.
- ◆ Крипторхизм.
- ◆ Половое развитие варьирует от нормального до полной дисгенезии гонад. У девочек часто наблюдают позднее начало менструаций, у мальчиков - крипторхизм, гипогонадизм.

#### Диагностика

- ◆ Характерные клинические признаки.
- ◆ Кариотипирование.
- ◆ Молекулярно-генетическое исследование гена *PTPN11*.

#### Лечение

- ◆ Лечение кардиоваскулярной сопутствующей патологии: специфическая терапия и хирургическое лечение для коррекции пороков развития.
- ◆ При наличии признаков гипогонадизма: заместительная терапия половыми стероидами.
- ◆ Терапия рекомбинантным ГР из расчета 0,033-0,05 мг/кг/сут.

#### Синдром Рассела-Сильвера (Russell-Silver)

#### Частота

1:30 000.

#### Наследование

Встречается в большинстве случаев спорадически, однако описаны и единичные родословные с данной патологией. Тип наследования не установлен.

#### Этиология и патогенез

Исследования последних лет свидетельствуют о возможной причастности генетических дефектов участков 7p12-14 и 11p15.

#### Клиническая картина

##### Фенотипические особенности

- ◆ Задержка внутриутробного развития: малая масса тела и низкий рост при рождении.
  - ◆ Врожденный карликовый рост в результате нарушения эмбрионального развития.
- Значительное отставание массы тела от нормы.
- ◆ Задержка общего развития.
  - ◆ Треугольное лицо (большой лоб, гипоплазия нижней челюсти, опущенные вниз уголки рта, тонкие губы).
  - ◆ Готическое нёбо.
  - ◆ Асимметрия тела, поясничный лордоз.
  - ◆ Клинодактилия V пальцев рук за счет девиации дистальной фаланги, синдактилия.

#### Характерная сопутствующая патология.

- ◆ Преждевременное, ускоренное половое развитие.
- ◆ Крипторхизм, гипоспадия, гипоплазия полового члена, мошонки.
- ◆ Аномалии мочевыделительной системы.

#### Диагностика

На основании фенотипических данных.

#### Лечение

Эффективна терапия ГР в дозе 0,033-0,06 мг/кг/сут.

#### Синдром Секкеля (Seckel)

Синонимы: синдром Вирхова-Секкеля, «птицеголовые карлики».

#### Частота

Менее 1:1 000 000.

Гендерное соотношение - 1:1.

Этиология и патогенез

Молекулярно-генетическая основа: *SCKL1* гомозиготная или гетерозиготная компаундная мутация в гене *ataxia-telangiectasia* и *Rad3-related protein (ATR, 3q22.1-q24)*.

Другие варианты синдрома:

- ◆ *SCKL2* (18p11.31-q11.2,);
- ◆ *SCKL3* (14q23);
- ◆ *SCKL3* - основной локус для синдрома Секкеля. Наследование - аутосомно-рецессивное.

Клиническая картина

Минимальные диагностические признаки:

- ◆ низкорослость;
- ◆ клювовидный нос;
- ◆ умственная отсталость.

Фенотипические особенности

- ◆ Манифестация - период новорожденности.
- ◆ Пропорциональная карликовость с внутриутробного периода.
- ◆ Задержка внутриутробного развития.
- ◆ Значительное отставание роста в постнатальном периоде: среднее значение SDS роста - -7 (-5. -13).
- ◆ Выраженная микроцефалия, раннее закрытие межчелепных швов.
- ◆ Задержка умственного развития (IQ <50).
- ◆ Фенотип «птицеголового карлика»:
  - склонный лоб, большие глаза, клювообразный нос, узкое лицо;
  - ретрогнатия, микрогнатия;
  - аркообразное нёбо;
  - скученные зубы с неправильным прикусом;
  - низко посаженные деформированные ушные раковины;
  - клинодактилия V и гипоплазия I пальца кисти;
  - отсутствие эпифиза некоторых фаланг;
  - гипоплазия проксимальной части лучевой кости;
  - аплазия одного ребра;
  - кифоз, сколиоз;
  - вывих бедра;
  - косолапость, плоскостопие, сандалевидная щель.

Характерная сопутствующая патология

- ◆ Крипторхизм, клиторомегалия, гирсутизм.
- ◆ Агенезия мозолистого тела, пахигирия.
- ◆ Болезни крови (в 15-25% случаев): анемия, панцитопения, острый миелолейкоз.
- ◆ Врожденные пороки сердца: тетрада Фалло, дефекты межжелудочковой перегородки, стеноз легочной артерии, дистропозиция аорты и др.

Диагностика

- ◆ Фенотипические данные.
- ◆ В некоторых случаях - молекулярно-генетическая диагностика (невозможность использования в рутинной практике).

- ◆ Рентгенологические данные: отставание костного возраста, дисплазия головки бедра, дислокация головки лучевой кости.

#### Дифференциальная диагностика

- ◆ Врожденные формы карликовости с микроцефалией.
- ◆ MOPD II-синдром (Majewski Osteodysplastic Primordial Dwarfism type II).

#### Лечение

- ◆ Симптоматическое.
- ◆ Лечение гормоном роста малоэффективно, возможно незначительное ускорение темпов роста на первом году лечения.

#### Синдром Прадера-Вилли (Prader-Willi)

##### Частота

1-5:10 000.

##### Этиология и патогенез

Синдром Прадера-Вилли может быть обусловлен двумя основными механизмами. Первый из них - микроделеция хромосомы 15 (15q11.2-q13), которая всегда имеет отцовское происхождение; второй - материнская изодисомия, т.е. когда обе хромосомы 15 получены от матери. Унипарентальная (однородительская) дисомия (UPD) - наследование обеих хромосом только от одного из родителей. Природа унипарентальной дисомии окончательно не выяснена.

##### Наследование

Спорадическое.

##### Клиническая картина

- ◆ Манифестация - неонатальный период.
- ◆ До рождения: низкая подвижность плода; часто - неправильное положение плода.

##### Фенотипические особенности

- ◆ Черепно-лицевой дисморфизм (у взрослых выражена переносица; высокий и узкий лоб; как правило, миндалевидные глаза; узкие губы).
- ◆ Ожирение, склонность к перееданию (чаще проявляется к 2-м годам).
- ◆ Сниженный мышечный тонус (гипотонус).
- ◆ Сниженная координация движений.
- ◆ Маленькие кисти и стопы, низкий рост.
- ◆ Повышенная сонливость.
- ◆ Страбизм (косоглазие).
- ◆ Густая слюна.
- ◆ Плохие зубы.

##### Характерная сопутствующая патология

- ◆ Гипогонадизм/задержка полового созревания.
- ◆ Сколиоз.
- ◆ Дисплазия тазобедренных суставов.
- ◆ Задержка умственного и психоречевого развития. Отставание в освоении навыков общей и мелкой моторики.

##### Диагностика

- ◆ Фенотипические данные.
- ◆ Молекулярно-генетическая диагностика

##### Дифференциальная диагностика

- ◆ Другие формы ожирения.

## Лечение

### Симптоматическое лечение

- ◆ Диета с ограничением жиров и углеводов.
- ◆ Ноотропы. Занятия с логопедом.
- ◆ ЛФК, массаж.
- ◆ При отставании в росте - терапия ГР в дозе 0,033 мг/кг/сут (1 мг/ м<sup>2</sup>/сут).
- ◆ Ежедневная дозированная физическая нагрузка.
- ◆ Половые стероиды для формирования вторичных половых признаков.

### Синдром Корнелии де Ланге (Cornelia de Lange)

Синонимы: синдром Брахмана-де Ланге, амстердамская карликовость.

### Частота

1:10 000-1:30 000 новорожденных.

### Наследование

В большинстве случаев - спорадические случаи; также имеет место аутосомно-доминантное, X-сцепленное рецессивное наследование.

Гендерное соотношение - 1:1.

### Этиология и патогенез

Примерно половина случаев обусловлена мутациями в гене *NIPBL* (5-я хромосома), около 5% случаев - мутациями в гене *SMC1A* (X-хромосома), кодирующем субъединицу белкового комплекса когезина. Описаны мутации в гене *SMC3* (10-я хромосома), который также кодирует одну из субъединиц когезина.

В ряде случаев при цитогенетическом исследовании находят микродупликацию локусов q25-q29 хромосомы 3.

### Клиническая картина

- ◆ Манифестация - период новорожденности, раннее детство.
- ◆ Выраженная внутриутробная задержка роста (со II триместра беременности), низкие масса тела и рост при рождении.

### Фенотипические особенности.

- ◆ Черепно-лицевой дисморфизм (микроцефалия, брахицефалия, сросшиеся брови, длинные загнутые ресницы, короткий нос и широкая переносица, вывернутые кнаружи ноздри, тонкая верхняя губа, опущенные книзу уголки рта, низко расположенные диспластичные ушные раковины, микрогнатия).
- ◆ Аномалии развития кисти и стопы (олигодактилия вплоть до полного отсутствия конечности, брахиметакарпия I пястной кости).
- ◆ Готическое нёбо, расщелина нёба, нарушение прорезывания зубов.
- ◆ Мраморная кожа, гипоплазия сосков, гипертрихоз.
- ◆ Отставание в росте, конечный рост - 130-140 см.

### Характерная сопутствующая патология

- ◆ Задержка психомоторного и интеллектуального развития разной степени выраженности.
- ◆ Миопия, косоглазие, астигматизм, атрофия зрительных нервов, колобома зрительного нерва.
- ◆ Нарушения зрения и слуха.
- ◆ Судороги.
- ◆ Гастроэзофагальный рефлюкс, проблемы с кормлением.
- ◆ Пороки развития сердца и почек, пилоростеноз, крипторхизм.

### Диагностика

- ◆ Клинико-фенотипические особенности.
  - ◆ Пренатальная диагностика: по данным УЗИ определяют задержку внутриутробного развития (ЗВУР) и дефекты развития конечностей.
  - ◆ В семьях с выявленной мутацией - пренатальная диагностика фетальной ДНК.
- Дифференциальная диагностика
- Другие варианты низкорослости.
- Лечение
- ◆ Симптоматическое, в зависимости от пораженного органа (системы).
  - ◆ При задержке роста - лечение ГР в дозе 0,033-0,05 мг/кг/сут (умеренно эффективно).



Рис. 7.1. Семейная форма синдрома Ларона у сестер 6 лет и 4 лет, SDS роста -6,8 и -6,7 (а). Преобладание мозгового черепа над лицевым, запавшая переносица, голубые склеры (б). Максимальные концентрации СТГ на стимуляции клофелином\* - 112 и 200 нг/мл. Неопределенные уровни ИРФ-1

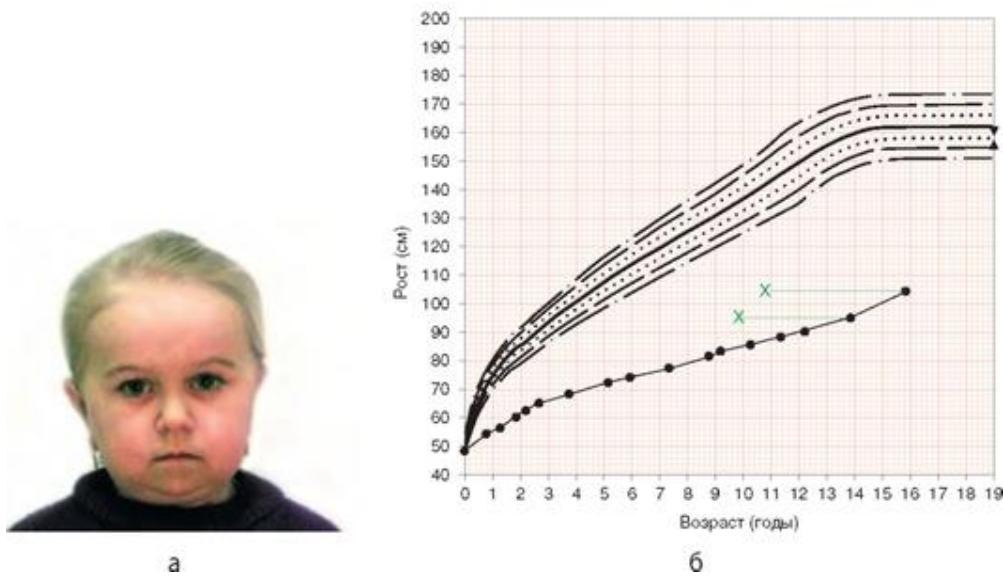
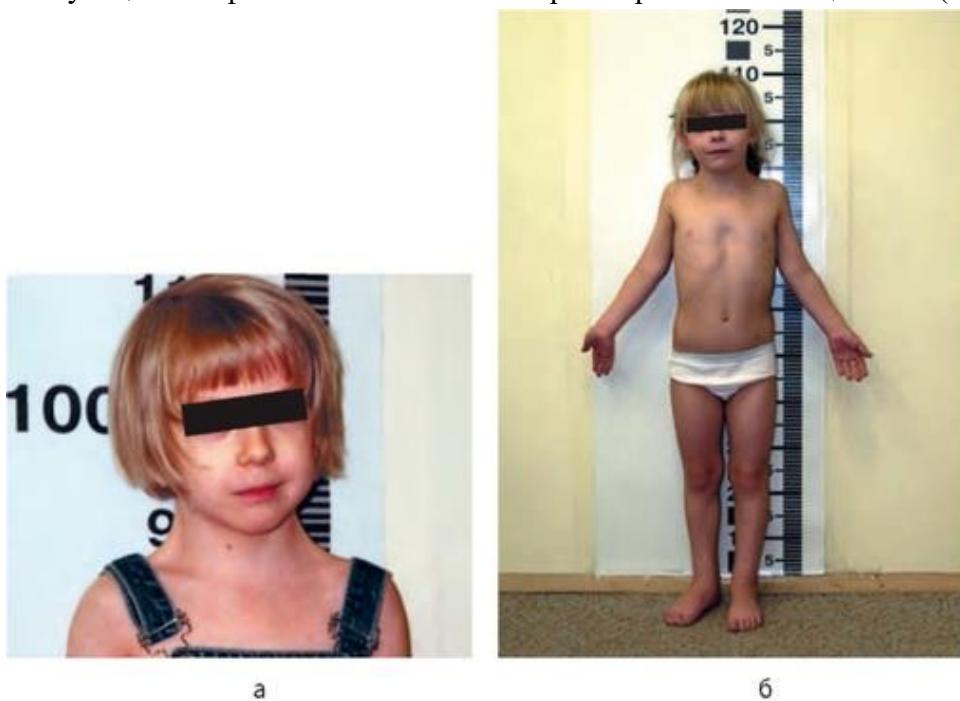


Рис. 7.2. Пациентка 14 лет с синдромом Ларона: преобладание мозгового черепа над лицевым, запавшая переносица, рост - 90 см, SDS--10,9 (а). Максимальная концентрация СТГ на стимуляции клофелином\* - 100 нг/мл. Кривая роста этой пациентки (б)



а

б

Рис. 7.3. Синдром Шерешевского-Тернера: короткая шея, крыловидные складки шеи, гипертelorизм сосков, широкая грудная клетка (а-б)



Рис. 7.4. Пациентки с синдромом Шерешевского-Тернера. Слева: возраст 7 лет, кариотип 45X/46X, i(Xq), SDS роста--2,47. Справа: возраст 8 лет, кариотип 45X/46XX, SDS роста--3,38. Вальгусная деформация локтевых суставов (*cubitus valgus*)

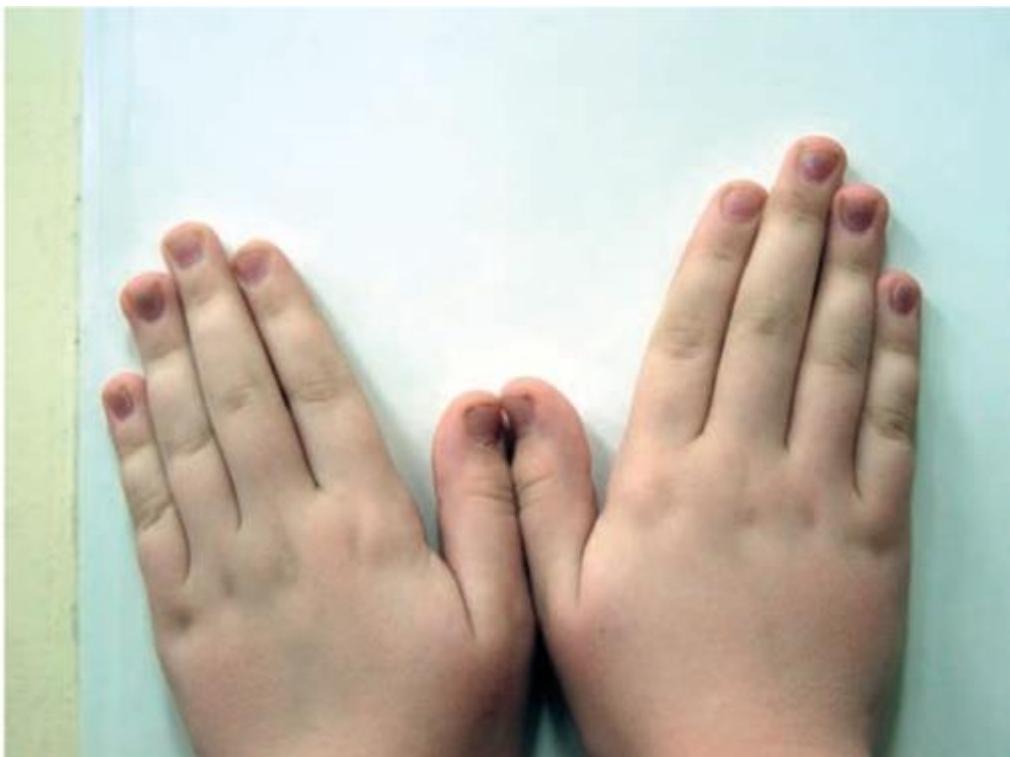


Рис. 7.5. Синдром Шерешевского-Тернера: дисплазия ногтей



Рис. 7.6. Синдром Шерешевского-Тернера: низкий рост волос на шее сзади в виде трезубца



**Рис. 7.7.** Синдром Шерешевского-Тернера: эпикантус



**Рис. 7.8.** Пациентка 7 лет с синдромом Шерешевского-Тернера: крыловидные складки шеи, деформация ушных раковин, эпикантус, широкая грудная клетка, гипертелоризм сосков, *cubitus valgus*, широкие кисти рук, низкорослость (SDS роста -2,33)



а



б

**Рис. 7.9.** Ростостимулирующий эффект гормона роста при синдроме Шерешевского-Тернера в первые годы лечения: а - +10,3 см на первом году лечения; б - +8,4 см на втором году лечения



**Рис. 7.10.** Пациент 12 лет с синдромом Нунан: короткая шея, широкая переносица, широко расставленные глаза, антимонголоидный разрез глаз, низко расположенные диспластичные ушные раковины



**Рис. 7.11.** Пациентка 4 лет с синдромом Сильвера-Рассела: рост - 85,1 см, SDS роста - 3,28, асимметрия тела (левая половина больше правой), треугольное лицо (большой лоб, гипоплазия нижней челюсти, тонкие губы)



**Рис. 7.12.** Пациент 4 лет с синдромом Сильвера-Рассела: рост - 86,3 см, SDS роста - 3,66, асимметрия тела (правая половина больше левой)

Синдром Лери-Вейля (дисхондроостеоз)

Частота

Не известна.

Наследование

Аутосомно-доминантное.

Молекулярно-генетическая основа. В 70% случаев синдром ЛериВейля связан с гаплонедостаточностью SHOX-гена, картированного в псевдоаутосомном регионе 1 (PAR1) Xp22.33 и Yp11.32, вследствие гетерозиготной мутации или делеции мутации SHOX либо по ходу транскрипции PAR1, где расположены элементы SHOX-enhancer (генусилитель). В 30% случаев молекулярный дефект неизвестен.

Клиническая картина

- ◆ Манифестация: период новорожденности, раннее детство.
- ◆ Диспропорционально низкий рост, наличие деформации запястья Маделунга.
- ◆ Основные фенотипические признаки:
  - низкий рост с рождения с мезомелическим укорочением конечностей (уменьшение средних сегментов предплечья и голеней);
  - деформация Маделунга, диагностируемая в пубертатном периоде, билатеральная:
    - укорочение и искривление лучевой и локтевой кости, приводящие к дорзальному смещению дистального отрезка локтевой кости и ограниченной подвижности запястья и локтевого сустава;
    - выраженная деформация может варьировать (больше у женщин).

- ◆ Большинство пациентов имеют атлетическое телосложение, обусловленное мышечной гипертрофией.
- ◆ Интеллект сохранен.

Диагностика

- ◆ Пренатальная диагностика: УЗИ на 20-й неделе гестации.
- ◆ Генетическая диагностика: выявление мутации SHOX-гена.

Лечение

- ◆ Симптоматическое.
- ◆ Лечение препаратами ГР (доза - 0,04 мг/кг/сут) показано для улучшения финального роста (в сочетании с агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона - ЛГРГ).

Осложнения

- ◆ Без лечения - нет.
- ◆ На фоне лечения - низкорослость.

Синдром Жёне (Jeune)

Включает асфиксическую дистрофию грудной клетки, общую костную дистрофию, полихондродистрофию с метафизарными нарушениями трубчатых костей и повреждениями костей таза.

Частота

1:100 000-300 000 новорожденных.

Тип наследования

Аутосомно-рецессивный.

Этиология и патогенез

Ген не известен.

Клиническая картина

- ◆ Манифестация с рождения, течение прогрессивное.
- ◆ Узкая и короткая грудная клетка, горизонтальное положение ребер с развернутыми передними концами.

- ◆ Костные аномалии грудной клетки обусловливают нарушения дыхательных движений, что в конечном итоге приводит к смертельному исходу.

Характерная сопутствующая патология. Гипертрофия сердца (в основном за счет левого желудочка).

- ◆ Частые бронхопневмонии.

Диагностика

- ◆ Рентгенологические признаки: узкая неподвижная грудная клетка с короткими, горизонтально расположеннымми ребрами, малоподвижными во время дыхательных движений.

- ◆ Высокорасположенные ключицы (на уровне V-VI шейного позвонка).

- ◆ Укорочение и утолщение плечевых, лучевых и локтевых костей.

- ◆ Изменение формы таза, вертлужная впадина зубчатая, горизонтально расположена, с острым крестцово-подвздошным углом.

- ◆ Интеллект сохранен.

Дифференциальная диагностика

- ◆ Синдром Эллис-ван-Кревельда.

Лечение

Симптоматическое.

Прогноз

Крайне вариабелен, зависит от степени поражения грудной клетки.

Синдром Шейтхауэра-Мари-Сентона (Scheuthauer-Marie-Sainton)

Синонимы:

- ◆ общий дизостоз Генеда;
- ◆ костно-зубная дисплазия Джексона;
- ◆ наследственный ключично-черепной дизостоз;
- ◆ ключично-черепно-тазовый дизостоз Янсена;
- ◆ ключично-черепно-тазовый дизостоз Крузона;
- ◆ клейдокраниальный дизостоз;
- ◆ костно-зубная дистрофия.

Характеризуется дефектами развития костей черепа, а также полным или частичным отсутствием ключиц.

Частота

1:1 000 000.

Тип наследования

Аутосомно-доминантный, описаны спорадические случаи.

Этиология и патогенез

Мутации гена *RUNX2*, картированного на коротком плече 6-й хромосомы.

Клиническая картина

- ◆ Недоразвитие или отсутствие одной или обеих ключиц. При отсутствии или недоразвитии ключицы плечевой пояс резко сужен, надплечья покаты и опущены. Избыточная подвижность в плечевых суставах (можно даже соприкоснуться плечами спереди грудины).

- ◆ Задержка закрытия (окостенения) пространства между костями черепа (родничков), могут формироваться дополнительные костные включения. Большой родничок может оставаться открытым в течение всей жизни.

- ◆ Нарушение формирования корней зубов, задержка в прорезывании молочных и постоянных зубов. До 25-30-летнего возраста могут не меняться молочные зубы. Часто встречаются сверхкомплектные зубы.

В большинстве случаев отмечают:

- низкий рост по сравнению с родственниками;
- брахицефалию;
- гипертelorизм;
- высокий и выдающийся вперед лоб;
- недоразвитие костей таза;
- нормальный интеллект.

Характерная сопутствующая патология

- ◆ Рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей.
- ◆ Рецидивирующие средние отиты.
- ◆ Ранний остеопороз, заболевания суставов.
- ◆ Высокая частота кесарева сечения у женщин.
- ◆ Легкая степень моторной задержки у детей в возрасте до 5 лет.

Диагностика

- ◆ Рентгенологическое исследование черепа, костей грудной клетки, таза, конечностей.
- ◆ Молекулярно-генетическое обследование.

Лечение

- ◆ Симптоматическое лечение.
- ◆ Стоматологическая помощь:
  - удаление молочных зубов;
  - удаление сверхкомплектных зубов;
  - ортодонтическое лечение.
- ◆ Неправильное развитие ключицы может вызвать сдавление плечевого нервного сплетения, общую мышечную слабость верхних конечностей.
  - При резко выраженных явлениях сдавления показано хирургическое вмешательство: при частичном дефекте ключицы - костно-пластика операция (замещение костного дефекта аутотили или аллотрансплантатом).
  - При полном отсутствии ключиц хирургическое лечение нецелесообразно.
- ◆ Консервативное лечение: лечебная гимнастика, профилактика инфекций околоносовых пазух и среднего уха.
- ◆ При сниженной минеральной костной плотности - лечение препаратами кальция и витамина D.



**Рис. 9.1.** Пациент 3 лет с ахондроплазией: рост - 68 см, SDS роста--6,84.

Непропорционально большая голова, запавшая переносица, преобладание мозгового черепа над лицевым, укорочение конечностей, выраженный поясничный лордоз

**Рис. 9.2.** Пациент 19 лет с ахондроплазией: рост - 104 см, SDS роста--10,63



**Рис. 9.3.** Пациент 9,5 лет с гипохондроплазией: рост - 111 см, SDS роста--3,82.

Небольшое укорочение проксимальных отделов рук и ног, укорочение пальцев рук, широкие кисти и стопы



**Рис. 9.4.** Пациент 3,5 лет с врожденной формой спондилоэпифизарной дисплазии: рост - 71,4 см, SDS роста--6,54. Бочкообразная грудная клетка, выраженный поясничный лордоз, относительно длинные руки



**Рис. 9.5.** Пациенты с синдромом Лери-Вейля: укорочение средних сегментов предплечья и голеней (а-б)



Рис. 9.6. Пациент 4 лет с синдромом Жёне: рост - 72,5 см, SDS роста--6,8. Укорочение рук и ног



**Рис. 9.7.** Синдром Жёне: узкая короткая грудная клетка, горизонтально расположенные ребра с выступающими концами



**Рис. 9.8.** Пациент 18 лет с синдромом Шейтхауэра-Мари-Сентона: рост - 134 см, SDS роста--6,12 (а-в)

Заболевания, сопровождающиеся гиперкальциемией на фоне повышенной секреции паратгормона.

Частота

Редко у детей.

Этиология

Аденома парасщитовидной железы

В большинстве случаев выявляют у детей старше 10 лет. С высокой вероятностью является проявлением наследственных синдромов (МЭН I и II типа, гипопаратиреоз с опухолью нижней челюсти).

Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (неонатальный гипопаратиреоз)

Этиология. Инактивирующие мутации в гене кальций-чувствительного рецептора *CASR*, 3q13.3-q.21 (OMIM#145980).

Наследование. По аутосомно-доминантному типу.

Дифференциально-диагностический признак: низкий уровень кальция в моче, который определяют по формуле:

кальций в моче (утренняя порция)/ (креатинин в моче x креатинин в плазме (моль/л) < 0,01).

- Тяжелая форма (или неонатальный гипопаратиреоз). При гомозиготной мутации в гене заболевание протекает в тяжелой форме и проявляется, как правило, в период новорожденности.

Уровень кальция значительно выше, чем при легкой форме семейной гипокальциурической гиперкальциемии. Уровень паратгормона может быть значительно повышен. Выявляют гиперплазию парасщитовидных желез (с помощью сцинтиграфии).

- Легкая форма (или семейная гипокальциурическая гиперкальциемия). При гетерозиготной мутации заболевание протекает в мягкой, часто бессимптомной форме. Гиперкальциемия может быть выявлена случайно или при целенаправленном обследовании семей, в которых у одного из родственников установлено это заболевание. Уровень паратгормона в случае гетерозиготной мутации во многих случаях повышен незначительно или находится в пределах нормы. Основным клиническим проявлением может быть мочекаменная болезнь.

Внимание! Для озвучивания и цитирования книги перейдите в режим постраничного просмотра.

### Клиническая картина

Клинические проявления обусловлены гиперкальциемией [при гиперкальциемии менее 14 мг/дл (3,0 ммоль/л) жалобы обычно отсутствуют].

- ◆ Тошнота, рвота.
- ◆ Запоры, плохой аппетит, боли в животе, потеря веса.
- ◆ Жажда, полиурия.
- ◆ Слабость, вялость, заторможенность, апатия.
- ◆ Боли в мышцах и суставах.
- ◆ Задержка физического развития.
- ◆ Мочекаменная болезнь.
- ◆ Нефрокальциноз.
- ◆ Остеопороз, хондрокальциноз, деформация скелета.

### Диагностика

- ◆ Высокий уровень кальция в сыворотке крови (общего и ионизированного).
- ◆ Низкий уровень фосфора в сыворотке крови.
- ◆ Повышенный уровень паратгормона.
- ◆ УЗИ и сцинтиграфия для диагностики аденомы паратитовидной железы.

### Лечение

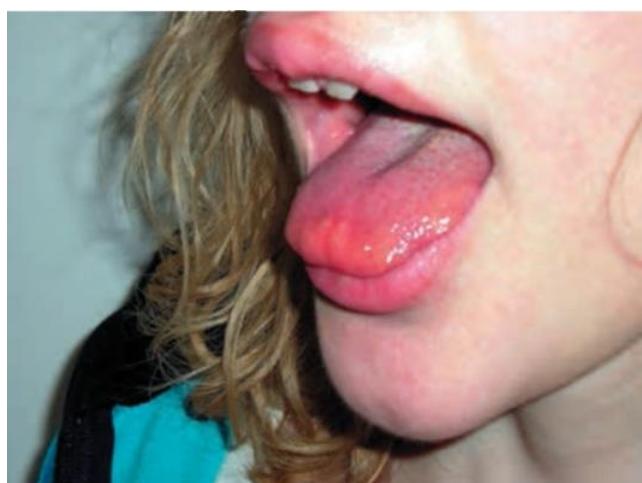
- ◆ При аденоме паратитовидных желез проводят хирургическое лечение:
  - при наследственных синдромах (МЭН, гиперпаратиреоз с опухолью челюсти) - тотальная паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией одной паратитовидной железы под кожу живота или предплечья;
  - при тяжелом неонатальном гиперпаратиреозе - тотальная паратиреоидэктомия.
- ◆ При легкой форме семейной гипокальциурической гиперкальциемии проводят консервативное лечение (при клинически значимой гиперкальциемии). Большинство пациентов (при бессимптомном течении) не нуждаются в лечении.



**Рис. 22.1.** Пациент 3 лет с тяжелым неонатальным гиперпаратиреозом, дефектом кальций-чувствительного рецептора без лечения (уровень общего кальция - 3,5 ммоль/л)

**Рис. 22.2.** Деформация конечностей у пациентки 13 лет с гиперпаратиреозом и аденокарциномой паратиroidальной железы

## 23. МНОЖЕСТВЕННАЯ ЭНДОКРИННАЯ НЕОПЛАЗИЯ

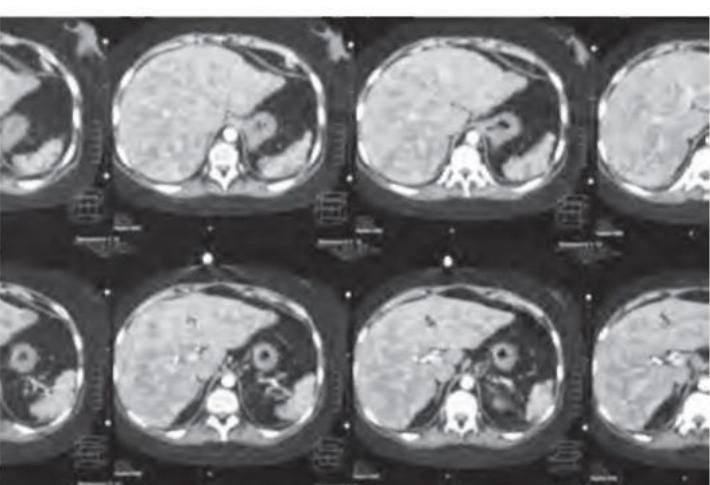


**Рис. 23.3.** Невринома языка у пациентки 13 лет с синдромом МЭН IIВ тип

**Рис. 23.4.** Поражение печени (а) и костей (б) у пациентки 15 лет с соматостатиномой поджелудочной железы и карциноидным синдромом (КТ). Первичный очаг при



а



б

жизни найден не был, диагноз установлен на основании иммуногистохимического исследования биоптата печени

## 24. ГИПОПАРАТИРЕОЗ

Гипопаратиреоз - нарушение фосфорно-кальциевого обмена, обусловленное дефектом синтеза, секреции или периферического действия паратгормона.

Частота

Редкие (орфанные) заболевания у детей; точная частота не известна.

Этиология

Представлена в табл. 24.1.

**Таблица 24.1. Этиология гипопаратиреоза**

Нозология	Клинические особенности	Ген, дефект	наследования
Наследственные варианты			
С низким уровнем паратгормона			
Автоиммунный полигlandулярный синдром 1-го типа (АПС 1-го типа)	Хронический кожнослизистый кандидоз, надпочечниковая недостаточность, алопеция и другие аутоиммунные нарушения	<i>AIRE</i>	АР
Синдром Ди Джорджи (велокардиофасциальный синдром, САТСН22синдром)	Аплазия тимуса и паращитовидных желез, пороки сердца, пороки лицевого скелета	Делеция 22q11 ,делеция 10p3	В основном спорадические случаи, редко АД
Семейный изолированный гипопаратиреоз	Нет других проявлений	<i>PTH, GCM2</i>	АД, АР
Бараката (HRДсиндром)	Нейросенсорная тугоухость, аномалии почек	<i>GATA3</i>	АД
Синдром Кенни- Каффи или Саньяд- Сакати	Задержка умственного развития, низкорослость, микроцефалия, врожденные аномалии глаз	ТВСЕ	АР
Митохондриальная энцефалопатия (MELAS синдром)	Лактоацидоз, инсультоподобные состояния	Дефекты митохондриальной ДНК	

**Окончание табл. 24.1**

Нозология	Клинические особенности	Ген, дефект	Тип наследования
Наследственные варианты			
Гипомагниемия	Нефрокальциноз с гиперкальциурией и гипермагниурией, патология глаз (колобома, миопия, нистагм)	<i>Claudi 16, 19, TRPM6</i>	АР, АД
Синдром Кернса- Сейра	Наружная офтальмоплегия, кардиомиопатия, птоз, СД	Дефекты митохондриальной ДНК	Наследование по материнской линии
С нормальным или низким уровнем паратгормона			
Аутосомно-доминантная гипокальциемия	Гиперкальциурия	<i>CaSR</i>	АД
С высоким уровнем паратгормона			
Псевдо гипопаратиреоз типа 1а (остеодистрофия Олбрайта)	Ожирение, лунообразное лицо, низкорослость, задержка умственного развития, брахидаактилия (укорочение IV и V метакарпальных и метатарзальных костей), подкожные кальцификаты	<i>GNAS</i>	АД
Псевдогипопаратиреоз типа 1b		Дефекты метилирования гена <i>GNAS</i>	АД
Остеопетроз (мраморная болезнь)		<i>TNFSF11, CA2, CLCN7, OSTM1, CLCN</i> и др.	АР, АД
Приобретенные варианты			
Послеоперационный гипопаратиреоз	Последствия тиреоидэктомии, паратиреоидэктомии		

Примечание. АД - аутосомно-доминантный тип наследования; АР - аутосомно-рецессивный тип наследования; ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота.

Клиническая картина

Симптомы гипокальциемии в основном обусловлены нарушением нервно-мышечной передачи.

- ◆ Судороги (в том числе генерализованные тонико-клонические).
- ◆ Спазмы отдельных мышц лица (симптом Хвостека), кистей, карпопедальный рефлекс - «рука акушера» в виде сведения пальцев с ульнарной девиацией кисти.
- ◆ Мышечная слабость.
- ◆ Боли и парестезии в мышцах голени, стоп, предплечья кистей, лица (например, типично онемение вокруг рта).
- ◆ Ларингоспазм.
- ◆ Нарушения сердечного ритма (синдром удлиненного интервала *QT* и др.).
- ◆ У новорожденных гипокальциемия может проявляться только плохим набором веса и обильным срыгиванием, однако могут быть генерализованные судороги, апноэ и острая сердечно-сосудистая недостаточность.
- ◆ Симптом Труссо: сдавление манжетой тонометра в области плеча (на 5-15 мм рт.ст. выше систолического) в течение 2-3 мин провоцирует судорожное сокращение мышц кисти, приводящих ее в положение «руки акушера».
- ◆ Кальцинаты в области базальных ганглиев - синдром Фара (выявляют при КТ головного мозга).
- ◆ Катаракта.
- ◆ Гипоплазия зубной эмали (у детей младшего возраста).

#### Диагностика

Общие лабораторные признаки всех форм гипопаратиреоза:

- ◆ низкий уровень общего и ионизированного кальция в сыворотке крови;
- ◆ высокий уровень фосфора в сыворотке крови.

Остальные показатели (уровень паратгормона, кальций-креатининовый индекс) могут отличаться в зависимости от формы гипопаратиреоза.

#### Лечение

Основной метод лечения при гипопаратиреозе любой этиологии - постоянная заместительная терапия препаратами гидроксилированного витамина D (альфакальцидол, кальцитриол).

**Рис. 24.1.** Синдром Фара (кальцификаты в головном мозге) при гипопаратиреозе (КТ)

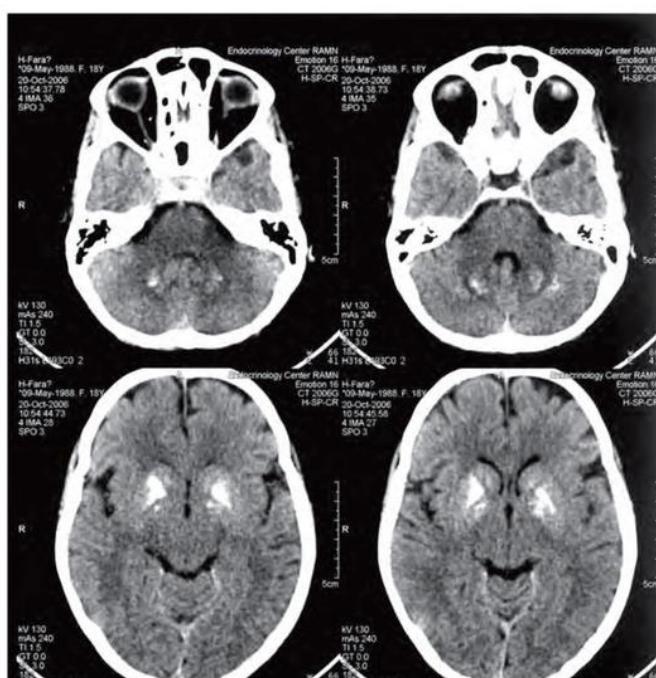




Рис. 24.2. Семейный случай псевдогипопаратиреоза типа 1а

## 25. ХРОНИЧЕСКАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Клинический синдром, обусловленный дефицитом гормонов коры надпочечников (кортизола и/или альдостерона).

Частота

Редкие (орфанные) заболевания у детей; точная частота неизвестна.

Этиология первичной хронической надпочечниковой недостаточности

- ♦ Наследственные формы: более 10 наследственных моногенных заболеваний, проявляющихся первичной надпочечниковой недостаточностью (табл. 25.1).
- ♦ Приобретенная (двусторонняя адреналэктомия, опухоли, метастатическое поражение, инфекционные заболевания).

**Таблица 25.1.** Наследственные варианты первичной хронической надпочечниковой недостаточности

Нозологическая форма	Дополнительные клинические признаки	Ген, мутации в котором приводят к заболеванию
Автоиммунный полигlandулярный синдром 1-го типа	Хронический кожно-слизистый кандидоз. Гипопаратиреоз. Малые компоненты (алопеция, автоиммунный гепатит, СД, аутоиммунный тиреоидит, гипогонадизм, гипоплазия зубов и др.)	<i>AIRE</i>
Автоиммунный полигlandулярный синдром 2-го типа	Автоиммунный тиреоидит. Болезнь Грейвса. СД 1-го типа	
Х-сцепленная адренолейкодистрофия	Снижение зрения, слуха, расстройство поведения. Изменения на МРТ головного мозга (очаги демиелинизации). Нарушение походки, слабость в ногах. Гипергонадотропный гипогонадизм	<i>ALD</i>
Семейный изолированный глюкокортикоидный дефицит	Нормальная минералокортикоидная функция	<i>MC2R, MRAP, MCM4, NNT, STAR, ALADIN</i>

Окончание табл. 25.1

Нозологическая форма	Дополнительные клинические признаки	Ген, мутации в котором приводят к заболеванию
Врожденная дисфункция коры надпочечников	Нарушение формирования наружных гениталий	<i>STAR, CYP11A1, 3βГСД, CYP17, CYP21, CYP11B1, POR</i>
Синдром Олгроува (триплет А)	Ахалазия кардии. Алакризия. Неврологические нарушения. Гиперкератоз подошв	<i>ALADIN</i>
Синдром Смита- Лемли- Описа	Пороки развития почек, сердца. Микроцефалия. Птоз. Гипоспадия	<i>DHCR7</i>
Врожденная Х-сцепленная гипоплазия надпочечника	Гипогонадотропный гипогонадизм. Миодистрофия Дюшенна. Дефицит транскарбамилазы	<i>DAX-1, делеция Х-хромосомы</i>
IMAGe синдром	Внутриутробная задержка роста. Метафизарная дисплазия. Аномалии развития мочеполовой	<i>CDKN1C</i>

### Клиническая картина

- ◆ Гиперпигментация кожного покрова и слизистых оболочек (локальная или диффузная), бледность или сероватый оттенок кожи.
- ◆ Судорожный синдром, приступы гипогликемии (потеря сознания, дрожь, потоотделение).
- ◆ Низкое АД, постоянная слабость, повышенная утомляемость.
- ◆ Снижение аппетита, тяга к соленой пище, потеря веса.
- ◆ Повторная рвота, тошнота, диарея.

### Диагностика

- ◆ Низкий уровень кортизола в сыворотке крови.
- ◆ Высокий уровень АКТГ в сыворотке крови.
- ◆ Низкий уровень натрия в сыворотке крови.
- ◆ Уровень кортизола менее 500 нмоль/л после стимуляции синактенином\*.
- ◆ Высокий уровень калия в сыворотке крови и высокий уровень ренина в плазме (при минералокортикоидном дефиците).

### Лечение

Заместительная терапия глюокортикоидами и минералокортикоидами.

### Осложнения

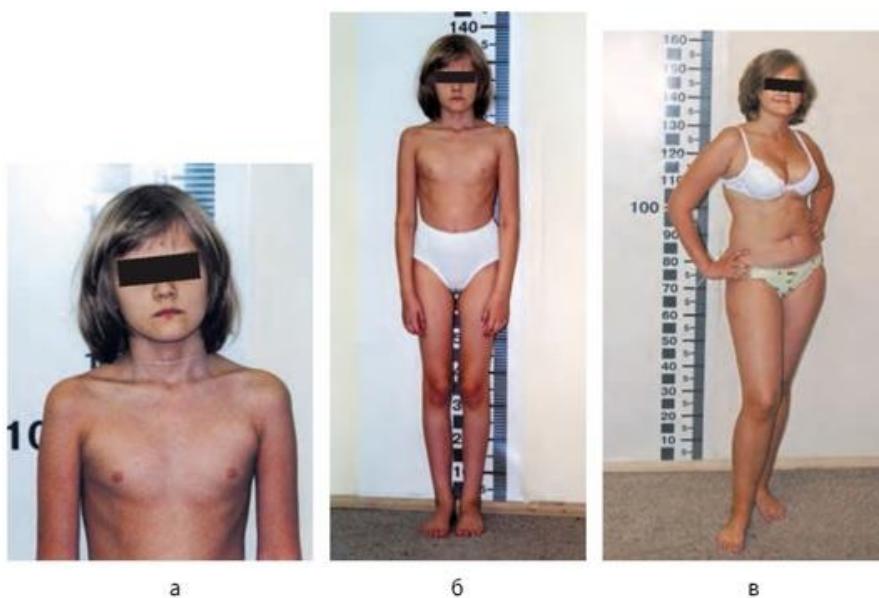
Адреналовый криз.

### Профилактика

Семейное консультирование при моногенных заболеваниях.



**Рис. 25.1.** Гиперпигментации у разных пациентов с первичной надпочечниковой недостаточностью (а-в)



**Рис. 25.2.** Внешний вид пациентки с первичной хронической надпочечниковой недостаточностью до начала лечения (13 лет, а-б) и на фоне заместительной терапии глюкокортикоидами и минералокортикоидами (15 лет, в)



**Рис. 25.3.** Формирование евнухOIDНЫХ диспропорций тела, гиперпигментация кожи у мальчика с дефектом гена *DAX-1* (первичная надпочечниковая недостаточность и гипогонадотропный гипогонадизм): а - в 12 лет; б - в 15 лет до начала терапии тестостероном

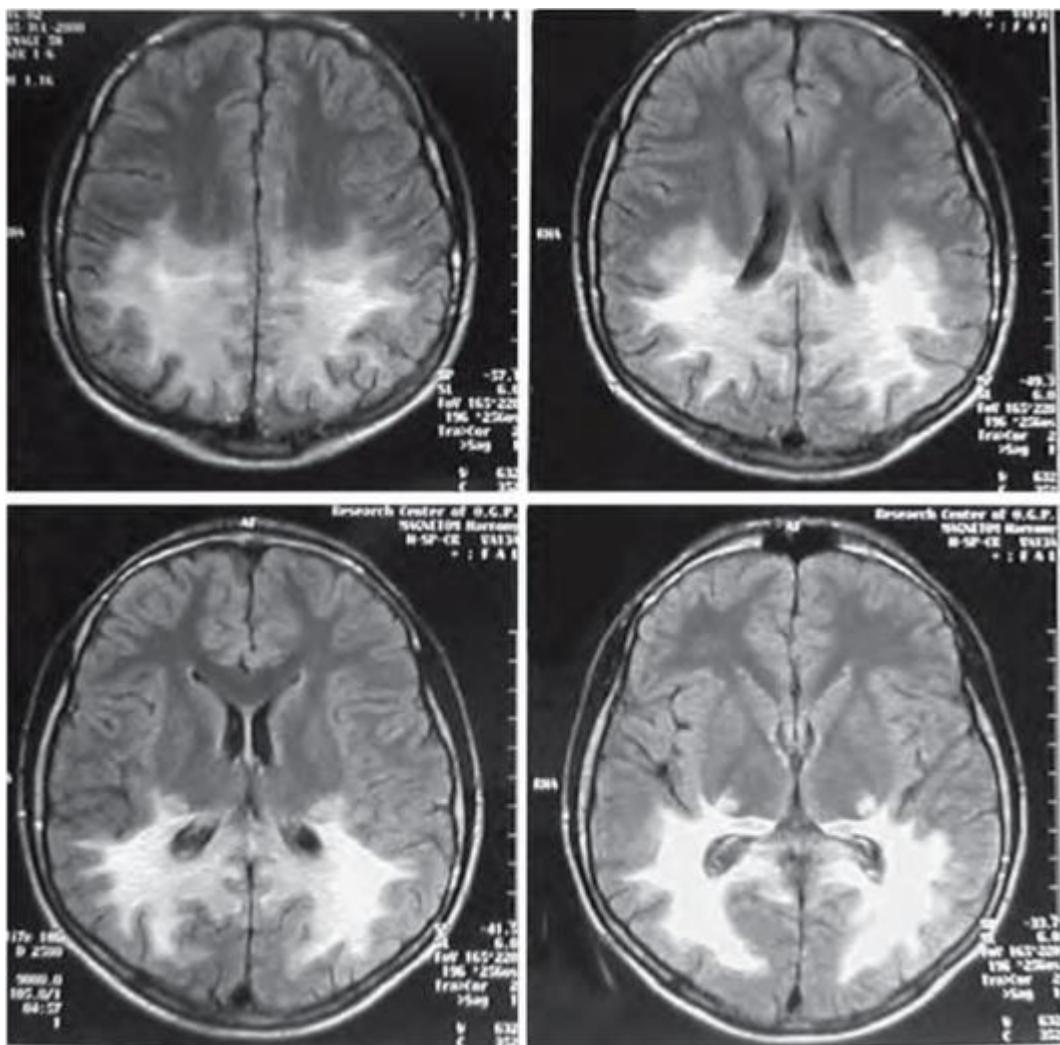


Рис. 25.4. МРТ головного мозга. Очаги демиелинизации головного мозга у пациента с церебральной формой Х-сцепленной адренолейкодистрофии



Рис. 25.5. Гиперкератоз у пациента с синдромом Олгроува

## 26. ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЕ СИНДРОМЫ

Группа заболеваний, при которых сочетается аутоиммунное поражение

одновременно нескольких эндокринных органов.

Аутоиммунный полигlandулярный синдром 1-го типа

Синонимы: кандидо-полиэндокринный синдром; APECED

autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis, ectodermal dysplasia.

Аутоиммунный полигlandулярный синдром 1-го типа - моногенное аутосомно-рецессивное заболевание, которое характеризуется:

◆ триадой главных клинических компонентов:

- хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек;
- гипопаратиреоз;
- хроническая первичная надпочечниковая недостаточность;

◆ множеством малых компонентов - очаговой алопецией, гипоплазией зубов, СД, аутоиммунным гепатитом, мальабсорбией, аутоиммунным тиреоидитом, первичным гипогонадизмом, пернициозной анемией, витилиго, кератоконъюнктивитом с синдромом сухого глаза;

◆ более редкими симптомами - аутоиммунной кольцевидной эритемой с суставным синдромом и лихорадкой, метафизарной дисплазией, аутоиммунной ретинопатией, интерстициальным нефритом, аутоиммунной красноклеточной аплазией и др.

Аутоиммунный полигlandулярный синдром 1-го типа обусловлен мутациями в гене *AIRE* (Autoimmune REgulator), кодирующем транскрипторный белок - аутоиммунный регулятор. Заболевание в большинстве случаев проявляется в детском возрасте, является редким, частота в странах Европы составляет 1:25 000-1:180 000. В России частота заболевания не определена, в регистре Института детской эндокринологии ЭНЦ (Москва) на сентябрь 2014 г. было 98 пациентов с аутоиммунным полигlandулярным синдромом 1-го типа.

Аутоиммунный полигlandулярный синдром 2-го типа

Характеризуется сочетанием аутоиммунной надпочечниковой недостаточности (болезни Аддиссона) с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ - аутоиммунным тиреоидитом или диффузным токсическим зобом (синдром Шмидта) и/или с СД 1-го типа (синдром Карпентера). Заболевание чаще проявляется во взрослом возрасте, среди женщин встречается в 2 раза чаще. Наследование полигенное.

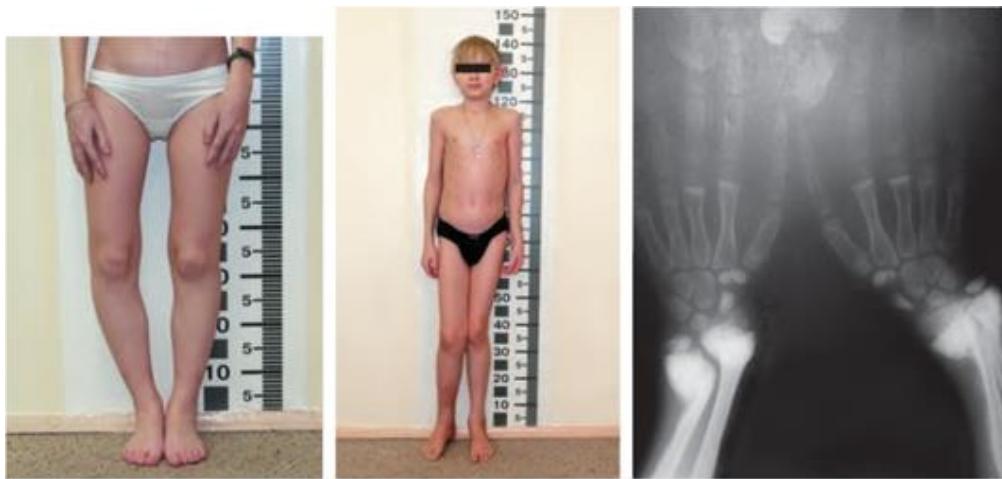
## 26. ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЕ СИНДРОМЫ

Аутоиммунный полигlandулярный синдром 3-го типа

Сочетание аутоиммунного поражения ЩЖ (аутоиммунный тиреоидит или диффузный токсический зоб) с любыми другими аутоиммунными компонентами (алопеция, витилиго, пернициозная анемия, СД, целиакия и др.) за исключением надпочечниковой недостаточности и гипопаратиреоза. Наследование полигенное.

Лечение

Симптоматическое.



**Рис. 26.1.** Метафизарная дисплазия у пациентов с аутоиммунным полигlandулярным синдромом 1-го типа (а-в)



**Рис. 26.2.** Кандидоз кожи, ногтей (а-б) и онихомикоз (в-г) у пациентов с аутоиммунным полигlandулярным синдромом 1-го типа



**Рис. 26.3.** Аутоиммунная кольцевидная эритема у пациента с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1-го типа



**Рис. 26.4.** Гипоплазия зубной эмали у пациентов с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1-го типа (а-г)



**Рис. 26.5.** Синдром мальабсорбции у пациента с аутоиммунным полигlandулярным синдромом 1-го типа (увеличение живота)



**Рис. 26.6.** Алокеция очаговая у пациентов с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1-го типа (а-в)



**Рис. 26.7.** Витилиго у пациентов с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1-го типа (а-б)



**Рис. 26.8.** Гиперпигментация кожи при первичной надпочечниковой недостаточности: а - диффузная; б - локальная (сосков); в - над мелкими суставами



**Рис. 26.9.** Аутоиммунный полигlandулярный синдром 2-го типа: первичная надпочечниковая недостаточность и диффузный токсический зоб у пациентки 12 лет (синдром Шмидта)



**Рис. 26.10.** Аутоиммунный полигландулярный синдром 3-го типа: диффузный токсический зоб, эндокринная офтальмопатия и очаговая алопеция (универсальная форма с отсутствием волос на голове, бровей и ресниц) у пациента 17 лет



**Рис. 26.11.** Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа, семейный случай

## 27. СОМАТОТРОПИНОМА (СТГ-СЕКРЕТИРУЮЩАЯ АДЕНОМА ГИПОФИЗА)

Частота

Неизвестна.

Этиология и патогенез

В 40% СТГ-продуцирующих аденом гипофиза была обнаружена мутация альфа-субъединицы G-белка. В случае семейных изолированных аденом гипофиза в 20% случаев выявляют мутации в гене AIP.

Клиническая картина

- ◆ Выраженное ускорение темпов роста.
- ◆ Акромегалоидные изменения внешности.
- ◆ Быстрое увеличение размеров обуви (на 1,5 размера и более в год).
- ◆ Гипергидроз и повышенная сальность кожи.
- ◆ Первичная или вторичная аменорея у девочек пубертатного возраста.
- ◆ Головные боли, плохо купируемые традиционными анальгетиками.
- ◆ Зрительные нарушения (чаще всего выпадение полей зрения).
- ◆ СТГ-продуцирующие аденомы могут встречаться в составе синдрома МЭН I типа и синдрома МакКьюна-Олбрайта-Брайцева.

Диагностика

- ◆ Определение базальных уровней СТГ и ИРФ-1, которые значительно повышены.
- ◆ Проведение стандартного ГТТ на подавление СТГ (1,75 г глюкозы на 1 кг веса, не более 75 г; определение уровней СТГ и гликемии в 0, 30, 60, 90 и 120 мин; в норме уровень СТГ должен опуститься до 1 нг/мл и ниже).
- ◆ МРТ головного мозга, при подозрении на микроаденому - с контрастным усилением.

Лечение

- ◆ Хирургическое удаление (в большинстве случаев транссфеноидальное).
- ◆ Медикаментозная терапия (в первую очередь, длительно действующими аналогами соматостатина) в дооперационном периоде с целью уменьшения размеров опухоли, снижения ее гормональной активности.
- ◆ Лучевая терапия или радиохирургия при невозможности/неэффективности оперативного лечения.

Осложнения

Явления гипопитуитаризма при хирургическом удалении (СТГнедостаточность, несахарный диабет, вторичный гипотиреоз, вторичный гипокортицизм, вторичный гипогонадизм).

Профилактика

Не разработана.

## 28. ПРОЛАКТИНОМА (ПРОЛАКТИН-СЕКРЕТИРУЮЩАЯ АДЕНОМА ГИПОФИЗА)

Частота

Неизвестна.

Этиология и патогенез

Пролактиномы чаще, чем другие аденомы гипофиза, могут являться составляющей частью синдрома МЭН I типа; в этих случаях они более агрессивны по сравнению со спорадическими пролактиномами. Патогенез неизвестен.

Клиническая картина

♦ Симптомы, связанные с гиперпролактинемией (при микро- и макроаденомах):

- у девочек - первичная или вторичная аменорея, галакторея;
- редко - задержка роста, избыточный вес; ▫ у мальчиков - задержка полового развития, избыточный вес.

♦ Неврологические проявления (при макроаденомах):

- головные боли, сужение полей зрения, возможны застойные явления дисков зрительных нервов;

- у мальчиков чаще диагностируют макропролактиномы, когда появляются неврологические симптомы.

♦ Пролактиномы могут встречаться в составе синдрома МЭН I типа.

Диагностика

♦ Определение базального уровня пролактина в крови (стресс при заборе крови может вызвать умеренную гиперпролактинемию, поэтому рекомендовано 2-3-кратное определение, желательно через 30 мин после установки катетера в вену).

♦ МРТ головного мозга (при подозрении на микроаденому - с контрастным усилением).

Лечение

♦ Метод выбора - медикаментозная терапия агонистами допамина.

♦ При резистентности или непереносимости препаратов, при макропролактиномах больших размеров, сопровождающихся выраженным неврологическими и зрительными нарушениями, - хи рургическое удаление.

♦ В послеоперационном периоде при сохраняющейся гиперпролактинемии - терапия агонистами допамина.

Осложнения

Явления гипопитуитаризма при хирургическом удалении (СТГнедостаточность, несахарный диабет, вторичный гипотиреоз, вторичный гипокортицизм, вторичный гипогонадизм).

Профилактика

Не разработана.

## 29. КРАНИОФАРИНГИОМА

### Частота

Около 9% всех опухолей ЦНС и около 55% опухолей хиазмально-селлярной области.

### Этиология и патогенез

Опухоль развивается из остатков клеток эпителия кармана Ратке. Краниофарингиомы склонны к образованию кист и кальцификатов. Опухоль доброкачественна, но может инфильтрировать окружающие ткани.

### Клиническая картина

- ◆ Общемозговые симптомы (головные боли, рвота, нарушение сознания).
- ◆ Зрительные нарушения (снижение остроты зрения, признаки атрофии зрительных нервов, сужение полей зрения).
- ◆ Эндокринные нарушения (задержка роста; проявления несахарного диабета - полиурия, полидипсия; ожирение; вторичный гипотиреоз; вторичный гипокортицизм; вторичный гипогонадизм).

### Диагностика

- ◆ МРТ/КТ головного мозга.
- ◆ Осмотр глазного дна и определение полей зрения.
- ◆ Гормональное исследование (при необходимости - коррекция вторичного гипотиреоза и вторичного гипокортицизма, явлений несахарного диабета).

### Лечение

- ◆ Транскраниальное/трансназальное удаление опухоли.
- ◆ При наличии кистозной формы опухоли с минимальной солидной частью возможна установка системы типа Оммайя с последующей аспирацией кистозного содержимого.
- ◆ После оперативного лечения - стереотаксическая лучевая терапия или радиохирургия (по показаниям).



а



б

**Рис. 29.1.** Внешний вид пациентки 13 лет с диагнозом: краниофарингиома, состояние после удаления и лучевой терапии; гипопитуитаризм, СТГ-недостаточность, вторичный гипотиреоз, несахарный диабет (а). МРТ этой же пациентки (б)

## 30. РАХИТОПОДОБНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Рахит - синдром, характеризующийся деформациями скелета вследствие нарушения минерализации хрящевой ткани ростовых пластинок трубчатых костей.

Некоторые формы рахита имеют наследственную природу, к ним относят следующие.

- ♦ Витамин-D-зависимый рахит.
  - Витамин-D-зависимый рахит I типа (дефицит 1 $\alpha$ -гидроксилазы).

- Витамин-D-зависимый рахит II типа (мутация гена-рецептора витамина D).
- ◆ Витамин-D-резистентный гипофосфатемический рахит.
- ◆ Гипофосфатазия.

Витамин-D-зависимый рахит и витамин-D-резистентный гипофосфатемический рахит

Частота встречаемости витамин-D-зависимого и витамин-D-резистентного рахита точно неизвестна. Распространенность X-сцепленного гипофосфатемического рахита составляет 1:20 000.

В **табл. 30.1** представлены основные дифференциально-диагностические признаки наследственных форм рахита.

Таблица 30.1. Дифференциально-диагностические признаки наследственных форм рахита

Признаки	Витамин-D-зависимый рахит		Витамин-Дрезистентный гипофосфатемический рахит
	витамин-Дзависимый рахит I типа	витамин-Дзависимый рахит II типа	
Тип наследования	Аутосомнорецессивный	Аутосомнорецессивный	Х-сцепленный доминантный. Х-сцепленный рецессивный. Аутосомно-доминантный. Аутосомно-рецессивный
Этиология	Мутация гена <i>CYP27B1</i>	Мутация гена <i>VDR</i>	мутации генов <i>PHEX</i> , <i>DMP1</i> , <i>ENPP1</i> , <i>FGF23</i> , <i>SLC34A3</i> , <i>CLCN5</i> и др.

*Продолжение табл. 30.1*

Признаки	Витамин-D-зависимый рахит		Витамин-Дрезистентный гипофосфатемический рахит
	витамин-Дзависимый рахит I типа	витамин-Дзависимый рахит II типа	
Патогенез	Дефицит 1а-гидроксилазы. Нарушение синтеза кальцитриола [1,25(OH)2D]	Резистентность органов мишеней (почек, кожи, костной системы и др.) к кальцитриолу	Нарушение реабсорбции фосфатов в канальцах почек
Манифестация	3-6 мес	3-6 мес	1-2 года
Клиническая картина	Мышечная слабость. Боли в костях, суставах. Судороги. Рахитические деформации скелета (развернутая нижняя апертура грудной клетки, рахитические «четки», «браслетки», гипертрофия лобных и		Выраженная деформация нижних конечностей (О- или Х-образная, по типу «дующего ветра»). Рахитические «браслетки» на кистях рук. Мышечная гипотония нижних конечностей. Отставание в физическом развитии.

	теменных бугров, О- или Х-образные деформации конечностей). Переваливающаяся («утиная») походка. Позднее прорезывание зубов или их раннее выпадение (олигодентия). Отставание в физическом развитии. В тяжелых случаях - переломы конечностей, ключиц	Позднее прорезывание зубов или их раннее выпадение	
Специфические признаки		Возможна тотальная алопеция, включая брови, ресницы	
Изменения показателей крови			
Кальций, ммоль/л	Снижен	Снижен	Норма
Фосфат	Снижен	Снижен	Значительно снижен
Щелочная фосфатаза, Ед/л	Повышена	Повышена	Повышена
Паратгормон, пг/мл	Повышен	Значительно повышен	Умеренно повышен

#### Окончание табл. 30.1

Признаки	Ин-Д-зависимый рапит		Витамин-Дрезистентный гипофосфатемический рапит
	Ин-Дзависимый рапит	Ин-Дзависимый I типа	
Изменения в моче			
Фосфатурия	ся	ся	Значительно выражена (низкие индексы реабсорбции фосфора - TRP, TmP/GFR)
Кальциурия	твует	твует	Норма/имеется
Аминоацидурия	я	я	Отсутствует
Рентгенологические признаки			
	Бокаловидное расширение метафизов длинных трубчатых костей, размытость и нечеткость зон обызвествления, диффузное разряжение структуры костной ткани. Ядра окостенения в эпифизах теряют костную структуру и рентгенологически не определяются. В местах большой нагрузки костное вещество может рассасываться, образуя зону просветления (зона Лоозера)		
Лечение			
	Активные метаболиты витамина D (альфа-кальцидол или кальцитриол) в физиологических дозах.	Активные метаболиты витамина D (кальцитриол) в больших дозах + препараты кальция	Препараты фосфора + активные метаболиты витамина D в физиологических дозах

	- дополнительно аты кальция		
<b>Осложнения</b>			
	Прогрессирование заболевания при неадекватном лечении		Прогрессирование заболевания при неадекватном лечении. Корригирующие операции (остеотомии) на нижних конечностях до 12-13 лет - частые рецидивы и усугубление деформаций
<b>Профилактика</b>			
	Проведение пренатальной и предимплантационной диагностики в семьях, где есть пациенты с верифицированным диагнозом		

### Гипофосфатазия

Гипофосфатазия - прогрессирующее наследственное метаболическое заболевание, вызванное дефицитом щелочной фосфатазы (ЩФ).

#### Частота

В настоящее время точно неизвестна. В мире приблизительная частота заболеваемости составляет 1:200 000-300 000 новорожденных.

#### Этиология и патогенез

Гипофосфатазия развивается вследствие дефицита ЩФ, который возникает из-за мутации в гене, кодирующем неспецифический тканевой изофермент ЩФ ALP. Снижение активности ЩФ ведет к гипоминерализации, нарушениям со стороны костей скелета и другим полиорганным осложнениям.

Классификация гипофосфатазии основана на моменте появления первых признаков и/или симптомов заболевания:

- ◆ перинатальная форма (развитие симптомов внутриутробно или при рождении);
- ◆ младенческая форма (младше 6 мес);
- ◆ детская форма (6 мес - 18 лет);
- ◆ взрослая форма (старше 18 лет).

Отдельно выделяют одонтогипофосфатазию, при которой отмечают только выпадение зубов.

#### Клиническая картина

Зависит от формы заболевания.

◆ Наиболее тяжелые формы - неонатальная и младенческая, проявляющиеся В<sub>6</sub>-зависимыми судорогами, выраженной мышечной гипотонией, дыхательной недостаточностью, задержкой физического развития, краиносиндрозом.

◆ При детской форме гипофосфатазии наблюдают рахитоподобные деформации конечностей, задержку роста, нарушение походки, раннее выпадение зубов, миопатии.

#### Диагностика

◆ Лабораторная диагностика: снижение активности ЩФ и повышение уровней ее субстратов (неорганический пирофосфат, фосфоэтаноламин, пиридоксальфосфат).

◆ Рентгенологическая диагностика: размягчение костной ткани в метафизах.

◆ Молекулярно-генетическое исследование гена *ALP*.

#### Лечение

Фермент-заместительная терапия специфичной рекомбинантной ІЦФ.

Осложнения

При отсутствии лечения летальность при неонатальной и младенческих формах гипофосфатазии достигает 50%, при детской форме нередко наблюдают инвалидизацию.



Рис. 30.1. Рентгенограмма трубчатых костей при витамин-D-зависимом рахите: бокаловидное расширение, нечеткость и размытость метафизов лучевой и локтевой кости



а



б

Рис. 30.2. Витамин-D-резистентный гипофосфатемический рахит у девочки 3 лет: О-образная деформация ног (а). Витамин-D-резистентный гипофосфатемический рахит у мальчика 6 лет: О-образная деформация ног и задержка роста (б)



а



б

**Рис. 30.3.** Мальчик 5 лет (а) и девочка 6 лет (б) с витамин-D-резистентным гипофосфатемическим рахитом: деформация ног по типу «дующего ветра»



**Рис. 30.4.** Пациент 1,5 лет с витамин-D-зависимым рахитом IA типа: выпадение зубов с 1 года 3 мес



Рис. 30.5. Больной С., 20 лет: гипофосфатемический ракит, X-сцепленная форма



Рис. 30.6. Разряжение метафизов при гипофосфатазии



Рис. 30.7. Гипофосфатазия: вальгусная деформация ног



Рис. 30.8. Гипофосфатазия: деформация грудной клетки

## 31. ОЖИРЕНИЕ

### Частота

5,5-11,8% детского населения (в РФ).

### Этиология и патогенез

Избыточное накопление жировой ткани в организме при ожирении связано с переизбытком поступающих с пищей калорий в условиях низкой физической активности (гиподинамии) и наследственной предрасположенности.

### Клиническая картина

- ◆ Постепенное увеличение массы тела, часто с абдоминальным распределением жировой ткани (увеличение окружности талии).

- ◆ При наличии инсулинерезистентности могут присутствовать кожные проявления.

### Диагностика

Ожирение определяют по данным перцентильных таблиц или кривых индекса массы тела (ИМТ) в виде стандартных отклонений - SDS (standard deviation score). В них учитывают не только рост, вес, но также пол и возраст ребенка. Критерием ожирения следует считать SDS ИМТ  $>+2$  (ВОЗ).

Всем пациентам с ожирением для скрининга сопутствующих метаболических нарушений показаны дополнительные исследования.

- ◆ Биохимический анализ крови с оценкой липидограммы (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды) и активности ферментов печени (АЛТ, АСТ).

- ◆ Стандартный ОГTT с определением глюкозы натощак и через 2 ч.

- ◆ Оценка АД.

- ◆ УЗИ брюшной полости.

- ◆ Исследование состава тела методом биоимпедансометрии (исходно и в динамике).

### Лечение

Основу терапии ожирения составляет комплекс мероприятий, включающих коррекцию пищевого поведения, диетотерапию и адекватную физическую нагрузку, - мотивационное обучение с привлечением родителей и семьи (Школа ожирения).

- ◆ Диетотерапия: стол № 8 по Певзнеру.

- ◆ Физическая нагрузка: ежедневные занятия продолжительностью не менее 60 мин в день (ВОЗ).

- ◆ Медикаментозная терапия ожирения у подростков ограничена.

- Единственный препарат, разрешенный для лечения ожирения у детей старше 12 лет, - орлистат.

- Применение препаратов метформина в педиатрической группе разрешено для пациентов старше 10 лет с установленным диагнозом СД 2-го типа.

### Осложнения

- ◆ Нарушение углеводного обмена (НТГ, НГН, СД 2-го типа).

- ◆ Инсулинерезистентность.

- ◆ Неалкогольная жировая болезнь печени (жировой гепатоз и стеатогепатит как наиболее часто встречающиеся у детей состояния).

- ◆ Дислипидемия.

- ◆ Артериальная гипертензия.

- ◆ Задержка полового развития (и относительный андрогеновый дефицит).

- ◆ Синдром гиперандрогении.
- ◆ Нарушения опорно-двигательной системы (болезнь Блаунта, остеоартрит, спондилолистез и др.).

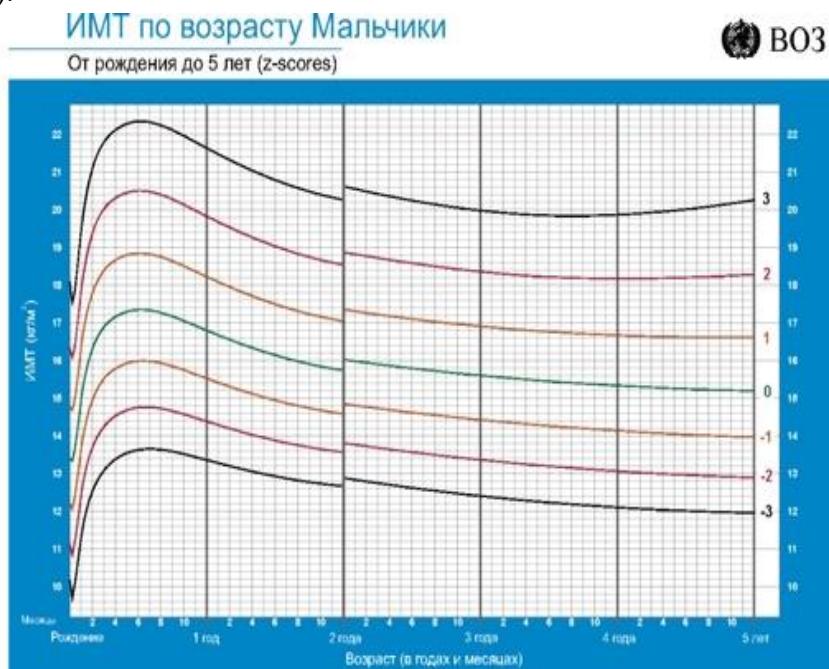


Рис. 31.1. Кривая индекса массы тела у мальчиков в возрасте 0-5 лет



Рис. 31.2. Кривая индекса массы тела у мальчиков в возрасте 5-19 лет

## ИМТ по возрасту Девочки

От рождения до 5 лет (z-scores)

ВОЗ

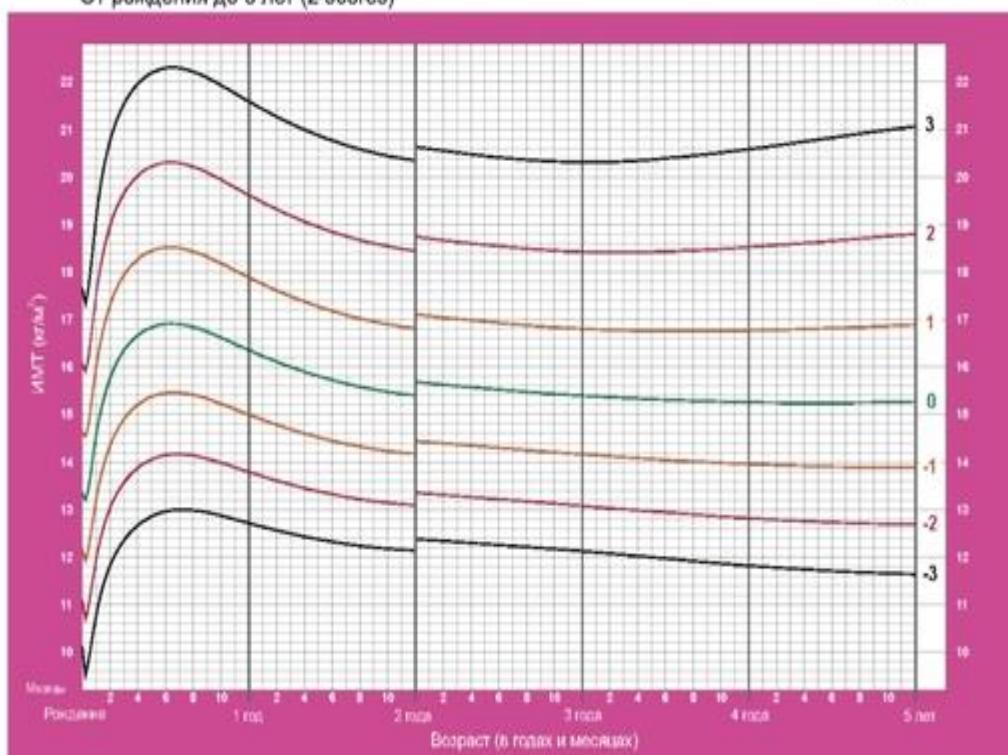


Рис. 31.3. Кривая индекса массы тела у девочек в возрасте 0-5 лет

## ИМТ по возрасту Девочки

от 5 до 19 лет (z-scores)

ВОЗ

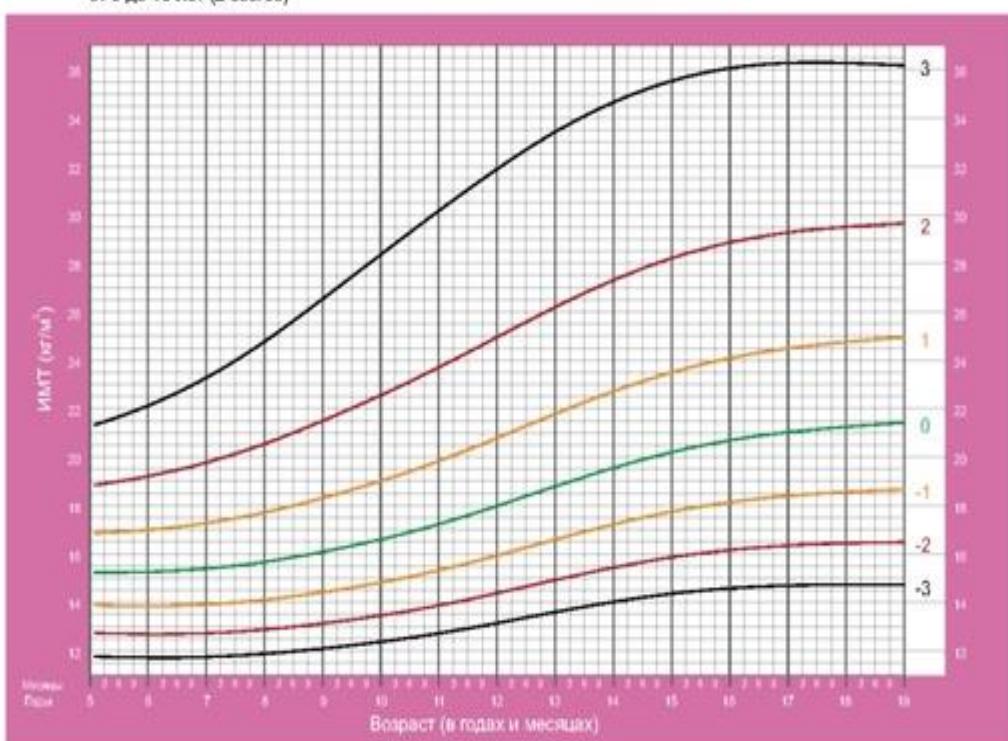


Рис. 31.4. Кривая индекса массы тела у девочек в возрасте 5-19 лет



Рис. 31.5. Гиперпигментация кожи подмышечных областей у подростка с ожирением



Рис. 31.6. Фолликулярный кератоз кожи плеч



a



б

**Рис. 31.7. *Acantosis nigricans* кожных складок шеи у пациента с выраженной инсулинерезистентностью (уровень инсулина натощак - 88 мкЕд/мл при норме до 26,3 мкЕд/мл) (а-б)**



**Рис. 31.8. Ожирение, акромикрия**



Рис. 31.9. Ожирение, стрии

## 32. СИНДРОМ ПРАДЕРА-ВИЛЛИ

Синдром Прадера-Вилли - мультисистемное генетическое заболевание, возникающее при нарушении экспрессии участка длинного плеча 15-й хромосомы отцовского происхождения (локусы 11-13), самая частая генетическая причина ожирения.

Частота

1:10 000-1:30 000 новорожденных.

Клиническая картина

- ◆ До рождения: снижение двигательной активности плода и/или неправильное положение плода (тазовое предлежание).
- ◆ Выраженная мышечная гипотония и вялость сосания (до 2 лет жизни).
- ◆ Задержка психомоторного и речевого развития.
- ◆ Гиперфагия (с 2 лет жизни).
- ◆ Ожирение.
- ◆ Задержка полового развития, крипторхизм (гипогонадизм).
- ◆ Задержка роста (СТГ-дефицит).
- ◆ Гипотиреоз.
- ◆ Субклинический гипокортицизм.
- ◆ Синдром апноэ сна.
- ◆ Нарушение поведения (обсессивно-компульсивные расстройства, вспышки гнева).
- ◆ Нейрокогнитивные расстройства.

Характерные фенотипические особенности:

- ◆ маленькие кисти и ступни;
- ◆ долихоцефалия;
- ◆ страбизм;
- ◆ узкое височное расстояние;

- ◆ миндалевидные глаза;
- ◆ опущенные углы рта;
- ◆ гипопигментация кожи.

#### Диагностика

Молекулярно-генетическое исследование 15-й пары хромосом (анализ аллельного метилирования промоторной области гена *SNRPN* методом метисспецифической полимеразной цепной реакции - ПЦР).

#### Лечение

- ◆ Массаж, лечебная физическая культура при мышечной гипотонии у детей младшего возраста.
- ◆ Занятия с логопедом, дефектологом.
- ◆ Контроль доступности пищевых продуктов.
- ◆ Гипокалорийное сбалансированное питание с ограничением потребления легкоусвояемых углеводов, жиров и включением в рацион продуктов, содержащих витамины, макроэлементы, клетчатку. Суточная энергетическая ценность - 10 ккал/см роста пациентов с синдромом Прадера-Вилли (углеводы - не более 45%, жиры - не более 30% суточной энергетической ценности).
- ◆ Дозированная физическая нагрузка.
- ◆ Заместительная гормональная терапия.
- ◆ Рекомбинантный ГР - подкожно в вечернее время из расчета 1 мг/м<sup>2</sup> с целью улучшения антропометрических параметров (конечный рост, размеры кистей и стоп), композиционного состава тела (уменьшение жировой массы и увеличение мышечной), повышения физической силы, энергетической активности.
- ◆ Противопоказания:
  - выраженное ожирение (превышение веса на 200% идеальной массы тела и более или ИМТ >95-й перцентили) в сочетании с осложнениями (апноэ сна, стеатогепатит или патология углеводного обмена);
    - синдром апноэ сна тяжелой степени тяжести (рекомендовано проведение полисомнографии для диагностики и установки степени тяжести апноэ, а также оценка состояния нёбных и носоглоточных миндалин до и во время терапии рекомбинантным ГР, особенно в первые 3-6 мес лечения).
  - Тиреоидные препараты [левотироксин натрия (эутирокс<sup>♦</sup>, L-тироксин<sup>♦</sup>)] - внутрь 1 р/сут утром за 20 мин до еды из расчета 50 мкг/м<sup>2</sup>/сут при наличии гипотиреоза.
  - Препараты тестостерона и эстрогенов для лечения гипогонадизма у мужчин и женщин с синдромом Прадера-Вилли соответственно.
  - Глюкокортикоиды [гидрокортизон (кортеф<sup>♦</sup>)] - внутрь в дозе 5-10 мг/м<sup>2</sup>/сут при присоединении интеркуррентных заболеваний, в периоперативный период у пациентов с гипокортицизмом.
- ◆ Коррекция нейрокогнитивных нарушений и расстройств поведения психологом/психиатром.
- ◆ СИПАП-терапия при лечении синдрома обструктивного апноэ сна.



Рис. 32.1. Мышечная гипотония у девочки 5 мес с синдромом Прадера-Вилли



а



б

Рис. 32.2. Антропометрические особенности у мальчика 3 лет 9 мес с синдромом Прадера-Вилли: узкая височная часть черепа, долихоцефалия, маленький рот с тонкой верхней губой, акромикрия, прямые боковые и внутренние края кистей и голеней (а-б)



**Рис. 32.3.** Морбидное ожирение у мальчика 11 лет с синдромом Прадера-Вилли



**Рис. 32.4.** Мальчик 11 лет с характерными клиническими признаками синдрома Прадера-Вилли: ожирение, узкая височная часть черепа, долихоцефалия, тонкая верхняя губа, акромикрия, прямые боковые и внутренние края кистей и голеней, последствия самопоражения кожи в результате обсессивно-компульсивных расстройств (а, б)



**Рис. 32.5.** Морбидное ожирение у девочки 18 лет с синдромом Прадера-Вилли



**Рис. 32.6.** Морбидное ожирение у мальчика 18 лет с синдромом Прадера-Вилли

### 33. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ В ДЕТСКОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Тесты для оценки функций гипофиза

Оценка секреции соматотропного гормона

Пробы на стимуляцию секреции соматотропного гормона.

♦ Проба с клонидином (клофелином\*).

- Механизм. Клонидин относят к группе агонистов  $\alpha_2$ -адренорецепторов. Механизмы стимуляции секреции СТГ до конца не ясны. Предполагают, что его действие связано со стимуляцией ГР-РГ. Второй возможный механизм - его ингибирующее влияние на высвобождение соматостатина.

- Методика. Доза клонидина - 0,15 мг/м<sup>2</sup> внутрь. Определение уровня СТГ проводят через 0, 15, 30, 60, 45, 90, 120 мин.

- Интерпретация:

▫ уровень СТГ >10 нг/мл - нормальный; ▫ уровень СТГ <7 нг/мл - тотальный дефицит гормона роста; ▫ уровень СТГ 7-10 нг/мл - парциальный дефицит гормона роста.

- Осложнения.

▫ На фоне теста могут отмечаться сонливость, вялость, снижение АД, брадикардия, поэтому после введения клонидина необходим контроль АД каждые 30 мин в течение 3 ч.

▫ При значительном снижении АД после завершения пробы можно ввести подкожно кофеин в возрастных дозах или внутримышечно гидрокортизон (12,5-50 мг).

♦ Проба с аргинином.

- Механизм. Использование аргинина для проведения стимуляционных проб на выброс СТГ связано с его предполагаемыми  $\alpha$ -адренергическим и серотонинергическим действиями, а также со способностью подавлять секрецию соматостатина. Кроме того, в отличие от других стимуляционных проб на выброс СТГ пробы обладают относительно хорошей переносимостью.

- Методика. 10% раствор аргинина гидрохлорида\* вводят внутривенно капельно в течение 30 мин в дозе 0,5 г/кг (не более 30 г). Определение уровня СТГ проводят через 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 мин.

- Интерпретация:

▫ уровень СТГ >10 нг/мл - нормальный; ▫ уровень СТГ <7 нг/мл - тотальный дефицит гормона роста;

▫ уровень СТГ 7-10 нг/мл - парциальный дефицит гормона роста.

- Тест обладает относительно небольшой информативностью и специфичностью. В 25% случаев могут отмечаться ложнодиагностические показатели СТГ.

- Осложнения. У некоторых пациентов (особенно с дефицитом массы) при проведении теста может развиться отсроченная гипогликемия, реже отмечается рвота.

♦ Проба с инсулином (инсулин-индуцированная гипогликемия).

- Показания:

▫ дифференциальная диагностика между СТГ-недостаточностью и другими формами низкорослости;

▫ подозрение на СТГ-секретирующую аденому гипофиза (соматотропиному).

- Предположительный механизм стимулирующего действия гипогликемии на выброс гормона роста - активация  $\alpha_2$ -адренорецепторов, что приводит к подавлению высвобождения соматостатина.

- Методика. Для проведения пробы используют инсулин<sup>♦</sup> короткого действия в дозе 0,1 МЕ/кг. Концентрацию СТГ определяют через 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 мин.

- Интерпретация:

- пробу считают достоверной, если уровень гликемии снижается до 2 ммоль/л;
- повышение уровня СТГ более 10 нг/мл исключает СТГ-недостаточность;
- у 50% больных с соматотропиномой отмечают гиперергическую реакцию СТГ на стимуляцию;
- у части больных не отмечают достоверного изменения уровня СТГ.

- Основное осложнение пробы - тяжелые гипогликемические состояния, опасные возможностью летального исхода, поэтому пробу необходимо проводить при тщательном мониторировании уровня гликемии. Необходимо иметь сладкие растворы для питья и растворы для внутривенного введения.

- При исходной гликемии менее 3 ммоль/л следует воздержаться от пробы.
- При появлении клинических симптомов гипогликемии и снижении уровня глюкозы крови менее 2,2 ммоль/л следует дать сладкое питье, а при отсутствии эффекта внутривенно ввести 10% раствор декстрозы (глюкоза<sup>♦</sup>) из расчета 5,0 мл/кг. При быстром купировании симптомов гипогликемии пробы может быть продолжена.
- У детей младше 5 лет пробы с инсулином проводить не следует.

Пробы на подавление секреции соматотропного гормона.

♦ Оральный глюкозотолерантный тест.

- Методика. Пациент принимает глюкозу<sup>♦</sup> внутрь из расчета 1,75 г/кг (не более 75,0 г). Определение уровня СТГ проводят через 0, 30, 60, 90, 120, 180 мин.

- Интерпретация:

- в норме в ответ на гипергликемию отмечают снижение уровня СТГ вплоть до минимально определяемых значений;
- у больных акромегалией снижения концентрации СТГ не происходит, а у 25-30% отмечают даже парадоксальный выброс СТГ в ответ на нагрузку глюкозой.

♦ Тест с бромокриптином (парлоделом<sup>♦</sup>) на подавление секреции СТГ.

- Показание: подозрение на акромегалию. Тест одновременно позволяет определить эффективность возможной длительной терапии бромокриптином.

- Механизм. В норме агонист дофамина бромокриптин (парлодел<sup>♦</sup>) стимулирует секрецию СТГ за счет подавления соматостатинового тонуса. У больных с соматотропиномой бромокриптин подавляет гиперсекрецию СТГ.

- Методика. Бромокриптин в дозе 2,5 мг принимают внутрь. Определение концентрации СТГ проводят через 0, 120, 240 мин.

- Интерпретация:

- в норме уровень СТГ в ответ на прием бромокриптина повышается;
- тест считают положительным, если уровень СТГ снижается на 50% исходного.

Пробы для определения функционального состояния рецептора гормона роста.

♦ Проба с СТГ.

- Показание: подозрение на дефект рецептора гормона роста (синдром Ларона).  
- Механизм. Тест основан на способности гормона роста активировать секрецию ИРФ-1 в печени и заключается в сопоставлении концентраций ИРФ-1 до и после стимуляции.

- Методика:

- в 1-й день проводят определение базального уровня ИРФ-1;

- с 1-го по 4-й день на ночь подкожно вводят рекомбинантный ГР в дозе 0,1 МЕ/кг;
- на 5-й день утром проводят повторное определение ИРФ-1.

- Интерпретация. Повышение уровня ИРФ-1 менее чем на 15 нг/мл свидетельствует о резистентности к ГР.

Оценка секреции тиреотропного гормона

Тест с тиреотропин-рилизинг-гормоном (ТРГ).

♦ Показание: оценка секреторного резерва ТТГ и степени подавления секреции ТТГ (при тиреотоксикозе).

♦ Методика. После определения базального уровня ТТГ внутривенно струйно вводят 200 мкг ТРГ (для детей доза ТРГ составляет 100 мкг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела). Оценку стимулированного уровня ТТГ проводят через 30 мин.

♦ Интерпретация:

- уровень ТТГ после стимуляции должен превышать базальный, по крайней мере, на 2,5 мЕд/л;
- при вторичном гипотиреозе показатели базального ТТГ могут быть нормальными, однако отсутствует прирост концентрации ТТГ на стимуляцию.

♦ Реакция на тиролиберин<sup>\*</sup> может быть снижена у больных с депрессией, хронической почечной недостаточностью, вторичным гипогонадизмом, на фоне приема глюкокортикоидов, L-допы, аспирина<sup>\*</sup>, пероральных контрацептивов.

Осложнения. На фоне проведения пробы могут отмечаться тошнота, чувство жара, позывы на мочеиспускание, головная боль, повышение АД.

Оценка секреции пролактина

♦ Тест с ТРГ.

- Механизм. Тиролиберин<sup>\*</sup> стимулирует выброс пролактина лактотрофами гипофиза.
- Показание. Дифференциальная диагностика гиперпролактинемии опухолевого и неопухолевого генеза.
- Методика. После фонового определения концентрации пролактина внутривенно струйно вводят ТРГ в дозе 200-500 мкг. Определение концентрации пролактина проводят через 15, 30, 60 и 120 мин после введения ТРГ.

- Интерпретация:

- у здоровых лиц максимальную концентрацию пролактина отмечают на 15-30-й минуте, и она превышает исходную в 4-10 раз;
- для гиперпролактинемии опухолевого генеза реакция пролактина на стимуляцию отсутствует или снижена.

♦ Проба с метоклопрамидом.

- Механизм. Метоклопрамид относят к группе антагонистов дофамина центрального действия. Его введение стимулирует секрецию пролактина.

- Методика.

- Метоклопрамид вводят внутривенно струйно в дозе 10 мг. Определение концентрации пролактина проводят через 0, 15, 30, 60, 120 мин.
- Метоклопрамид в дозе 20 мг принимают внутрь. Уровень пролактина определяют через 0, 30, 60, 90, 120, 180 мин.

- Интерпретация:

- у здоровых лиц концентрация пролактина после стимуляции превышает исходную в 10-15 раз;

- при гиперпролактинемии опухолевого генеза реакция на метоклопрамид снижена или отсутствует.

Оценка секреции лутеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона

Проба с люлиберином.

♦ Механизм. Люлиберин - гипоталамический гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ). Под его воздействием происходит стимуляция секреции ЛГ и ФСГ гипофизом.

♦ Показания:

- дети с задержкой полового развития с целью дифференциальной диагностики между гипогонадотропным гипогонадизмом и конституциональной задержкой пубертата;

- дети с ППР с целью дифференциальной диагностики между центральным и периферическим ППР.

♦ Методика.

- В классическом варианте внутривенно вводят 100 мкг синтетического аналога люлиберина.

Определение ЛГ, ФСГ проводят исходно и через 15, 30, 60, 120 мин после стимуляции.

- У детей можно использовать синтетический аналог ГнРГ суточного действия - бусерелин (по 1 капле в каждую ноздрю) или трипторелин (диферелин\*) по 0,1 мг подкожно. В этом случае уровень ЛГ, ФСГ исследуют исходно и через 1, 4, 24 ч после введения аналога.

♦ Интерпретация. Уровни ЛГ выше 10 Ед/л свидетельствуют об активации истинного (гонадотропинзависимого) полового развития.

Оценка секреции антидиуретического гормона Проба с лишением жидкости.

♦ Показание. Дифференциальная диагностика дефицита антидиуретического гормона (АДГ) (центральный несахарный диабет) от других причин гипотонической полиурии (нефрогенный несахарный диабет, психогенная полидипсия).

♦ Механизм. Важно понимать, что концентрационная способность почек индивидуальна, поэтому установить нижнюю границу нормы для осмоляльности мочи невозможно. Низкая осмоляльность мочи как в разовой порции мочи, так в серии порций и при пробе с ограничением жидкости не позволяет отличить дефицит АДГ от другой причины полиурии, поэтому пробу с лишением жидкости всегда дополняют определением соотношения осмоляльности мочи и плазмы и оценивают реакцию на введение АДГ или его синтетических аналогов. При невозможности определения осмоляльности вместо осмоляльности мочи можно использовать относительную плотность мочи, а вместо осмоляльности плазмы крови - уровень натрия в плазме крови.

♦ Методика.

- Если больной получает препараты АДГ, их отменяют с вечера накануне пробы. При выраженной полиуреи пробу начинают в 6-8 ч утра. При незначительной полиуреи или наличии у больного гипонатриемии пробу можно начать в полночь. Перед началом пробы больного взвешивают, измеряют пульс и АД, берут образец плазмы крови, в котором определяют уровни электролитов (калия, натрия). Затем больного просят не пить и каждый час определяют осмоляльность мочи. За больным проводят тщательное наблюдение. Пробу прекращают при ухудшении состояния больного, падении АД, признаках обезвоживания, потере массы тела более чем на 3-5% исходной.

- После того как осмоляльность мочи перестанет нарастать в 3-х последовательных порциях мочи, приступают ко второй части пробы. Перед этим у больного повторно берут кровь для определения уровня электролитов в плазме. Затем больному вводят аргипрессин - 5 Ед подкожно или десмопрессин - 1 мкг подкожно, 10 мкг интраназально или 0,1-0,2 мг внутрь. После этого

больному разрешают пить, а через 30-60 мин собирают последнюю порцию мочи и определяют ее осмоляльность.

◆ **Интерпретация.**

- В норме у здорового человека осмоляльность плазмы (уровень натрия в плазме) не нарастает или нарастает незначительно, а после введения АДГ осмоляльность мочи нарастает не более чем на 9%; при центральном несахарном диабете прирост осмоляльности всегда будет больше.

- Причины полиурии при отсутствии влияния АДГ на осмоляльность мочи - гипокалиемия, заболевания почек, нефрогенный несахарный диабет.

- При психогенной полидипсии проба затягивается на длительное время. В этом случае нарастание осмоляльности мочи после введения АДГ будет меньше чем на 9%.

Тесты для оценки функций надпочечников

Тесты для оценки функций коры надпочечников

Тесты с дексаметазоном на подавление секреции АКТГ гипофизом

Дексаметазон - высокоактивный глюкокортикоид, способный в небольшой концентрации подавлять секрецию АКТГ гипофизом. При радиоиммунологическом исследовании антитела к кортизолу очень слабо связываются с дексаметазоном, т.е. в ходе теста на фоне приема дексаметазона в крови и в моче определяют истинный кортизол. Это позволяет использовать дексаметазон в тестах подавления секреции АКТГ, не опасаясь его влияния на содержание кортизола в плазме и моче.

◆ Малую дексаметазоновую пробу проводят при подозрении на синдром гиперкортицизма для дифференциальной диагностики между функциональным и патологическим гиперкортицизмом.

- Стандартный двухдневный тест. Перед проведением пробы определяют фоновую суточную экскрецию кортизола. С 8.00 ч пациент принимает дексаметазон 0,5 мг каждые 6 ч (общая доза дексаметазона - 4 мг) в течение 2 сут. На 2-е сутки теста производят сбор суточной мочи на определение свободного кортизола. Через 6 ч после последнего приема дексаметазона в крови определяют уровни кортизола, АКТГ.

- Ночной тест. Детям дексаметазон назначают в 23.00-24.00 ч в дозе 0,3 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела (взрослым - 1,0 мг). В 8.00 ч производят забор крови на определение кортизола. В норме концентрация кортизола должна быть менее 140 нмоль/л (5 мЕд/дл).

- **Интерпретация результатов.**

▫ Ночной тест является скрининговым для исключения гиперкортицизма. Уровень кортизола после проведения теста менее 140 нмоль/л (5 мЕд/дл) или снижение его на 50% исходного исключают гиперкортицизм.

▫ Уровни кортизола 140-275 нмоль/л (5-10 мЕд/л) требуют дальнейшего проведения двухдневного теста.

▫ Подавление уровня свободного кортизола мочи менее 27 нмоль/24 ч на 2-й день приема дексаметазона, а также снижение уровня кортизола крови менее 140 нмоль/л и АКТГ менее 2,2 пмоль/л (10 пг/мл) в ходе двухдневного теста свидетельствуют о подавлении секреции АКТГ и исключают гиперкортицизм.

▫ Определение кортизола в сыворотке крови после двухдневного теста не обязательно, но подтверждает показатели экскреции кортизола с мочой.

◆ Большую дексаметазоновую пробу проводят после подтверждения наличия гиперкортицизма с целью дифференциальной диагностики различных форм гиперкортицизма, вызванных опухолями надпочечников, АКТГ-эктопированными опухолями и АКТГсекретирующими аденомами гипофиза. В отличие от опухолей над почечниками, секретирующих кортизол, и

эктопированных опухолей, АКТГ-продуцирующие аденомы гипофиза частично сохраняют способность к отрицательной обратной связи после экзогенного введения больших доз глюкокортикоидов, т.е. на фоне введения больших доз дексаметазона уровень кортизола снижается.

- Стандартный двухдневный тест. После определения фоновой суточной экскреции кортизола и содержания кортизола и АКТГ в крови больной принимает 2 мг дексаметазона каждые 6 ч в течение 2 дней (общая доза дексаметазона - 16 мг). На 2-е сутки проводят определение кортизола мочи. Дополнительно через 6 ч после последнего приема дексаметазона возможно определение кортизола и АКТГ в крови.

- Ночной тест. В 23.00-24.00 ч детям старше 10 лет назначают 8 мг дексаметазона. В 8.00 ч проводят определение кортизола, АКТГ сыворотки крови.

- Интерпретация результатов.

▫ У 90% пациентов с болезнью Иценко-Кушинга (АКТГ-продуцирующими аденомами гипофиза) на 2-е сутки теста происходит снижение экскреции кортизола примерно на 50% исходного. Исключение - больные с гиперкортицизмом значительной тяжести, особенно при наличии макроаденомы.

▫ У подавляющего большинства больных с АКТГ-эктопированным синдромом результаты пробы отрицательные, однако в 5% случаев все же отмечается подавление секреции АКТГ, кортизола.

▫ При кортикостеромах снижения уровня кортизола не происходит.

При проведении тестов с дексаметазоном возможны следующие сложности, которые могут привести к неправильной трактовке результатов:

- ◆ неправильный сбор мочи;
- ◆ колебания в секреции гормонов опухолями, особенно при кортикостеромах и при эктопической продукции АКТГ;
- ◆ нарушение схемы приема дексаметазона пациентом;
- ◆ аномалии метаболизма дексаметазона.

Тест с кортикотропин-рилизинг-гормоном (КРГ).

◆ Показания:

- дифференциальная диагностика различных форм гиперкортицизма;  
- исследование секреции АКТГ аденогипофизом при подозрении на вторичный гипокортицизм.

◆ Механизм. Тест дифференциальной диагностики различных форм гиперкортицизма основан на том, что аденомы гипофиза, продуцирующие АКТГ, способны отвечать на стимуляцию КРГ в отличие от АКТГ-эктопированных и надпочечниковых опухолей, где имеет место гипоплазия гипофиза. Таким образом, пробы необходимы для дифференциальной диагностики болезни Иценко-Кушинга и других форм гиперкортицизма. Проведение теста для диагностики вторичного гипокортицизма обусловлено низкой информативностью базального уровня АКТГ, который при этом заболевании может определяться в пределах нормы.

◆ Методика. Натощак проводят определение уровня АКТГ и кортизола. Через 30 мин внутривенно медленно вводят КРГ в дозе 1 мг/кг (взрослым - 100 мг). Далее уровни АКТГ и кортизола определяют через 15, 30, 45, 60, 90, 120 мин.

◆ Интерпретация:

- при АКТГ-продуцирующих аденомах гипофиза уровень АКТГ повышается на 35% исходного и более;

- при АКТГ-эктопированном синдроме и опухолях надпочечников подобных изменений не происходит;

- при подозрении на вторичную надпочечниковую недостаточность повышение уровня кортизола до 550 нмоль/л (20 мг/дл) и более в ответ на стимуляцию исключает этот диагноз; достаточным считают подъем уровня кортизола на 50% исходного.

Проба с адренокортикотропным гормоном.

◆ Для проведения пробы используют синтетический аналог АКТГ - тетракозактид (синактен<sup>♦</sup>), мощно и быстро стимулирующий синтез глюкокортикоидов. Синактен<sup>♦</sup> выпускают в двух формах - для внутривенного (для проведения кратковременной пробы) и внутримышечного введения (синактен депо<sup>♦</sup> - для проведения длинной пробы). Синактен-депо<sup>♦</sup> выпускают в форме суспензии, содержащей 1 мг активного вещества.

◆ Показания.

- Диагностика первичной надпочечниковой недостаточности.

- Выявление стертых дефектов биосинтеза гормонов надпочечников (неклассическая форма дефицита 21-гидроксилазы).

- Проведение пробы целесообразно лишь в случае получения сомнительных данных базальных уровней кортизола и 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП):

▫ базальный уровень кортизола более 500 нмоль/л исключает диагноз первичной надпочечниковой недостаточности и проведение пробы нецелесообразно;

▫ базальный уровень 17-ОНП более 15 нмоль/л позволяет диагностировать неклассическую форму дефицита 21-гидроксилазы без проведения пробы;

▫ у девочек-подростков определение базального уровня 17-гидроксипрогестерона и пробу с синактеном<sup>♦</sup> проводят строго в фолликулярную фазу менструального цикла.

◆ Короткий тест с АКТГ (синактен<sup>♦</sup>).

- Методика. За 30 мин до начала пробы проводят определение концентрации кортизола (диагностика первичной надпочечниковой недостаточности) и 17-ОНП (диагностика неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы). Синактен<sup>♦</sup>, растворенный в 5 мл 0,9% раствора натрия хлорида, вводят внутривенно струйно в дозе 0,25 мг (детям до 1 года - 0,025 мг). Забор крови на определение концентрации кортизола осуществляют через 60 мин после стимуляции.

- Интерпретация.

▫ У здоровых детей синактен<sup>♦</sup> повышает уровень кортизола в плазме минимум в 2 раза.

▫ Уровень кортизола на фоне стимуляции более 550 нмоль/л (200 нг/мл) исключает первичную надпочечниковую недостаточность.

▫ Повышение уровня 17-ОНП более 45 нмоль/л позволяет диагностировать неклассическую форму дефицита 21-гидроксилазы.

◆ Длинная пробы с АКТГ (синактен-депо<sup>♦</sup>).

- Показания и методика.

▫ Дифференциальная диагностика между первичной и вторичной надпочечниковой недостаточностью: после фонового определения свободного кортизола в суточной моче однократно вводят синактен-депо<sup>♦</sup> в дозе 1 мг внутримышечно; на 1-й, 3-й, 5-й день после стимуляции проводят исследование мочи на свободный кортизол.

▫ Диагностика стертых дефектов стероидогенеза надпочечников (21-гидроксилазная недостаточность): определение базального уровня 17-ОНП, кортизола проводят с 8.00 до 9.00, а затем через 12 и 24 ч после внутримышечного введения синактена\*. - Интерпретация.

▫ Нормальным считают подъем уровня кортизола на стимуляции в 3-5 раз.

▫ При полной первичной надпочечниковой недостаточности уровень кортизола не изменяется.

▫ В случае парциального гипокортицизма базальные показатели кортизола могут быть нормальными, однако увеличения концентрации кортизола к 3-му дню пробы не происходит.

▫ Уровень кортизола мочи при вторичной надпочечниковой недостаточности в первые дни после стимуляции может сохраняться прежним, однако к 3-5-му дню уровень свободного кортизола сравним с показателями после стимуляции здоровых лиц.

▫ Для неклассического варианта недостаточности 21-гидроксилазы характерен подъем 17-ОНП более 45 нмоль/л.

Пробы для оценки функций мозгового слоя надпочечников Проба с а-блокатором - тропафеном<sup>o</sup>.

♦ Методика. Внутривенно вводят 5 мг препарата, разведенного в 2 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Контроль АД проводят до и в течение 5 мин (каждые 30 с) после введения тропафена.

♦ Интерпретация. Пробу считают положительной, если в течение 3 мин систолическое АД снижается более чем на 30 мм рт.ст.

Пробу с гистамином, провоцирующую приступ, в детском возрасте применяют редко, поскольку у этой категории больных чаще имеет место высокая и стойкая артериальная гипертензия.

Тесты для оценки функций  $\beta$ -клеток поджелудочной железы

Проба с голоданием

Проба с голоданием - «золотой стандарт» диагностики врожденного гиперинсулинизма.

Продолжительность голодного промежутка зависит от возраста и веса ребенка. В настоящее время стандартизованные протоколы данного диагностического теста у детей отсутствуют. Мы рекомендуем использовать следующие временные промежутки:

♦ новорожденные со ЗВУР - 2,5-3 ч;

♦ новорожденные с нормальным весом - 3,5-4 ч; дети в возрасте 1-3 мес - 6 ч;

♦ дети в возрасте 3-6 мес - 8 ч;

♦ дети в возрасте 6-12 мес - 10-12 ч;

♦ дети в возрасте 1-2 года - 15-18 ч;

♦ дети в возрасте 2-7 лет - 20 ч;

♦ дети старше 7 лет - 24 ч.

В ходе пробы всем больным необходимо проводить мониторинг гликемии. Новорожденным с высокой потребностью во внутривенной инфузии контроль уровня сахара крови необходим каждые 15-20 мин; детям более старшего возраста контроль гликемии можно выполнять каждые 30-60 мин. Пробу останавливают в любой момент при развитии гипогликемии.

На первом этапе обследования базально и на фоне лабораторной гипогликемии (менее 3 ммоль/л) необходимо проанализировать следующие лабораторные показатели:

♦ уровни инсулина, С-пептида, кортизола, ГР в сыворотке крови;

♦ уровень кетоновых тел в плазме крови или в моче;

♦ уровень свободных жирных кислот;

♦ уровень аммония в сыворотке крови;

♦ анализ крови на спектр аминокислот и ацилкарнитинов (только на фоне голодания);

♦ анализ крови на лактат.

NB! Пробу с голоданием следует проводить в условиях стационара под наблюдением квалифицированного медицинского персонала и только при наличии венозного доступа. Если ребенок на момент обследования получает инфузию глюкозы<sup>\*</sup>, резко ее отменять не следует - необходимо плавное снижение скорости поступающего раствора (шаг снижения - 5 мл/ч каждые 15-20 мин). Забор крови для гормонального исследования проводят при снижении уровня гликемии менее 3 ммоль/л.

NB! У новорожденных с врожденным гиперинсулинизмом гипогликемии могут развиваться стремительно и носить минимальные клинические проявления, поэтому при проведении пробы необходимо подготовить 10% раствор декстрозы (глюкоза<sup>\*</sup>) для болясного введения, а также иметь глюкагон, введение которого может потребоваться при потере венозного доступа.

Интерпретация результатов пробы с голоданием при врожденном гиперинсулинизме.

- ◆ Уровень инсулина в крови будет иметь определяемые значения на фоне гипогликемии ( $>2$  мкЕд/мл). Уровень инсулина не обязательно будет высоким (!), формально он может не выходить за пределы референсных значений.
- ◆ Уровень С-пептида базально и в момент гипогликемии будет нормальным или повышенным.
- ◆ Уровень кортизола в момент гипогликемии может быть ниже 500 нмоль/л, что не свидетельствует о наличии у ребенка надпочечниковой недостаточности.
- ◆ Уровень СТГ в момент гипогликемии будет иметь нормальные/ высокие значения.
- ◆ Уровни кетоновых тел и свободных жирных кислот на фоне голодания будут низкими (не будет адекватного нарастания по сравнению с базальными показателями).
- ◆ Уровень аммония в крови может быть нормальным или значительно повышенным (при лейцинчувствительной гипогликемии).
- ◆ Уровни аминокислот и ацилкарнитина должны сохранять нормальные соотношения.
- ◆ Уровень лактата крови - в пределах нормы.

Проба с глюкагоном

- ◆ Показание. Проба может быть использована в качестве дополнительного подтверждающего метода диагностики и завершать пробу с голоданием.
- ◆ Методика. Пациенту внутримышечно или внутривенно вводят глюкагон в дозе 0,3-0,5 мг/кг (не более 1 мг). Уровень гликемии оценивают через 5, 10, 15 и 30 мин.
- ◆ Интерпретация. Подъем гликемии должен составить не менее чем на 1,7 ммоль/л от исходного значения.

Оральный глюкозотолерантный тест

Показания:

- ◆ оценка состояния углеводного обмена;
- ◆ определение уровня инсулиносекреции;
- ◆ определение чувствительности к инсулину.

Методика проведения ОГТТ. В течение 3 дней до проведения теста обследуемый должен получать питание с достаточным содержанием углеводов (не менее 200-250 г/сут). Пробу проводят утром натощак после 10-14 ч голодания (но не более 16 ч), на фоне обычной физической активности, в положении сидя или лежа. Предпочтительна установка внутривенного катетера. У обследуемого осуществляют взятие венозной крови для определения уровня гликемии и иммунореактивный инсулин (ИРИ) натощак, после чего он выпивает глюкозу<sup>\*</sup> из расчета 1,75 г/кг массы тела (но не более 75 г), растворенную в стакане воды (250 мл), в течение 5 мин (можно с добавлением сока лимона). Исследование концентраций ИРИ и глюкозы в крови проводят натощак (0 мин), а также через 30, 60, 90 и 120 мин после нагрузки глюкозой. Тест не

проводят во время инфекционного заболевания, при повышении температуры тела. Образцы крови не должны иметь гемолиза, так как он вызывает быстрое разрушение ИРИ.

Интерпретация результатов ОГТТ. Существует две системы единиц измерения глюкозы крови - традиционная (в мг%) и международная система - СИ (в ммоль/л):

1 ммоль/л = 18 мг% (мг/100 мл, мг/дл).

♦ Оценка гликемии.

- В соответствии с рекомендациями ВОЗ, диагностическое значение имеют следующие уровни глюкозы плазмы крови натощак:

▫ нормальное содержание глюкозы в плазме крови натощак составляет до 6,1 ммоль/л (<110 мг/100 мл);

▫ содержание глюкозы в плазме крови натощак в пределах 6,17,0 ммоль/л (110-126 мг/100 мл) определяют как НГН;

▫ уровень гликемии в плазме натощак более 7,0 ммоль/л (>126 мг/100 мл) расценивают как предварительный диагноз сахарного диабета, который должен быть подтвержден.

- При проведении орального глюкозотолерантного теста:

▫ нормальная толерантность к глюкозе характеризуется гликемией через 2 ч после нагрузки глюкозой менее 7,8 ммоль/л (<140 мг/100 мл);

- повышение концентрации глюкозы в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах 7,8-11,1 ммоль/л (140-200 мг/100 мл) свидетельствует о нарушении толерантности к глюкозе (НТГ);

- содержание глюкозы в плазме венозной крови через 2 ч после нагрузки глюкозой более 11,1 ммоль/л (>200 мг/100 мл) свидетельствует о диагнозе сахарного диабета, который должен быть подтвержден последующими исследованиями.

♦ Оценка ИРИ. Уровень ИРИ более 18 мкЕд/мл натощак или выброс ИРИ более 150 мкЕд/мл в ходе ОГТТ свидетельствуют об гиперинсулинемии, инсулинорезистентности.

Тесты для оценки функций половых желез

Проба с гестагенами

♦ Показание. Ановуляторная олигоили аменорея при подозрении на лuteиновую недостаточность.

♦ Механизм. Эстрогены вызывают пролиферацию слизистой оболочки матки, тогда как гестагены приводят к секреторной трансформации уже стимулированного эстрогенами эндометрия. При ановуляторных циклах эстрогены вырабатываются в достаточном количестве, однако имеет место недостаточность желтого тела, и, как следствие, гестагенов.

♦ Методика. Для проведения теста используют медроксипрогестерон по 10 мг/сут внутрь в течение 6 дней или 1% раствор прогестерона внутримышечно в течение 6 дней.

♦ Интерпретация.

- Появление менструалоподобной реакции через 3 сут после отмены гестагенов свидетельствует о том, что эндометрий нормально реагирует на эстрогены, и, следовательно, уровни ЛГ и ФСГ достаточны для нормальной секреции эстрогенов, а аменорея обусловлена нарушением овуляции и образования желтого тела.

- При отсутствии менструалоподобной реакции можно предположить дефицит ЛГ и ФСГ либо гипоплазию эндометрия. В этом случае показано проведение эстроген-прогестероновой пробы.

Стимуляционная проба с эстрогенами и прогестагенами

♦ Показание. Определение функциональной активности эндометрия, как правило, после отрицательной пробы с гестагенами.

◆ Методика. По аналогии с нормальным циклом следует принимать эстрогены (эстрадиола валерат 1 мг) в течение 10-12 дней. Затем добавляют гестагены (медроксипрогестерон 10 мг/сут) в течение 10-12 дней.

◆ Интерпретация.

- При появлении менструалоподобной реакции на 3-5-е сутки после отмены препаратов можно сделать вывод о сохранности функции эндометрия.

- Отсутствие реакции свидетельствует о гипоплазии эндометрия.

Проба с хорионическим гонадотропином

◆ Показания:

- подозрение на анохидизм для определения наличия testikuлярной ткани;

- интерсексуальное строение наружных гениталий для дифференциальной диагностики форм ложного мужского гермафродитизма (при подозрении на дефицит 5a-редуктазы и дефицит 17(3-гидроксистероиддегидрогеназы).

◆ Механизм. Хорионический гонадотропин, связываясь с рецепторами к ЛГ клеток Лейдига, стимулирует секрецию тестостерона.

◆ Методика. Базальный уровень тестостерона (а также андростендиона, 5a-дегидротестостерона) определяют в период 8.00-10.00 ч. Затем внутримышечно вводят хорионический гонадотропин в дозе 5000 Ед/м2 площади поверхности тела. Забор крови после стимуляции проводят через 48-72 ч после последней инъекции. Хорионический гонадотропин следует вводить строго внутримышечно, поскольку препарат плохо всасывается из жировой ткани. Неправильное введение препарата, особенно у пациентов с избыточной массой тела, может привести к недостаточной стимуляции синтеза тестостерона, и, соответственно, к ложноотрицательным результатам.

◆ Интерпретация.

- Уровни тестостерона более 100 нг/дл (3,5 нмоль/л) у препубертатных мальчиков и более 900 нг/дл (31 нмоль/л) у мужчин свидетельствуют о сохранной функции клеток Лейдига.

- Повышенное соотношение 5a-дегидротестостерона к тестостерону предполагает наличие у больного дефицита 5a-редуктазы.

- Повышенное соотношение андростендиона к тестостерону свидетельствует о дефиците 17(3-гидроксистероиддегидрогеназы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология: Руководство для врачей. - М., 2002.
2. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность. - М.: ИндексПринт, 1998.
3. Детская эндокринология / Под ред. М.А. Жуковского. - М.: Медицина, 1995.
4. Нейроэндокринология / Под ред. Е.И. Маровой. - Ярославль: ДИА-пресс, 1999.
5. Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. - М., 1999.
6. Blum W.F., Ranke M.B., Savage M.J. et al. Pharmacia Study Group. Insulin-like growth factors and their binding proteins in patients with growth hormone receptor deficiency: suggestions for new diagnostic criteria // Acta Paed. - 1992. - N 383. - P. 125-126.
7. Laron Z., Topper E., Gil-Ad I. Oral clonidine - a simple, safe and effective test for growth hormone secretion / In: Laron Z., Butenandt O. Evaluation of growth hormone secretion - physiology and clinical application // Pediatric and adolescent endocrinology. - N 12. - P. 103-115. - Karger, Basel, 1983.

8. Liddle G.W. Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1960. - N 20. - P. 1539-1560.
9. New M., Lorenzen F., Lerner A., et al. Genotyping steroid 21-hydroxilase deficiency: Hormonal reference data // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1983. - N 57. - P. 320-326.
10. Nugent C.A., Nichols T., Tyler F.H. Diagnosis of Cushing's syndrome: single dose dexamethasone test // Arch. Intern. Med. - 1965. - N 116. - P. 172-176.
11. Sippel W.D., Monig H.M., Partsch C.-J. Endokrinologische Funktions-Diagnostik. - Kiel, 1999.
12. Tassoni P., Cacciari E., Cau M. et al. Variability of growth hormone response to pharmacological and sleep tests performed twice in short children // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1990. - N 71. - P 230-234.
13. Wilson: Williams Textbook of Endocrinology, 9<sup>th</sup> ed., 1998. - P. 580-582.

◆ Интерпретация.

- Уровни тестостерона более 100 нг/дл (3,5 нмоль/л) у препубертатных мальчиков и более 900 нг/дл (31 нмоль/л) у мужчин свидетельствуют о сохранный функции клеток Лейдига.
- Повышенное соотношение 5 $\alpha$ -дегидротестостерона к тестостерону предполагает наличие у больного дефицита 5 $\alpha$ -редуктазы.
- Повышенное соотношение андростендиона к тестостерону свидетельствует о дефиците 17(3-гидроксистероиддегидрогеназы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология: Руководство для врачей. - М., 2002.
2. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность. - М.: ИндексПринт, 1998.
3. Детская эндокринология / Под ред. М.А. Жуковского. - М.: Медицина, 1995.
4. Нейроэндокринология / Под ред. Е.И. Маровой. - Ярославль: ДИА-пресс, 1999.
5. Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. - М., 1999.
6. Blum W.F., Ranke M.B., Savage M.J. et al. Pharmacia Study Group. Insulin-like growth factors and their binding proteins in patients with growth hormone receptor deficiency: suggestions for new diagnostic criteria // Acta Paed. - 1992. - N 383. - P. 125-126.
7. Laron Z., Topper E., Gil-Ad I. Oral clonidine - a simple, safe and effective test for growth hormone secretion / In: Laron Z., Butenandt O. Evaluation of growth hormone secretion - phisiology and clinical application // Pediatric and adolescent endocrinology. - N 12. - P. 103-115. - Karger, Basel, 1983.
8. Liddle G.W. Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1960. - N 20. - P. 1539-1560.
9. New M., Lorenzen F., Lerner A., et al. Genotyping steroid 21-hydroxilase deficiency: Hormonal reference data //J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1983. - N 57. - P. 320-326.
10. Nugent C.A., Nichols T., Tyler F.H. Diagnosis of Cushing's syndrome: single dose dexamethasone test // Arch. Intern. Med. - 1965. - N 116. - P. 172-176.
11. Sippel W.D., Monig H.M., Partsch C.-J. Endokrinologische Funktions-Diagnostik. - Kiel, 1999.
12. Tassoni P., Cacciari E., Cau M. et al. Variability of growth hormone response to pharmacological and sleep tests performed twice in short children // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1990. - N 71. - P 230-234.
13. Wilson: Williams Textbook of Endocrinology, 9<sup>th</sup> ed., 1998. - P. 580-582.

## ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- МODY 44 Аденома железы  
паращитовидной 163 Аппарат Илизарова 100,102 Атаксия Фридрейха 18 Ахондроплазия 99  
Болезнь Аддисона 182 Блаунта 207 Грейвса *См. также Зоб*  
диффузно-токсический 14 Иценко-Кушинга 144 Гемоглобин гликированный 45 Гинекомастия 132 Гиперальдостеронизм  
первичный 154 Гиперинсулинизм  
врожденный 158 Гиперкальциемия  
гипокальциурическая  
семейная 163 Гиперпаратиреоз 163 Гипогонадизм 123 Гипопаратиреоз 170 Гипопитуитаризм 63  
Гипотиреоз врожденный 9 Гипофосфатазия 200 Гипохондроплазия 100 Гликемия 39  
Дефицит 5-альфа-редуктазы 140 Деформация Маделунга 76, 103 Диабет  
несахарный 191, 193, 194, 223, 224 сахарный  
1-го типа 18  
2-го типа 39  
неонатальный 43  
формы моногенные 43 Дисплазия спондилоэпифизарная 100 врожденная 101 поздняя Х-сцепленная 101

Дисфункция коры надпочечников  
врожденная 117 Задержка развития  
внутриутробного 95 Зоб диффузно-токсический 14 Зона Лоозера 199 Индекс массы тела 206  
Инсулинерезистентность 39 Карни-комплекс 166 Кетоацидоз 39 Кетонурия 39  
Краинифарингиома 194 Миодистрофия Дюшенна 176 Нарушение  
гликемии натощак 45  
толерантности к глюкозе 45 Недостаточность  
надпочечниковая хроническая 175  
соматотропная 63 Нейрофиброматоз 150, 166 Неоплазия эндокринная  
множественная 166 Одонтогипофосфатазия 200 Ожирение 206 Проба  
дексаметазоновая большая 225 малая 225  
с АКТГ 228  
с аргинином 218  
с гестагенами 233  
с глюкагоном 231  
с голоданием 229  
с гонадотропином  
хорионическим 234  
с инсулином 219  
с клонидином 218  
с лишением жидкости 223  
с люлиберином 222  
с метоклопрамидом 222  
с СТГ 221  
с тропафеном 229  
с эстрогенами и прогестагенами стимуляционная 233 Пролактинома 192 Развитие половое  
преждевременное 111 Рахит 197  
витамин-D-зависимый 197  
витамин-D-резистентный 197 Ретинопатия диабетическая 19 Рост целевой 63 Симптом  
Труссо 172  
Хвостека 172 Синдром  
de Morsier 66  
DEND 43  
DIDMOAD 45  
IPEX 44  
MOPD 81  
NDH 44  
Альстрема 46 аутоиммунный  
полигlandулярный  
1-го типа 182  
2-го типа 182  
3-го типа 183 Ашера 158 Бараката 170 Беквита-Видемана 158 Вермера 166 Вольфрама 18  
Горлина 166 Дауна 18 Ди Джорджи 170 Жёне 103 Кабуки 158 Кальмана 123, 129 Карпентера 182  
Кенни-Каффи 170 Клейнфельтера 123, 126 Конна 154 Корнелии де Ланге 83  
Ларона 74 Лери-Вейля 102 МакКьюна-Олбрайта-

Брайцева 111, 166 метаболический 39 Мориака 19 Морриса 136 неоплазий эндокринных множественных 150 Нунан 77 Олбрайта 171 Олгроува 176 Прадера-Вилли 81, 213 Рабсона-Менденхолла 18 Рассела-Сильвера 79 резистентности к андрогенам 136 Рейфенштейна 136 Саньяд-Сакати 170 Секкеля 80 Сипла 166 Смита-Лемли-Опица 176 Сотоса 158 Уильриха-Тернера *См. также Синдром Шерешевского-Тернера* Фара 172 фон Хиппеля-Линдау 150, 166 Шейтхауэра-Мари-Сентона 104 Шерешевского-Тернера 75 Шмидта 182 Эллис-ван-Кревельда 104 Синдромы полигlandулярные 182, 183 Соматотропинома 190 Тест глюкозотolerантный оральный 220, 231 с бромокриптином 220 с кортиcotропин-рилизинг-гормоном 226 с тиреотропин-рилизинг-гормоном 221 Феохромоцитома 150 MODY 44 Аденома железы парашитовидной 163 Аппарат Илизарова 100, 102 Атаксия Фридрейха 18 Ахондроплазия 99 Болезнь Аддисона 182 Блаунта 207 Грейвса *См. также Зоб диффузно-токсический* 14 Иценко-Кушинга 144 Гемоглобин гликированный 45 Гинекомастия 132 Гиперальдостеронизм первичный 154 Гиперинсулинизм врожденный 158 Гиперкальциемия гипокальциурическая семейная 163 Гиперпаратиреоз 163 Гипогонадизм 123 Гипопаратиреоз 170 Гипопитуитаризм 63 Гипотиреоз врожденный 9 Гипофосфатазия 200 Гипохондроплазия 100 Гликемия 39 Дефицит 5-альфа-редуктазы 140 Деформация Маделунга 76, 103 Диабет несахарный 191, 193, 194, 223, 224 сахарный 1-го типа 18 2-го типа 39 неонатальный 43 формы моногенные 43 Дисплазия спондилоэпифизарная 100 врожденная 101 поздняя Х-сцепленная 101 Дисфункция коры надпочечников врожденная 117 Задержка развития внутриутробного 95 Зоб диффузно-токсический 14 Зона Лоозера 199 Индекс массы тела 206 Инсулинерезистентность 39 Карни-комплекс 166 Кетоацидоз 39 Кетонурия 39 Краинифарингиома 194 Миодистрофия Дюшена 176 Нарушение гликемии натощак 45 толерантности к глюкозе 45 Недостаточность надпочечниковая хроническая 175

соматотропная 63 Нейрофиброматоз 150, 166 Неоплазия эндокринная множественная 166 Одонтогипофосфатазия 200 Ожирение 206 Проба дексаметазоновая большая 225 малая 225  
с АКТГ 228  
с аргинином 218  
с гестагенами 233  
с глюкагоном 231  
с голоданием 229  
с гонадотропином  
хорионическим 234  
с инсулином 219  
с клонидином 218  
с лишением жидкости 223  
с люлиберином 222  
с метоклопролидом 222  
с СТГ 221  
с тропафеном 229  
с эстрогенами и прогестагенами стимуляционная 233 Пролактинома 192 Развитие половое преждевременное 111 Рахит 197  
витамин-D-зависимый 197  
витамин-D-резистентный 197 Ретинопатия диабетическая 19 Рост целевой 63 Симптом